

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ**

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ИХТИОЗОМ**

**Главный внештатный
специалист педиатр
Минздрава России
Академик РАН
А.А. Баранов**

2015

Оглавление

МЕТОДОЛОГИЯ	2
ОПРЕДЕЛЕНИЕ	4
Код по МКБ-10	4
КЛАССИФИКАЦИЯ	4
<i>Вульгарный ихтиоз</i>	6
<i>X-сцепленный ихтиоз</i>	8
<i>Врожденные не синдромальные (изолированные) ихтиозы</i>	10
<i>Аутосомно-рецессивные врожденные ихтиозы</i>	11
<i>Небуллезная врожденная ихтиозиформная эритродермия</i>	11
<i>Ламеллярные (пластинчатые) ихтиозы</i>	12
<i>Буллезные (эпидермолитические; кератинопатические)ихтиозы</i>	13
<i>Ихтиоз иглистый Курта-Маклина</i>	16
<i>Ихтиоз буллезный типа Сименса (ихтиоз эксфолиативный)</i>	16
Особые формы ихтиозов	16
<i>Ихтиоз Арлекина (Ихтиоз плода)</i>	16
<i>Синдром отслаивающейся кожи (пилинг-синдром)</i>	18
<i>Другой врожденный ихтиоз</i>	19
ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ	19
ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ТЯЖЕЛЫМИ ФОРМАМИ ИХТИОЗА.....	19
ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА.....	23
ПРОФИЛАКТИКА.....	23
ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ С ИХТИОЗОМ	23
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	24

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ИХТИОЗОМ

Данные клинические рекомендации разработаны профессиональной ассоциацией детских врачей Союз педиатров России, актуализированы, утверждены на XVIII Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 14 февраля 2015г.

Состав рабочей группы: акад. РАН Баранов А.А., чл.-корр. РАН Намазова-Баранова Л.С., д.м.н. Мурашкин Н.Н., к.м.н. Ермилова А.И., к.м.н. Меньщикова Г.В., Пильгуй Э.И.

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки /конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

- поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

- доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов.
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается).

Таблица 1.
Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций.

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Неаналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:
Консенсус экспертов.

Таблица 2.
Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций.

Сила	Описание
A	По меньшей мере один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs):

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами.

Комментарии, полученные от экспертов, систематизированы и обсуждены членами рабочей группы. Вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не были внесены, то зарегистрированы причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для обсуждения в предварительной версии на совещании рабочей группы, Исполкома СПР и членов профильной комиссии в феврале 2015 года.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно проанализированы членами рабочей группы.

Основные рекомендации:

Сила рекомендаций (A–D) приводится при изложении текста рекомендаций.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ихтиозы (от греч. ichthys-рыба) – гетерогенная группа кожных заболеваний, для которых характерно генерализованное нарушение кератинизации, клинически проявляющееся диффузным гиперкератозом.

Существуют как наследственные, так и приобретенные формы ихтиоза. Общим для всех форм ихтиоза является генетически детерминированное изменение эпидермиса, которое приводит к нарушению его барьерной функции и снижению способности связывать воду. [10,12]

Код по МКБ-10

Q80 Врожденный ихтиоз

Q80.0 Ихтиоз простой

Q80.1 Ихтиоз, связанный с X-хромосомой
[X-сцепленный ихтиоз]

Q80.2 Пластинчатый [ламеллярный] ихтиоз
Коллодиевый ребенок

Q80.3 Врожденная буллезная ихтиозиформная эритродермия

Q80.4 Ихтиоз плода [«плод Арлекина»]

Q80.8 Другой врожденный ихтиоз

Q80.9 Врожденный ихтиоз неуточненный

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

По данным литературы частота встречаемости врожденного ихтиоза в популяции зависит от географической зоны и составляет в среднем: при вульгарном ихтиозе – 1:250-1:1 000, X-сцепленном – 1:2 000-1:6 000, ламеллярном – менее 1:300 000, при ихтиозиформной эритродермии – 1:100 000.

На территории РФ в 2011г зарегистрировано всего 6488 больных, из них с впервые в жизни установленным диагнозом 1384 человека. Всего детей 2847 человека, что составляет 13,1 чел на 100 000 населения, из них с впервые в жизни установленным диагнозом 858 человек (3,9 человек на 100 0000 населения).

КЛАССИФИКАЦИЯ

1. Первичный ихтиоз

- *Изолированные вульгарные ихтиозы (дебютирующие чаще после 3-го месяца жизни)*
 - ✓ вульгарный (син.: вульгарный аутосомно-доминантный ихтиоз, обычный ихтиоз) (Q80.0);
 - ✓ рецессивный, X-сцепленный (син.: X-сцепленный ихтиоз, чернеющий ихтиоз) (Q80.1);
- *Изолированные врожденные ихтиозы (дебютирующие с рождения с генерализованного гиперкератоза и шелушения/коллодийной пленки; Q80.8)*
 - Ламеллярный ихтиоз/небуллезная врожденная ихтиозиформная эритродермия
 - Фенотип ламеллярного ихтиоза
 - Фенотип небуллезной врожденной ихтиозиформной эритродермии

– Промежуточный фенотип

- «Самопроизвольно выздоравливающий» коллодиевый плод
- Ихтиоз по типу «купального костюма»
- Ихтиоз Арлекина (син.: «плод Арлекина»; ихтиоз плода; кератоз врожденный; ихтиоз внутриутробный; гиперкератоз универсальный врожденный);
- Аутосомно-доминантный ламеллярный ихтиоз;
- Буллезная ихтиозиформная эритродермия (син.: эритродермия Брока; ихтиозиформный эпидермолитический гиперкератоз; Q80.3);
- Буллезный ихтиоз Сименса (син.: поверхностный эпидермолитический ихтиоз; эксфолиативный ихтиоз);
- Иглистый ихтиоз Курта-Маклина;
- Синдром отслаивающейся кожи или пилинг-синдром; Q80; (син.: пилинг синдром; врожденный эксфолиативный кератолиз; пилинг-синдром тип А/В).

2. Синдромы ассоциированные с вульгарным ихтиозом

- Болезнь Рефсума (син.: болезнь накопления фитановой кислоты, обусловленный мутациями в гене РНУН. Наследственная сенсорно-моторная полинейропатия 4 типа; дебют возможен с раннего возраста до 50 лет; симптомы - ихтиоз, кератодермия ладоней и подошв, прогрессирующая мышечная слабость, мозжечковая атаксия, нетвердая походка, пигментный ретинит, периферическая полиневропатия, глухота, кардиомиопатия, аносмия;
- Дефицит сульфатаз - редкое состояние, сопровождающееся клиническими проявлениями таких заболеваний, как метахроматическая лейкоцисторфия, мукополисахаридозы и дефицит стероид-сульфатазы. Обусловлено рецессивными мутациями в гене SUMF1, приводящими к нарушению функции всех сульфатаз, включая стероидную.

3. Синдромы с врожденным ихтиозом

- Синдром Чанарина–Дофмана (син.: болезнь накопления нейтральных липидов). Врожденный мелкопластинчатый ихтиоз, гепатоспленомегалия, катаракта, лабиринтовая глухота, миопатия, атаксия, иногда отмечается микроцефалия, задержка умственного развития;
- Болезнь Гоше (болезнь Гоше тип 2);
- Синдром Шегрена-Ларссона (эритродермия, ладонно-подошвенная кератодермия, нетвердость походки, «пирамидный знак»- симптом поражения пирамидного пути, диплегия, тетраплегия, прогрессирующая задержка статомоторного и психического развития);
- Синдром Нетертона/Линейный огибающий ихтиоз (атопическая экзема, ихтиоз, эозинофилия, повышение IgE, «бамбуковые волосы»).
- Трихотиодистрофии (BIDS-синдром). Ломкие волосы, нарушение умственного развития, пониженная фертильность, карликовый рост; IBIDS-синдром: BIDS-синдром+ ихтиоз ; PIBIDS- синдром: IBIDS+фоточувствительность;
- Синдром Конради Хюнермана (син.: точечная хондродисплазия). Неонатальная эритродермия, ихтиозиформное шелушение по линиям Блашко, фолликулярная атрофодермия и полосовидная алопеция, ихтиоз конечностей, односторонняя катаракта, кифосколиоз, асимметрия лица);

- CHILD – синдром. «Врожденная гемидисплазия с ихтиозиформным невусом и дефектами конечностей»: односторонний воспалительный невус, ограниченный срединной линией, расположенный вдоль линии Блашко, односторонняя катаракта, односторонняя дисмелия, ипсилатеральная гипоплазия органа (почка, мозг, легкое, сердце);
- IFAP синдром (Ихтиоз фолликулярный с атрихией и фотофобией);
- Синдром ихтиоз при недоношенности (редкий аутосомно-рецессивный синдром, характеризующийся триадой симптомов: недоношенностью, казеозной десквамацией эпидермиса и неонатальной асфиксией).

Другие редкие заболевания и синдромы:

- ***ARC – синдром (синдром, включающий артрогрифоз, почечную дисфункцию и синдром холестаза)***
- ***СЕДНИК синдром (церебральный дисгенез, нейропатия, ихтиоз, ладонно-подошвенная кератодермия). Синдром церебральной дисгенезии, нейропатии, ихтиоза, кератодермии рук (СЦДНИК) / CEDNIK syndrome.*** Распространенность 1 : 1 000 000, аутосомно-рецессивный тип наследования. В литературе имеется описание 7 индивидуумов (четыре мальчика и три девочки), которые родились в семьях родственных браков. Причиной СЦДНИК является мутация гена SNAP29 (22q11.2), который кодирует транспорт везикул.
- ***IHSC синдром (неонатальный ихтиоз со склерозирующим холангитом и гипотрихозом).*** Распространенность 1 : 1 000 000, аутосомно-рецессивный тип наследования, мутация в гене CLDN1.
- ***Ихтиоз с гипотрихозом синдром (врожденный ихтиоз, фолликулярная атрофодермия, гипотрихоз, гипогидроз)***
- ***KID синдром (кератит, ихтиоз, глухота)***
- ***MEDNIK синдром (умственная отсталость, энтеропатия, глухота, периферическая нейропатия, ихтиоз, кератодермия);*** аутосомно-рецессивный тип наследования, мутация в гене AP1S1.
- ***Врожденный ихтиоз неуточненный (Q80.9)***
- ***Приобретенные ихтиозы (L85.0)***

ПЕРВИЧНЫЙ ИХТИОЗ

ВУЛЬГАРНЫЙ ИХТИОЗ

Этиология и эпидемиология

Вульгарный ихтиоз - аутосомно-доминантный дерматоз, с неполной пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью. Основной дефект - генетически обусловленное нарушение экспрессии профилаггина, белка кератогиалиновых гранул. Обнаружен проблемный участок с локусом на хромосоме 1q22. Выявлены мутации в гене профилаггина (R501X и 2282del4). Вероятна возможность участия нескольких генов, один из которых влияет на экспрессию профилаггина. Мутации гена профилаггина повышают риск атопических заболеваний. Дефицит профилаггина вызывает снижение содержания свободных аминокислот в роговом слое эпидермиса, функция которых удерживать воду, и как результат повышенная сухость кожи больных вульгарным ихтиозом.

Частота распространенности в популяции составляет 1:250 (среди подростков) и 1:5300 (среди взрослого населения), таким образом, это наиболее часто встречающаяся форма ихтиоза. Мужчины и женщины болеют одинаково часто.

Клиническая картина

Вульгарный ихтиоз может проявляться сразу после рождения повышенной сухостью и мелкопластинчатым шелушением, но более характерный возраст начала от 4 до 6 мес в виде серовато-белых чешуек.

Основными клиническими проявлениями этой формы ихтиоза являются выраженное шелушение кожи, повышенная складчатость ладоней и подошв, фолликулярный гиперкератоз.

Шелушение наиболее выражено на разгибательных поверхностях конечностей, меньше поражены кожа спины и живота, волосистой части головы. Чешуйки в основном мелкие, тонкие, с волнистыми краями, их цвет варьирует от белого и темно-серого до коричневого. На коже голени чешуйки самые темные и толстые, полигональной формы, плотно прикрепленные. Фолликулярный гиперкератоз в виде мелких суховатых узелков в устьях волосяных фолликулов наблюдается на коже бедер, плеч, предплечий и ягодиц, может также локализоваться на коже туловища, лица. При пальпации пораженных очагов определяется синдром «терки».

Ладони и подошвы имеют подчеркнутый рисунок, повышенную складчатость, что придает им старческий вид. Летом на подошвах часто появляются болезненные трещины. Ногтевые пластинки ломкие, крошатся со свободного края, иногда развивается онихолизис. Волосы истончаются, становятся редкими.

Экспрессивность вульгарного ихтиоза переменна. Встречаются abortивные формы заболевания, для которых характерна сухость кожи с незначительным шелушением и повышенная складчатость ладоней и подошв.

Заболевание характеризуется:

1. Наличием ихтиоза у родственников пациента 1 и 2 степени родства.
2. Появлением клинических симптомов на первом году жизни (3-7 месяцев) или позднее (до 5 лет).
3. Четкой сезонностью с улучшением в летнее время и усилением клинических проявлений в зимний период.
4. Ассоциацией с аллергическими заболеваниями: больные вульгарным ихтиозом склонны к аллергическим заболеваниям и атопии. Частота сочетания с атопическим дерматитом достигает 40-50%. Могут быть одновременно проявления бронхиальной астмы, вазомоторного ринита, крапивницы. Характерна непереносимость ряда пищевых продуктов и лекарственных препаратов.
5. Ассоциацией с сопутствующими заболеваниями: у большинства больных регистрируются заболевания желудочно-кишечного тракта и желчевыводящих путей (гастрит, энтероколит, дискинезии желчевыводящих путей), реже наблюдается крипторхизм или гипогенитализм (у 3% больных). Больные склонны к пиококковым, вирусным и грибковым инфекциям.

Диагностика

1. Положительный семейный анамнез

2. Характерная клиническая картина
3. Биопсия кожи: умеренный гиперкератоз с образованием кератотических пробок в устьях волосяных фолликулов; истончение или отсутствие зернистого слоя. В дерме скудные периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты, сальные железы атрофичные, количество волосяных фолликулов и потовых желез не изменено.
4. Электронная микроскопия: резкое снижение количества гранул кератогиалина, их мелкие размеры, локализация у края пучков тонофиламентов; снижение количества пластинчатых гранул; единичные зернистые эпителиоциты.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз вульгарного ихтиоза следует проводить с X-сцепленным ихтиозом (см. таб.1).

Лечение

Выбор терапевтических мероприятий зависит от возраста и состояния пациента. Учитывая вариабельность клинических проявлений вульгарного ихтиоза лечение назначается в соответствии со степенью выраженности клинических симптомов. При легких абортивных формах можно ограничиться наружными препаратами и бальнеологическими процедурами.

Системная терапия:

При выраженном шелушении и сухости кожи назначается ретинол, драже, раствор для приема внутрь (D) 3500-6000 МЕ на кг массы тела в сутки перорально в течение 7-8 недель, в дальнейшем дозу уменьшают в 2 раза. Можно проводить повторные курсы терапии через 1-4 месяца [1-5].

Бальнеологическое лечение:

1. Ванны со специальными маслами для принятия ванн и эмолентами: (35-38° C) (D) [5].
2. Ванны с отрубями (38° C), продолжительностью 15-20 минут (D) [5].
3. При санаторно-курортном лечении рекомендуются: сульфидные ванны - по умеренно-интенсивному режиму (0,1-0,4г/л), 36-37°С, длительность процедуры 8-12мин (на курс 12-14 ванн); кислородные ванны под давлением 2,6 кПа, (36°С), продолжительностью 10-15-20 минут (D) [5].
4. Общее ультрафиолетовое облучение (D) [1,4,5].

Прогноз

Относительно благоприятный. Улучшение состояния отмечают с 8-12 - летнего возраста. В подростковом и взрослом возрасте, или при наличии одного больного родителя клинические проявления, обычно, ограничиваются легким шелушением, наиболее выраженным в области голеней.

X-СЦЕПЛЕННЫЙ ИХТИОЗ

Этиология и эпидемиология

X-сцепленный ихтиоз - рецессивный, сцепленный с X-хромосомой. Основной генетический дефект – мутации в гене стероидной сульфатазы, с локусом на Xp22.32. Снижение стероидной сульфатазы приводит к отложению в эпидермисе избыточного

количества холестерина сульфата и ретенционному гиперкератозу в результате повышенного сцепления роговых чешуек.

Частота распространенности в популяции составляет 1:2000-1:9500. Болеют только лица мужского пола. Женщины являются гетерозиготными носительницами дефектного гена, без клинических проявлений.

Клиническая картина

Развивается чаще всего в течение первых 2-3-х месяцев после рождения, иногда сразу после рождения или в первые недели жизни. Клинически, как сухость кожного покрова мелкопластинчатое белесоватое шелушение (в редких случаях и , как коллодиевый плод). Позже к 4-6 мес. появляются светло- и темно-коричневые чешуйки на разгибательных поверхностях конечностей. Чешуйки имеют полигональную форму и плотно прилегают к поверхности кожи. Задняя поверхность шеи из-за скопления чешуек приобретает «грязный» вид. Свободны от поражений подмышечные впадины, локтевые ямки и область гениталий. Отличительной особенностью от других форм ихтиоза является здоровая кожа лица и кистей по типу «перчаток» и «носков». Гиперлинейность ладоней и предрасположенность к атопии отсутствуют.

Заболевание характеризуется:

1. Наличием ихтиоза у родственников пациента 1 и 2 степени родства. Болеют только лица мужского пола. Женщины являются гетерозиготными носительницами дефектного гена, без клинических проявлений.
2. Появлением клинических симптомов с рождения или с первых месяцев жизни.
3. Слабовыраженной сезонностью, однако, большинство больных отмечает улучшение летом.
4. Отсутствием ассоциаций с атопическим дерматитом и респираторной аллергией у большинства больных.
5. Помутнением роговицы без нарушения зрения (у 50% больных), крипторхизмом (у 20% больных).
6. Может ассоциироваться с синдромом Каллмана (KALI, Хр22.3) , для которого характерен гипогонадотропный гипогонадизм и аносмия

Диагностика

1. Пренатальная диагностика
2. Биопсия кожи: выраженный гиперкератоз, зернистый слой обычно слегка утолщен (до 3-4 рядов клеток), умеренный акантоз, периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты в дерме.
3. Электронная микроскопия: в зернистом слое количество кератогиалиновых гранул не изменено, они обычной величины; содержание пластинчатых гранул снижено.

Дифференциальный диагноз

Проводят с вульгарным ихтиозом (см. таб.1).

Лечение

Наружная - симптоматическая терапия аналогично вульгарному ихтиозу.

Системная терапия:

- *ретинол*, драже, раствор для приема внутрь (D) 6000-8000 МЕ на кг массы тела в сутки перорально в течение 8 недель, поддерживающая доза также является по возможности низкой [1,4-6]. Можно проводить повторные курсы терапии ретинола пальмитатом через 3-4 месяца.
- *ацитретин*, капсулы (D) 0,3-0,5 мг на кг массы тела в сутки перорально с общей продолжительностью терапии не менее 6-8 недель, с постепенным снижением дозы вплоть до минимально эффективной [1-7].

Прогноз

Благоприятный для жизни, однако, больные нуждаются в постоянном диспансерном наблюдении дерматолога, офтальмолога стоматолога, терапевта из – за частого наличия сопутствующей патологии, такой как помутнение роговицы (50% пациентов), аномалии гонад (24% крипторхизм/бесплодие). Более редкие ассоциации: задержка психического развития, аплазия почек, нистагм, гипертрофический стеноз привратника.

ИЗОЛИРОВАННЫЕ ВРОЖДЕННЫЕ (НЕ СИНДРОМАЛЬНЫЕ) ИХТИОЗЫ

Аутосомно-рецессивные врожденные ихтиозы, эпидермолитические (буллезные ихтиозы) и два «особых» ихтиоза: ихтиоз Арлекина и синдром отслаивающейся кожи (пилинг-синдром).

Вне зависимости от этиологии дети с врожденными ихтиозами имеют ряд схожих клинических признаков:

- *Коллодиевидный ребенок*. У детей с ламеллярной (пластинчатой) формой ихтиоза и с небуллезной формой врожденной ихтиозиформной эритродермии тело при рождении в 80-90% случаев покрыто толстой коллодиевой оболочкой, напоминающей целлофан. В 30-40% случаев коллодиевый плод встречается при других формах ихтиоза (синдром Шегрена-Ларссона, трихотиодистрофии, синдром Конради-Хюнермана, синдром Хэя-Уэллса) или других заболеваниях, таких как болезнь Гоше (тип 2, инфантильная форма) в основе патогенеза которой – дефицит глюкозилцерамид-β-глюкозидазы. В 10% случаев у коллодиевых дитей микроскопических признаков ихтиоза обнаружить не удастся и кожа в дальнейшем приобретает нормальный внешний вид («дети с саморазрешающейся коллодиевой оболочкой»/пластинчатый ихтиоз новорожденных). При рождении или в течение первых дней после рождения коллодиевая оболочка разрывается и в течение нескольких недель усиленно отторгается.
- *Эктропион и эклабиум*. Усиленное натяжение сначала коллодиевой оболочки, а затем и утолщенной гиперемированной кожи создает усиление тяги в периоральной и периорбитальной областях, что приводит к появлению эктропиона (выворот века) и эклабиума (выворот губ). В случае коллодиевого плода выворот век максимальный после рождения и в течение 4-6 недель практически полностью регрессирует.
- *Эритродермия*. Гиперемия с инфильтрацией и шелушением кожи, которая охватывает до 90% кожного покрова
- *Угроза гипо-/гипертермии*. У новорожденных большую опасность представляет потеря тепла, а в более поздние сроки, когда происходит закупорка устьев потовых желез роговыми пробками возрастает опасность перегревания.

Аутосомно-рецессивные врожденные ихтиозы

Общим для наследуемых по аутосомно-рецессивному признаку врожденных ихтиозов является *эритродермия*, которая проявляется уже с рождения. Несмотря на различные генотипы эта группа ихтиозов объединена под названием «ламеллярные ихтиозы».

Этиология и эпидемиология

В основе группы фенотипически схожих заболеваний лежат различные генотипы. Во всех случаях дефектные гены участвуют в обеспечении целостности эпидермального барьера. Чаще всего встречаются мутации гена, который кодирует фермент трансглутаминазу кератиноцитов (хромосома 14q11) что, в свою очередь, приводит к структурному нарушению клеток рогового слоя. Вторая по частоте мутация – затрагивает ген трансмембранного белка, который участвует в транспорте липидов в пластинчатых тельцах. Остальные дефектные гены, которые встречаются при аутосомно-рецессивных врожденных ихтиозах, кодируют различные транспортные белки и ферменты, которые синтезируют липидные компоненты рогового слоя.

Заболеваемость в популяции различными формами аутосомно-рецессивных врожденных ихтиозов составляет примерно 1:100 000.

Небуллезная врожденная ихтиозиформная эритродермия

Этиология и эпидемиология

Это заболевание с преимущественным аутосомно-рецессивным типом наследования. Идентифицированы сцепления с локусами 14q11.2 и 17p13.1 (мутации различных генов липоксигиназы (арахидонат-12-липоксигеназы, арахидонат-липоксигеназы 3).

Частота встречаемости в популяции 1:100 000 до 1:20 000.

Клиническая картина

Клиника врожденных ихтиозиформных эритродермий – гетерогенна. Основным симптомом является врожденная генерализованная эритродермия с шелушением. Сначала чешуйки светлые и мелкопластинчатые, постепенно в процессе заболевания они становятся более крупными и темнеют.

В 80-90% случаев дети рождаются, как коллодиевый ребенок (покрыты коллодиевой роговой оболочкой). Интенсивность эритродермии и выраженность эктропиона – переменны. Чаще всего можно увидеть ладонно- подошвенный гиперкератоз различной степени выраженности. Системной симптоматики – нет. Умственное развитие ребенка обычно в пределах нормы, однако, особенно на первом году жизни, вследствие частого длительного лечения, нарушения процессов теплообмена, могут встречаться отставания в росте и физическом развитии ребенка. [36,37]

Диагностика

1. Биопсия кожи: обнаруживается акантоз, гиперкератоз и, как признак усиленной пролиферации – распространенный паракератоз.
2. Молекулярно-генетический анализ

Дифференциальный диагноз

Проводят с пластинчатым ихтиозом (см. таб.1).

Лечение

Проводится комплексная терапия с привлечением педиатров, офтальмологов, оториноларингологов и др. Наружная терапия проводится симптоматически, включает увлажняющие средства и кератолитики.

Системная терапия

В крайне тяжелых случаях, начиная со 2-3-го месяца жизни, возможно кратковременное применение ацитретина, у детей необходимо выбрать наиболее низкую эффективную дозу. В среднем, она обычно составляет 0,3-0,7 мг/кг массы тела.

Системная терапия наиболее эффективна, однако велик риск развития побочных эффектов, даже под контролем биохимии крови, однако прямые и побочные эффекты ретиноидов обратимы. Ретиноиды оказывают выраженный эффект на гиперкератоз и выворот век, однако не влияют на эритродермию.

Возможные побочные эффекты от системных ретиноидов:

- практически у всех пациентов развивается сухость кожи и слизистых, что требует постоянного применения мазей, в том числе для носа и глаз. Увеличивается риск развития пиогенных гранулем и панарициев.

- возможно развитие диффузных гиперостозов, обызвествление передней крестообразной связки, образование остеофитов. Такие изменения встречаются также и у подростков, не принимавших ретиноиды, поэтому необходимо провести рентгенографию скелета до начала терапии, с целью последующего мониторинга развития возможных побочных эффектов терапии системными ретиноидами.

- повышение активности трансаминаз [22].

Обследование до начала терапии должно включать:

- рентгенограммы длинных трубчатых костей и боковые рентгенограммы позвоночника;

- общий анализ крови, трансаминазы, сывороточные липиды, мочевины, креатинин, электролиты, общий анализ мочи.

В процессе лечения необходимо контролировать:

Все перечисленные анализы повторяют каждые 2-4 недели в первые 2 месяца терапии, затем каждые 3 месяца.

Прогноз

Прогноз различный, зависит от формы ихтиоза. В раннем возрасте состояние эритродермии – это потенциально угрожающее для жизни состояние: из-за теплопотери у новорожденных может развиваться мозговое кровоизлияние, потеря жидкости опасна развитием обезвоживания, гипотензии, судорог и шока, высок риск развития вторичного инфицирования (недоношенность ребенка, трещины в коллодиевой оболочке, как входные ворота для инфекции).

Ламеллярные (пластинчатые) ихтиозы

Этиология и эпидемиология

У половины пациентов отмечается мутация гена трансглутаминазы 1(14q11.2); тип наследования у большей части аутосомно-рецессивный, но возможен и аутосомно-доминантный тип наследования. Частота встречаемости в популяции 1:200 000 до 1:300 000. Оба пола поражаются одинаково.

Клиническая картина

Как генетически, так и клинически, ламеллярные ихтиозы – не однородная группа заболеваний. 80-90% детей рождаются, как «коллодиевый плод». Кожа, которая обнажается после отхождения роговой оболочки менее гиперемированная, но отмечается генерализованное пластинчатое шелушение, одновременно с которым обязательно наблюдается ладонно-подошвенный гиперкератоз, который является постоянным клиническим признаком заболевания. Чешуйки на гладкой коже обычно мелкие и светлые, на голенях крупные, образуют пластинчатое шелушение. У некоторых больных наблюдается деформация ушных раковин. Обязательными сопутствующими феноменами являются эктропион, эклабион, трещины, контрактуры и дистрофии ногтей, тяжелая рубцующаяся алопеция, особенно по периферии скальпа. Многие дети вначале отличаются малым ростом, но постепенно нагоняют сверстников. Признаков системного заболевания – нет. Психическое развитие в пределах нормы.

Заболевание характеризуется:

1. Наличием ихтиоза у родственников пациента 1 и 2 степени родства.
2. Появлением клинических симптомов с рождения: плод рождается в коллоидной пленке или состоянии генерализованной эритродермии, затем к 6-7 месяцам после рождения развивается генерализованное пластинчатое шелушение.
3. Отсутствием нарушений физического и психического развития у больных.
4. Отсутствием сезонности.

Диагностика

1. Биопсия кожи: гиперкератоз, очаговый паракератоз, акантоз, утолщение местами до 5 рядов зернистого слоя. В шиповатом слое - очаговый спонгиоз. Воспалительные изменения в дерме умеренно выражены. Сально-волосяные фолликулы атрофичные, их количество уменьшено, потовые железы не изменены.
2. Молекулярно-генетическое исследование
3. Электронная микроскопия: выявляется метаболическая активность эпителиоцитов, о чем свидетельствует увеличение числа митохондрий и рибосом в их цитоплазме. В клетках рогового слоя выявляют многочисленные липидные включения, в межклеточных промежутках – многочисленные пластинчатые гранулы.

Дифференциальный диагноз

Ламеллярные ихтиозы дифференцируют, в основном, от небуллезной врожденной ихтиозиформной эритродермии (см. таблицу 1).

Лечение

Ацитретин, капсулы (D) 0,3-0,5 мг на кг массы тела в сутки перорально с последующим поддерживающим лечением с уменьшением дозы препарата в 2-3 раза. Длительность курса лечения – от 2-3 месяцев до года [1-8]. При отмене лечения рецидив возникает в среднем через 6 недель. Сочетание синтетических ретиноидов с фототерапией повышает эффективность лечения [2,5,46,56].

Прогноз

Ламеллярный ихтиоз тяжелое заболевание, протекающее практически без ремиссии в течение всей жизни.

Буллезные (эпидермолитические; кератинопатические) ихтиозы

К буллезным ихтиозам относят врожденную буллезную ихтиозиформную эритродермию, иглистый ихтиоз Курта-Маклина и буллезный ихтиоз типа Сименса.

Общим для всех буллезных ихтиозов является мутации генов кератина, что вызывает вакуольную дегенерацию зернистого и верхнего шиповатого слоев эпидермиса, что приводит к образованию поверхностных пузырей [41].

Характерно то, что пластинчатые тельца при этом не могут выделить свои липиды в межклеточной пространство. С увеличением толщины эпидермиса склонность к образованию пузырей уменьшается.

Врожденная буллезная ихтиозиформная эритродермия (эпидермолитический гиперкератоз, болезнь Брока)

Этиология и эпидемиология

Наследуется аутосомно-доминантно. В остальных случаях в родословных имеются только по одному пробанду. Идентифицировано сцепление с локусами 12q11-13 и 17q12-q21 (мутации кератиновых генов K1 и K10).

Частота распространения в популяции 1:300 000.

Клиническая картина

Дети рождаются в состоянии эритродермии и обширными эрозиями, что позволяет заподозрить буллезный эпидермолиз или синдром обожженной кожи, вызываемый стафилококком. Несмотря на наличие гиперкератозов, отмечается повышенная трансэпидермальная потеря воды. После первого-второго года жизни склонность к образованию пузырей несколько уменьшается. У пациента образуется крупнопластинчатый гиперкератоз, который из-за линейной напоминающей шипы формы, напоминает иглы дикообраза, из-за этого его называют игольчатым ихтиозом. И в ранний период и в дальнейшем сохраняется повышенная склонность к суперинфекциям.

В области крупных естественных складок (коленных, локтевых, лучезапястных и голеностопных суставов, на шейных складках, в области подмышечных впадин) наблюдается гиперкератоз с крупнопластинчатыми роговыми крошкоподобными образованиями. Очаги гиперкератоза бурого, буро-черного или грязно-серого цвета. На фоне гиперкератоза первоначально появляются пузыри с серозным содержимым и последующим присоединением вторичной инфекции. Одновременно отмечается повышение температуры тела и увеличение регионарных лимфатических узлов. При отторжении роговых наслоений остаются эрозированные очаги с заметными сосочковыми разрастаниями. Характерен неприятный запах из-за частого присоединения вторичной инфекции. В грудном возрасте инфекции могут привести к сепсису и летальному исходу.

Заболевание характеризуется:

1. Наличием ихтиоза у родственников пациента 1 и 2 степени родства.

2. Появлением клинических симптомов с рождения: при рождении кожа ребенка выглядит мацерированной, вскоре после рождения кожа становится сухой, а на крупных естественных складках - огрубевшей и крупноскладчатой.
3. Сезонностью: обострение заболевания с буллезной реакцией и последующим присоединением инфекции обычно наблюдается осенью и весной.

Диагностика

1. Биопсия кожи: эпидермолитический гиперкератоз, который включает в себя выраженный гиперкератоз, а также вакуольную и зернистую дистрофию клеток зернистого слоя и клеток верхних рядов шиповатого слоя. Резко базофильные гранулы кератогеалина выглядят слипшимися, с грубыми очертаниями. Явные пузыри могут не определяться, однако обычно имеются щелевидные дефекты вследствие нарушения связей между сильно вакуолизированными клетками в верхних слоях эпидермиса.
2. Электронная микроскопия: выявляется агрегация тонофиламентов по периферии клеток, нарушена связь тонофиламентов с десмосомами, в клетках зернистого слоя кроме скрученных тонофиламентов в большом количестве определяются гранулы кератогеалина.
3. Необходим постоянный мониторинг соскобов с кожи на флору и титр антистрептолизина.

Дифференциальный диагноз

Проводят с *синдромом стафилококковой обожженной кожи* – дебют после очаговой гнойной инфекции, генерализованное образование поверхностных пузырей, прекращающееся через несколько дней, рецидивов, как правило, не бывает. Нет гиперкератоза

Буллезный эпидермолиз – нет гиперкератозов, пузыри на разных участках кожи, дебют с рождения, часто дефекты ногтевых пластин. Проводят иммуногистохимическое типирование.

Токсический эпидермальный некролиз - первично внезапно возникшая кореподобная экзантема/эритродермия, вторично - отслойка эпидермиса. Гистологически – эпидермальный некроз и пузыри располагаются под базальным слоем

Ихтиоз иглистый Курта-Маклина – нет эрозий, массивный иглистый гиперкератоз. Гистологически – отсутствие эпидермолиза

Ихтиоз буллезный Сименса – умеренный гиперкератоз, эрозии выражены слабо. Гистологически – эпидермолиз только в верхней части шиповатого слоя и в гранулезном слое.

Лечение

Выбор метода терапии напрямую зависит от возраста пациента:

Ранний грудной возраст – в этот период очень велика вероятность возникновения суперинфекции и характерны обширные эрозии, в связи с этим дети нуждаются в интенсивном медицинском наблюдении и контроле. Часто показана системная антибиотикотерапия.

Эпителизация эрозий происходит хорошо при применении непрлипающих повязок на гидрофобной основе. При наличии суперинфекции применяют непрлипающие антисептические пенные повязки.

Ранний детский возраст – местная и системная кератолитическая терапия проводится очень осторожно из-за склонности к образованию пузырей. Не применяют мази с высокой концентрацией мочевины. Системную терапию ацитретином назначают только в особых, устойчивых к терапии, случаях гиперкератозов, после стабилизации эрозивной фазы и доза не должна превышать 0,3 мг/кг/сут.

Рекомендуется дополнять терапию антисептическими ваннами с раствором перманганата калия в концентрации 1:6000-1:10 000.

Для смягчения гиперкератозов применяют ванны с маслами.

По результатам посевов с поверхности кожи, детям с врожденной буллезной ихтиоформной эритродермией периодически показаны системные антибиотики, активные в отношении стрептококков (пенициллин, амоксициллин).

Подростки – показана активная кератолитическая терапия. В случае выраженных гиперкератозов допускается применение низких доз системных ретиноидов. *Ацитретин*, капсулы (D) 0,3-0,5 мг на кг массы тела в сутки перорально [1,6]. Ароматические ретиноиды могут увеличивать хрупкость кожи, вследствие чего, возможно, увеличение буллезного компонента. Для ускорения заживления эрозий рекомендуется использовать местнодействующие средства, стимулирующие регенерацию.

Ихтиоз иглистый Курта-Маклина

Это «истинный иглистый ихтиоз» связан с мутацией гена кератина 1. Также как и врожденная буллезная ихтиозоформная эритродермия, ихтиоз Курта-Маклина наследуется аутосомно-доминантно. Однако его отличие в клиническом отсутствии эрозий, гистологически – эпидермолиз не выявляется.

Характерной особенностью является выраженный гиперкератоз в виде шипов, как «иглы дикобраза». Также, как и при врожденной буллезной ихтиозоформной эритродермии, характерен ладонно-подошвенные кератоз.

Ихтиоз буллезный типа Сименса (ихтиоз эксфолиативный)

Из всех ихтиозов, наследуемых по аутосомно-доминантному типу, ихтиоз типа Сименса, является наиболее легким. Он связан с мутацией кератина 2e. При этой форме отсутствуют ладонно-подошвенные кератозы, слабо выражен гиперкератоз на других участках кожи.

Характерным признаком является наличие воротничкового шелушения по краю эрозий, который называют «феномен линьки». Эпидермолиз гистологически ограничен только верхними слоями эпидермиса.

Ихтиоз Арлекина (Ихтиоз плода)

Этиология

Характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования с полной пенетрантностью гена. Обнаружена мутация гена, важного для транспорта липидов ABCA12, который кодируется на хромосоме 2q34. Экспрессивность от тяжелых до средней тяжести клинических проявлений. Частота распространения в популяции 1:300 000.

Клиническая картина

Заболевание характеризуется появлением клинических симптомов с рождения: при рождении кожа ребенка напоминает грубый сухой роговой панцирь серовато-беловатого или сиреневатого цвета, который в первые часы после рождения начинает темнеть. Новорожденные в 80% случаев рождаются недоношенными.

Поражение захватывает весь кожный покров в виде сплошного, различной толщины рогового панциря беловато-желтого или серовато-коричневого цвета, который растрескивается, и на суставных поверхностях образуются глубокие бороздки. На голове толстый слой роговых наслоений, имеющиеся волосы короткие, редкие или вовсе отсутствуют. Лицо деформировано и покрыто крупными роговыми пластинами. Рот широко раскрыт из-за сильной инфильтрации мягких тканей, в углах рта глубокие трещины. Губы утолщены, а слизистая оболочка вывернута, резко выраженный эктропион, ресницы разряжены [29,34]. Ушные раковины деформированы и плотно прижаты к черепу или завернуты вперед. В ноздрях и слуховых проходах роговые наслоения в виде пробок.

Однако заболевание не сопровождается пороками развития внутренних органов или нервной системы.

При должном уходе, роговые наслоения отторгаются через несколько недель. Такие дети приобретают практически нормальный вид, однако на всю жизнь у них сохраняется тяжелая небуллезная эритродермия [47].

Диагностика

1. *Биопсия кожи:* пролиферационный гиперкератоз (иногда с паракератозом), гранулез, умеренный акантоз, гипертрофия сосочков дермы, увеличение сальных и потовых желез, периваскулярные инфильтраты.
2. *Электронно-микроскопическое исследование:* многочисленные липидные включения в клетках рогового слоя. Не выявляются нормальные «пластинчатые гранулы» (тельца Одланда).
3. *Молекулярно-генетическое исследование* в качестве пренатальной диагностики после 10 недели гестации.

Лечение

Первые недели жизни у таких детей высок риск транскутанных инфекций, которые могут развиваться из-за трещин на коже, риск развития гипертермии и нарушений электролитного баланса, поэтому ребенок, особенно первые несколько недель, нуждается в интенсивной терапии. Он должен находиться в условиях влажного инкубатора и получать наружную терапию индифферентными увлажняющими кремами. Необходимо наблюдение офтальмолога по поводу эктропиона, Раннее использование системных ретиноидов, в частности ацитретина, могут привести к улучшению в выживаемости, более быстрому отторжению роговой оболочки, восстановлению выворота век и губ. Тем не менее, прогноз у таких детей не всегда хороший. Их состояние часто осложняется легочной и почечной недостаточностью, сепсисом, дегидротацией. Высок риск развития контрактур.

Поэтому необходим внимательный мультидисциплинарный подход для оценки риска и пользы назначения ретиноидов.[11,24,52]. Новорожденные нуждаются в интенсивной терапии в условиях инкубатора. Необходима парентеральная коррекция водно-электролитного баланса, применение антибактериальных препаратов системного действия.

Тяжелые формы врожденного ихтиоза требуют назначения системной терапии (В-С). Для достижения эффекта необходимо начинать лечение в первые дни жизни ребенка. В комплекс терапевтических мероприятий входит назначение системных глюкокортикоидных препаратов из расчета по преднизолону 2-5 мг на кг веса в сутки в течение 1-1,5 месяцев с постепенным снижением дозы до полной отмены [1,9].

В качестве средств симптоматической терапии, при развитии различных осложнений и состояний в период новорожденности, показано использование антибактериальной и противогрибковой терапии. Коррекция уровня белка, иммуноглобулинов, мониторинг водно-солевого равновесия.

Уход за кожей заключается в увлажнении, заживлении трещин и профилактике инфицирования. Применение кератолитиков и механическое удаление роговых наслоений не рекомендуют.

Прогноз

Выраженный в раннем возрасте и прогрессирующий в первые годы жизни ортогиперкератоз, со временем становится менее активным. При увеличении во взрослом возрасте толщины эпидермиса, склонность к образованию пузыре уменьшается.

Синдром отслаивающейся кожи (пилинг-синдром)

Этиология

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. В основе акральных форм лежит мутация гена трансглутаминазы-5 (TGM-5 на хромосоме 15q15.2), в основе генерализованной формы – мутация гена корнеодесмосина (CD5N на хромосоме 6p21.3). Заболеваемость составляет 1:100 000 до 1: 500 000.

Клиническая картина

Возможны две клинические формы – акральная, когда процесс затрагивает, в основном, тыльные поверхности кистей и стоп, и генерализованная, когда охвачен весь кожный покров.

Аутосомно-рецессивный пилинг синдром возможен двух типов А и В. Тип А характеризуется вариабельностью начала, заболевание может быть врожденным или дебютировать в возрасте 3-6 лет. Тип В отличается воспалительным компонентом и клинически выглядит, как врожденная ихтиозиформная эритродермия, ассоциированная с продолжающейся отслойкой кожи. Улучшение в состоянии может отмечаться у части, но не у всех пациентов. Гипогидроз также характерен не для всех пациентов. Расстройство характеризуется зудом, чувствительностью к кожным инфекциям, включая вирусы герпеса. Характерны склонность к атопии, короткий рост. Лабораторно отмечается повышение титра антител класса IgE и эозинофилия.

Характерно усиленное отслаивание наружных слоев эпидермиса, которое может сопровождаться невоспалительной, периодически усиливающейся эритемой. При повышении температуры и влажности воздуха, шелушение усиливается. Субъективные жалобы, обычно, отсутствуют. Заживление происходит без рубцевания.

Диагностика

Биопсия кожи: гистологически наблюдается образование поверхностных пузырей между зернистым и роговым слоями

Дифференциальный диагноз

Дифференцируют пилинг-синдром от простого буллезного эпидермолиза (БЭ характеризует образование пузырей в базальном слое) и эпидермолитического гиперкератоза (врожденная эритродермия, диффузный ихтиоз).

Лечение

Проводится наружная симптоматическая терапия.

Прогноз для жизни благоприятный. Распространенность клинических проявлений зависит от формы. Акральный тип - локализованная форма, протекает более благоприятно, чем генерализованная.

Приобретённый ихтиоз

Эта форма ихтиоза не является генетически детерминированной, встречается, как осложнение различных заболеваний у взрослых людей. Чаще внезапно, встречается в 20-50% случаев при злокачественных образованиях (наиболее часто при лимфогрануломатозе, лимфоме, миеломе, карциномах легких, яичников и шейки матки).

Гистологическая картина при приобретенном ихтиозе не отличается от таковой при наследственных формах ихтиоза. Постановке правильного диагноза помогает тщательный сбор анамнеза, осмотр родственников пациента, наличие у больного сопутствующей патологии.

СИНДРОМЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ВУЛЬГАРНЫМ ИХТИОЗОМ; СИНДРОМЫ С ВРОЖДЕННЫМ ИХТИОЗОМ

Данные две группы ихтиозов объединяют группы синдромов, которые включают ихтиоз, как один из симптомов.

ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ

- *Вульгарный ихтиоз*
- *X-сцепленный ихтиоз*
- *Ламеллярный ихтиоз*
- *Врожденная небуллезная эритродермия*
- *Буллезная врожденная ихтиозиформная эритродермия*

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ТЯЖЕЛЫМИ РАСПРОСТРАНЕННЫМИ ФОРМАМИ ИХТИОЗА

Комплексная терапия ребенка с тяжелой формой ихтиоза является междисциплинарной задачей, поэтому, помимо дерматологов и педиатров должны быть задействованы другие специалисты [30,31,44]:

Диетолог детям с тяжелыми формами ихтиоза необходима пища с повышенной калорийностью, вследствие усиленного энергетического обмена, а так же повышена потребность в железе.

Офтальмолог необходимо осуществлять контроль состояния роговицы и принимать решение о хирургическом лечении выворота век

Оториноларинголог необходимо проводить регулярное очищение слухового прохода от скопления роговых масс и в дальнейшем, при необходимости, проводить хирургическое лечение приросшей ушной раковины

Ортопед и специалист по лечебной физкультуре из-за образования роговой пленки у многих детей еще в утробе матери развиваются сгибательные контрактуры.

Детский психолог из-за своей внешности дети с тяжелыми ихтиозами нуждаются в социальной адаптации.

Современные методы лечения наследственных форм ихтиоза представляют собой, в основном, симптоматическую терапию и их основной задачей является увлажнение, восстановление гидролипидной мантии и отшелушивание роговых наслоений.

У больных ихтиозом нарушается барьерная функция кожи, как следствие повышенная потеря влаги с ее поверхности, поэтому во влажном климате состояние пациентов улучшается, а в легких случаях, при вульгарном ихтиозе может наступить значительное улучшение. В сухом климате и в зимнее время, в помещении рекомендуется использовать увлажнители воздуха. Для повышения влажности кожи показано принятие длительных ванн. Отшелушивание участков кожи с гиперкератозом происходит легче, если кожа перед этим была хорошо увлажнена. Применение таких средств, как масла для ванн и нанесение эмульгов перед вытиранием, значительно улучшает состояние кожи.

Для улучшения десквамации корнеоцитов и удаления чешуек при гиперкератозе применяют *кератолитики*. Существуют различные кератолитические препараты в виде кремов и лосьонов. Эти средства в виде действующего вещества содержат *мочевину, салициловую кислоту или альфа-гидроксильные кислоты (молочную и гликолевую кислоты)*.

Эффективность мочевины обусловлена ее свойством связывать воду. Пропиленгликоль в концентрации до 40%, как с применением окклюзии, так и без нее, является эффективным кератолитиком. Применение окклюзии, как правило, увеличивает эффективность кератолитиков, однако, применение окклюзии на обширных участках и у пациентов с плохой переносимостью высоких температур, должна проводиться с особой осторожностью.

При использовании кератолитиков на обширных участках, необходимо учитывать нарушение барьерной функции у больных ихтиозом. Так применение средств с салициловой кислотой, на обширные участки, вследствие абсорбции, может привести к выраженной интоксикации (тошнота, шум в ушах, диспноэ, галлюцинации и т.д.). Чем меньше ребенок, тем выше риск возникновения подобных реакций. Нарушение кожного барьера необходимо учитывать и при лечении сопутствующих дерматозов.

Эффективным также оказывается назначение местных ретиноидов или средств, содержащих витамин Д₃, хотя у некоторых пациентов они вызывают местную реакцию раздражения.

Особенностью детей, страдающих ихтиозом, является повышенная потеря энергии из-за нарушения барьерной функции кожи, что обуславливает высокую потребность в питательных веществах, а их недостаточность приводит к отставанию в физическом развитии. У некоторых пациентов отмечается сниженная способность к потоотделению и непереносимость высоких температур, особенно это характерно для ламеллярного ихтиоза и ихтиозиформной эритродермии. Особенно опасно перегревание для новорожденных. Риск

возрастает в жаркую погоду и при физических нагрузках. Для предотвращения перегревания необходимо иметь с собой пульверизатор с водой или использовать охлаждающие жилеты.

Наиболее интенсивной терапия бывает в первые 3-4 месяца после рождения, поскольку именно в этот период дети с ихтиозом особенно подвержены риску развития сепсиса, переохлаждения и перегрева.

Период новорожденности, сразу после родов

- Ребенок транспортируется в одеяле из алюминиевой фольги в реанимационное отделение;
- Инкубатор с влажностью воздуха 70-80%;
- Обеспечивается катетеризация пупочной вены;
- Осуществляется постоянный мониторинг электролитов, микробной колонизации кожи.

Наружная терапия должна быть направлена на гидратацию и поверхностный кератолит:

- Ежедневные ванны с добавлением специальных масел, затем чередование ванны с маслом и ванны с пищевой содой, оказывающей кератолитическое действие (50-150 г на ванну) или ванны с пшеничным, рисовым и кукурузным крахмалом;
- Механическое отшелушивание осуществляется мягко, с разной частотой (зависит от степени выраженности ороговения, от 1 до 7 раз в неделю) после размягчающей ванны в течение 10-20 минут. Осуществляется он при постоянном орошении кожи водой при помощи специальных рукавичек или шелковых лоскутов. В среднем для осуществления обработки всего тела у пациента с тяжелым, но контролируемым ихтиозом в день занимает от 1-1,5 часов;
- Выбор мазевой основы напрямую зависит от состояния кожи пациента, чем более выражена эритродермия, тем более щадящей должна быть наружная терапия, тем больше воды должна содержать основа.

В первые дни во время пребывания в инкубаторе показан гидрофильный крем, который постепенно, с уменьшением влажности в инкубаторе, заменяется на мазь на кремовой основе, затем на мазь. Теплообмен через потение ограничен вследствие гиперкератоза, поэтому жирные, создающие окклюзию мази – противопоказаны. Летом при повышенной температуре и влажности рекомендуются более легкие гидрофильные основы. Гидрофобные мази применяются 2-4 раза в день, гидрофильные кремы 6-8р/день.

В мазевые основы в качестве действующего вещества добавляются увлажнители и кератолитики. Их выбор зависит от возраста пациента:

- На первом году жизни применяют наружные увлажняющие средства, содержащие глицерин (5-10%) и декспантенол (5%) аллантоин. Мочевина у детей до года не применяется.

- 2-4 года жизни – со 2-го года жизни добавляют 3% мочевины, с 3-го года добавляются мочевина (7-7,5%), на кожу ладоней и подошв с большей концентрацией (10-15%), на эти участки возможно добавить салициловую кислоту (2-2,5%). Вследствие гиперкератоза применение мочевины хорошо переносится.

- Старше 4 лет: концентрацию мочевины постепенно повышают до 10%. Можно попробовать местные ретиноиды (крем с изотретиноином 0,05-0,1%), но они часто вызывают раздражение кожи, поэтому их применение, обычно, ограничивается небольшими участками

в режиме поочередного применения. Также необходимо учитывать возможность чрезкожной резорбции ретиноидов.

- У детей более старшего возраста возможно применение наружных средств, содержащих салициловую или молочные кислоты и витамина А. Однако необходимо помнить, что нанесение салициловой кислоты на большие площади, у детей особенно младших возрастных групп, может привести к ацидозу, угрожающему жизни, вследствие транскутаной резорбции. [47, 20].

- В подростковом возрасте применяют концентрации лекарственных средств, используемые у взрослых. Смягчающие и увлажняющие средства: крем с эргокальциферолом (D), мазь с ретинолом 0,5% (D), крема по типу «масло в воде» (D) 2-3 раза в сутки в перерывах между курсами лечения [5,6]. Для мытья не следует пользоваться щелочным мылом. Кератолитические средства: мазь с мочевиной 10% (D), салициловой 2-5% (D), молочной 8% (D) и гликолевой кислотами (D) 2 раза в сутки во время терапии и в перерывах между курсами лечения [1,4,5].

При сочетании вульгарного ихтиоза и атопического дерматита не рекомендуется применение гликолевой кислоты, а также ванн с морской солью.

- Антисептики необходимы особенно для обработки трещин: 1% водный раствор метиленового синего.

- В случаях рецидивирующей бактериальной инфекции показаны ванны с раствором повидон-йода (под контролем уровня ТТГ в сыворотке крови).

Волосистая часть головы:

- в случае легких гиперкератозов достаточно ежедневного применения шампуней, содержащих 5% мочевины. Шампуни наносят на 5-10 минут.

- с более выраженным гиперкератозом используют растворимые в воде кремы и мази с добавлением кератолитиков (молочная кислота 5%; мочевина 5-10%; салициловая кислота 1-2%, но не ранее третьего года жизни и на небольшие участки).

Кожа лица одна из наиболее чувствительных областей, поэтому применение активных кератолитиков в этой области не показано и переносится плохо. В случае, если крем на основе «масло в воде» с добавлением мочевины до 5% больной не переносит, то рекомендованы нейтральные базовые основы с добавлением декспантенола до 5% и витамина Е.

При многих тяжелых формах ихтиозов эффективной оказывается системная терапия ретиноидами: изотретиноином или ацитретином. Назначение системной терапии должно быть взвешенным решением, необходимо оценить риски и учитывать возможность возобновления такой терапии с целью поддержания положительного эффекта. Лечение системными ретиноидами новорожденных «плод Арлекина» способно спасти жизнь пациенту вследствие усиления десквамации сжимающей оболочки. Системные ретиноиды назначаются внутрь в дозе от 1мг/кг изотретиноина или 0,5 мг/кг ацитретинола (минимальная эффективная доза) (Ganemo et al 2012)/. Rajropat et al 2011) [27] продемонстрировал 83-86% выживаемость у плода Арлекина, если терапия ретиноидами начата в первые 7 суток, в сравнении с 76% смерти в течении первых 3 суток без них. Японские исследователи подтвердили эти результаты, продемонстрировав еще более высокие цифры выживаемости до 92% (Shibata et al.,2014) [49] .

Способ лечения эпидермолитического гиперкератоза зависит от формы заболевания (острая и хроническая) и от его клинического варианта. Участки толстого гиперкератоза легко подвержены механическим травмам.

У пациентов с **иглистом типом** гиперкератоза шершавая поверхность кожи обуславливает сильное трение, одежда и другие участки тела могут цепляться за гиперкератотические отростки, отслаивая их. Эмоленты и кератолитики способны сократить площадь шершавой кожи, приводя к снижению образования пузырей и эрозий.

При **эпидермолитическом гиперкератозе** велик риск возникновения бактериальной инфекции, в таком случае часто бывает необходимость в применении системных антибиотиков. При обширных поражениях отмечается высокая эффективность терапии системными ретиноидами, которая значительно уменьшает гиперкератоз и снижает риск возникновения бактериальной инфекции. Однако эти препараты могут стимулировать образование пузырей, поэтому при эпидермолитических гиперкератозах, терапию системными ретиноидами начинают с низких доз.

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Предпочтительным методом пренатальной диагностики является молекулярный метод. Недостатками фетоскопии и биопсии кожи нерожденного ребенка является невозможность их применения на ранних сроках беременности, а также высокий риск невынашивания беременности. Оптимальным временем проведения молекулярного анализа являются ранние сроки беременности.

В тех случаях, когда известен генетический дефект, вызвавший заболевание и идентифицирована характерная для данной семьи мутация, проводится биопсия ворсинок хориона или амниоцентез. Если специфическая мутация не определена, то при наличии соответствующего состава семьи, возможно проведение пренатальной диагностики методом анализа сцепления [50,55] .

При аутосомно-рецессивных заболеваниях с известной мутацией рекомендуется проводить определение носителя для выявления родственников группы риска [18,19,23,36].

ПРОФИЛАКТИКА

Методов профилактики не существует.

Следует ограничить контакт с алергизирующими веществами бытовой химии - чистящими, моющими и косметическими средствами, контакт с шерстью животных и синтетическими материалами.

ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ С ИХТИОЗОМ

Большинство пациентов с ихтиозом получают терапию в амбулаторных условиях. В младенческом и раннем возрасте необходимо постоянное диспансерное наблюдение педиатра и дерматолога 1 раз в 7-14 дней, осмотр у офтальмолога, оториноларинголога, невролога, диетолога 1 раз в месяц. В дальнейшем показано диспансерное наблюдение специалистов 1 раз в 3 месяца. В случае обострения кожного процесса, тяжелого общего состояния, особенно у детей раннего возраста, показано стационарное лечение. Длительность пребывания в стационаре составляет в среднем 10-14 дней.

Таблица 3.

Дифференциальная диагностика генерализованного шелушения у новорожденных

Клиническая картина	Эритродермия	Вид шелушения	Предпочтительная локализация	Особенности анамнеза	Наследование	Течение
Вульгарный ихтиоз	нет	Мелкое, беловатое	предпочтительная локализация туловище и разгибательные участки на конечностях, сгибатели не поражены	Гиперлинейность ладонных линий; в 30-40% сопровождается атопией	АД	персистирует в течение всей жизни, однако улучшается с возрастом, особенно к пубертату
Х-сцепленный рецессивный ихтиоз	нет	Вначале мелкое беловатое, затем грязно-серое, ромбовидное	Голени, живот, подколенные сгибы	Слабость родовых схваток, иногда коллоидный плод при рождении	ХР	Персистирует в течение жизни с разной интенсивностью
Ламеллярный ихтиоз	да	Крупные, плотно прилегающие желтоватые чешуйки	генерализованное	Нет эритродермии, в 80-90% коллоидный плод, эктропион, эклабион	АР (редко АД)	Эритродермия и сильное шелушение персистируют и выражены в течение жизни
Врожденная небуллезная ихтиозиформная эритродермия	да	Средне-мелкое, плотно сидящие беловатые чешуйки	генерализованное	эритродермия, в 80-90% коллоидный плод, эктропион, эклабион	АР (редко АД)	Шелушение персистирует в течение жизни, эритродермия слабеет
Синдром отслаивающейся кожи	нет	листовидное крупное и мелкое, беловатые хлопья	Генерализованное, не поражены ладони и подошвы	Повышенная семейная частота	АР	Персистирует в течение жизни с разной интенсивностью

Сокращения: АД-аутосомно-доминантный; АР-аутосомно-рецессивный; ХР-рецессивный, сцепленный с X-хромосомой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клиническая дерматовенерология: в 2т./ под. ред. Ю.К.Скрипкина, Ю.С.Бутова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. II. – 928с.
2. Мордовцев В.Н. Наследственные болезни и пороки развития кожи: Атлас. – М.: Наука, 2004. – 174 с.
3. Кубанова А.А., Акимов В.Г. Дифференциальная диагностика и лечение кожных болезней: Атлас-справочник. –М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 304 с.

4. Суворова К.Н., Куклин В.Т., Руковишникова В.М. Детская дерматовенерология. – Казань, 1996. – 441 с.
5. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем: Рук. для практикующих врачей под редакцией Кубановой А.А., Кисиной В.И./ М.: Литера, 2005. – 882 с.
6. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний/ Под ред. А.Д.Кацамбаса, Т.М. Лотти. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 736с.
7. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных ихтиозом. Российское общество дерматовенерологов и косметологов.- М-2013.
8. Хегер Петер Г. Детская дерматология/Под ред. Кубановой А.А., Львова А.Н. Бином-М.,2013.
9. Akiyama M, Sugiyama-Nakagiri Y., Sakai K. et al. Mutations in lipid transporter ABCA12 in harlequin ichthyosis and functional recovery by corrective gene transfer. *J Clin Invest* 2005;115(7): 1777—784.
10. Akiyama M. The roles of ABCA12 in keratinocyte differentiation and lipid barrier formation in the epidermis. *Dermatoendocrinol* 2011; 3(2):107—112.
11. Arjona-Aguilera C, Albarrán-Planelles C, Jiménez-Gallo D. Treatment of Harlequin Ichthyosis With Acitretin. *Actas Dermosifiliogr.* 2015 Apr 24. pii: S0001-7310(15)00149-0. doi: 10.1016/j.ad.2015.03.003. [Epub ahead of print] English, Spanish.
12. Au S., Prendiville J. (2004). *Medicine Specialties > Dermatology > Pediatric Diseases.* Retrieved Jan. 20, 2004
13. Barbarot S, Acher-Chenebaux A, Stalder JF. Topical tazarotene for severe congenital ichthyosis]. *Ann Dermatol Venereol.* 2006 Jan;133(1):66-7. French.
14. Basgul A.Y., Kavak Z.N., Guducu N., et al. Prenatal diagnosis of congenital harlequin ichthyosis with 2D, 3D, and 4D ultrasonography. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2011; 38(3): 283—5.
15. Blanchet-Bardon C¹, Tadini G, Machado Matos M, Delarue A. Association of glycerol and paraffin in the treatment of ichthyosis in children: an international, multicentric, randomized, controlled, double-blind study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012 Aug;26(8):1014-9
16. Bodemer C, Bourrat E, Mazereeuw-Hautier J, Boralevi F, Barbarot S, Bessis D, Blanchet-Bardon C, Bourdon-Lanoy E, Stalder JF, Ribet V, Guerrero D, Sibaud V. Short- and medium-term efficacy of specific hydrotherapy in inherited ichthyosis. *Br J Dermatol.* 2011 Nov;165(5):1087-94.
17. Bongain A., Benoit B., Ejnes L., et al. Harlequin fetus: three-dimensional sonographic findings and new diagnostic approach. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20(1): 82—5.
18. Callaway, E. (2010). "The skin disease that cures itself". *Nature.* doi:10.1038
19. Choate, K. A.; Lu, Y.; Zhou, J.; Choi, M.; Elias, P. M.; Farhi, A.; Nelson-Williams, C.; Crumrine, D.; Williams, M. L.; Nopper, A. J.; Bree, A.; Milstone, L. M.; Lifton, R. P. (2010). Mitotic Recombination in Patients with Ichthyosis Causes Reversion of Dominant Mutations in KRT10. *Science* **330** (6000): 94–97.
20. Craiglow BG, Choate KA, Milstone LM. Topical tazarotene for the treatment of ectropion in ichthyosis. *JAMA Dermatol.* 2013 May;149(5):598-600.

21. Davila-Seijo P, Flórez A, Davila-Pousa C, No N, Ferreira C, De la Torre C. Topical N-acetylcysteine for the treatment of lamellar ichthyosis: an improved formula. *Pediatr Dermatol*. 2014 May-Jun;31(3):395-7.
22. Deffenbacher B¹. Successful experimental treatment of congenital ichthyosis in an infant. *BMJ Case Rep*. 2013 Mar 6;2013.
23. Di WL, Semenova E, Larcher F, Del Rio M, Harper JJ, Thrasher AJ, Qasim W. Human involucrin promoter mediates repression-resistant and compartment-specific LEKTI expression. *Hum Gene Ther*. 2012 Jan;23(1):83-90. doi: 10.1089/hum.2011.091.
24. Digiovanna JJ, Mauro T, Milstone LM, Schmuth M, Toro JR. Systemic retinoids in the management of ichthyoses and related skin types. *Dermatol Ther*. 2013 Jan-Feb;26(1):26-38.
25. Fezza JP. Nonsurgical treatment of cicatricial ectropion with hyaluronic acid filler. *Plast Reconstr Surg*. 2008 Mar;121(3):1009-14.
26. Fontao L, Laffitte E, Briot A, Kaya G, Roux-Lombard P, Fraïtag S, Hovnanian AA, Saurat JH. Infliximab infusions for Netherton syndrome: sustained clinical improvement correlates with a reduction of thymic stromal lymphopoietin levels in the skin. *J Invest Dermatol*. 2011 Sep;131(9):1947-50.
27. Gånemo A, Sommerlund M, Vahlquist A. Oral alitretinoin in congenital ichthyosis: a pilot study shows variable effects and a risk of central hypothyroidism. *Acta Derm Venereol*. 2012 May;92(3):256-7
28. Habib A., Pasha W., Raza N., Hameed A. Harlequin ichthyosis in two siblings. *J Coll Physicians Surg Pak* 2011; 21(8): 503—5.
29. Hazuku T., Yamada K., Imaizumi M. et al. Unusual protrusion of conjunctiva in two neonates with harlequin ichthyosis. *Case Report Ophthalmol* 2011; 2(1): 73—7.
30. Hernández-Martín A, Aranegui B, Martín-Santiago A, García-Doval I. A systematic review of clinical trials of treatments for the congenital ichthyoses, excluding ichthyosis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Oct;69(4):544-549.e8. doi: 10.1016/j.jaad.2013.05.017. Epub 2013 Jul 16. Review.
31. Hernández-Martín A, Dávila-Seijo P, de Lucas R, Baselga E, Redondo P, Martín-Santiago A, Azaña-Defez JM, González-Viejo I, Jiménez-Ferreres L, González-Enseñat MA, Arroyo-Manzanal MI, Soria JM, García-Doval I. Prioritization of therapy uncertainties in congenital ichthyosis results from a priority setting partnership. *Br J Dermatol*. 2015 May 21.
32. Hofmann B, Stege H, Ruzicka T, Lehmann P Effect of topical tazarotene in the treatment of congenital ichthyoses. *Br J Dermatol*. 1999 Oct;141(4):642-6
33. Kaminska EC¹, Ortel B, Sharma V, Stein SL. Narrowband UVB phototherapy as a novel treatment for Netherton syndrome. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2012 Jun;28(3):162-4
34. Khan R., Arora S., El-Hindy N., Chang B.Y. Repair of cicatricial ectropion in a harlequin baby. *J AAPOS* 2009; 13(4): 415—6.
35. Khandpur S, Bhat R, Ramam M. Ichthyosis follicularis, alopecia and photophobia (IFAP) syndrome treated with acitretin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005 Nov;19(6):759-62.
36. Kretzschmar, Kai; Watt, Fiona M. (2012). Lineage Tracing. *Cell* 148 (1–2): 33–45.

37. Kronic, A. L.; Palcesky, D.; Busbey, S.; Medenica, M. (2003). "Congenital reticular ichthyosiform erythroderma--ichthyosis variegata: a case report and review of the literature". *Acta dermato-venereologica* 83 (1): 36–39.
38. Litwin AS, Kalantzis G, Drimtzias E, Hamada S, Chang B, Malhotra R. Nonsurgical treatment of congenital ichthyosis cicatricial ectropion and eyelid retraction using Restylane hyaluronic acid. *Br J Dermatol*. 2015 Feb 1. doi: 10.1111/bjd.13710. [Epub ahead of print]
39. Maatouk II, Moutran R, Tomb R Narrowband ultraviolet B phototherapy associated with improvement in Netherton syndrome. *Clin Exp Dermatol*. 2012 Jun;37(4):364-6.
40. Marulli GC, Campione E, Chimenti MS, Terrinoni A, Melino G, Bianchi L. Type I lamellar ichthyosis improved by tazarotene 0.1% gel. *Clin Exp Dermatol*. 2003 Jul;28(4):391-3
41. Mirza H, Kumar A, Craiglow BG, Zhou J, Saraceni C, Torbeck R, Ragsdale B, Rehder P, Ranki A, Choate KA. Mutations Affecting Keratin 10 Surface Exposed Residues Highlight the Structural Basis of Phenotypic Variation in Epidermolytic Ichthyosis. *J Invest Dermatol*. 2015 Jul 15.
42. Nayak S, Rath S, Kar BR. Mucous membrane graft for cicatricial ectropion in lamellar ichthyosis: an approach revisited. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2011 Nov-Dec;27(6):e155-6. doi: 10.1097/IOP.0b013e3182082f4e.
43. Neema S¹, Mukherjee S², Vasudevan B³, Verma R³, Moorchung N⁴, Chatterjee M¹. Vitamin D Deficiency After Oral Retinoid Therapy for Ichthyosis.
44. Ott H, Guthmann F, Ludwikowski B. Interdisciplinary care of newborns with epidermolysis bullosa and severe congenital ichthyoses]. *Hautarzt*. 2015 Apr;66(4):236-44. doi: 10.1007/s00105-015-3610-4. German
45. Paller AS, van Steensel MA, Rodriguez-Martín M, Sorrell J, Heath C, Crumrine D, van Geel M, Cabrera AN, Elias PM. Pathogenesis-based therapy reverses cutaneous abnormalities in an inherited disorder of distal cholesterol metabolism. *J Invest Dermatol*. 2011 Nov;131(11):2242-8.
46. Pavez Loriè E, Gånemo A, Borgers M, Wouters L, Blockhuys S, van de Plassche L, Törmä H, Vahlquist A. Expression of retinoid-regulated genes in lamellar ichthyosis vs. healthy control epidermis: changes after oral treatment with liarozone. *Acta Derm Venereol*. 2009;89(1):12-20.
47. Rajpopat S., Moss C., Mellerio J. et al. Harlequin ichthyosis: a review of clinical and molecular findings in 45 cases. *Arch Dermatol* 2011; 147(6): 681—6.
48. Romero R, Sanchez-Orgaz M, Granados M, Arbizu A, Castano A, Romero A, Molia P. Use of hyaluronic acid gel in the management of cicatricial ectropion: results and complications. *Orbit*. 2013 Dec;32(6):362-5
49. Shibata A, Ogawa Y, Sugiura K, Muro Y, Abe R, Suzuki T, Akiyama M. High survival rate of harlequin ichthyosis in Japan. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Feb;70(2):387-8.
50. Shimizu A., Akiyama M., Ishiko A., et al. Prenatal exclusion of harlequin ichthyosis; potential pitfalls in the timing of the fetal skin biopsy. *Br J Dermatol* 2005; 153(4): 811—4.
51. Sigurdsson H, Baldursson BT. Inverting Sutures With Systemic Retinoids and Lubrication Can Correct Ectropion in Ichthyosis. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2014 Sep 11
52. Singh S, Bhura M, Maheshwari A, Kumar A, Singh CP, Pandey SS. Successful treatment of harlequin ichthyosis with acitretin. *Int J Dermatol*. 2001 Jul;40(7):472-3.

53. Taban M, Mancini R, Nakra T, Velez FG, Ela-Dalman N, Tsirbas A, Douglas RS, Goldberg RA. Nonsurgical management of congenital eyelid malpositions using hyaluronic Acid gel. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg*. 2009 Jul-Aug;25(4):259-63
54. Tadini G¹, Giustini S, Milani M. Efficacy of topical 10% urea-based lotion in patients with ichthyosis vulgaris: a two-center, randomized, controlled, single-blind, right-vs.-left study in comparison with standard glycerol-based emollient cream. *Curr Med Res Opin*. 2011 Dec;27(12):2279-84.
55. Thomas A. C., Tattersall D., Norgett E.E., et al. Premature Terminal Differentiation and a Reduction in Specific Esterases Associated with Loss of ABCA12 in Harlequin Ichthyosis. *Am J Pathol* 2009; 174(3): 970—978.
56. Vahlquist A, Blockhuys S, Steijlen P, van Rossem K, Didona B, Blanco D, Traupe H. Oral liarozole in the treatment of patients with moderate/severe lamellar ichthyosis: results of a randomized, double-blind, multinational, placebo-controlled phase II/III trial. *Br J Dermatol*. 2014 Jan;170(1):173-81.