



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Ихтиоз у детей

МКБ 10: **Q80**

Год утверждения (частота пересмотра): **2016 (пересмотр каждые 3 года)**

ID:

URL:

Профессиональные ассоциации:

- **Союз педиатров России**

Утверждены

Союзом педиатров России

Согласованы

Научным советом Министерства
Здравоохранения Российской Федерации

— _____ 201_ г.

Оглавление

Ключевые слова	3
Список сокращений	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация.....	6
1.1 Определение.....	6
1.2 Этиология и патогенез.....	6
1.3 Эпидемиология.....	8
1.4 Кодирование по МКБ-10.....	8
1.5 Примеры диагнозов.....	8
1.6 Классификация.....	8
1.6 Клиническая картина	11
2. Диагностика.....	17
2.1 Жалобы и анамнез.....	17
2.2 Физикальное обследование.....	19
2.3 Лабораторная диагностика	19
2.4 Инструментальная диагностика	19
2.5 Медико-генетическое консультирование и пренатальная диагностика	19
3. Лечение.....	20
3.1 Консервативное лечение.....	20
3.2 Хирургическое лечение	25
3.3 Иное лечение.....	25
4. Реабилитация.....	25
5. Профилактика и диспансерное наблюдение	25
5.1 Профилактика.....	25
5.2 Ведение пациентов.....	25
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания/синдрома	26
6.1 Исходы и прогноз.....	26
Критерии качества оказания медицинской помощи.....	26
Список литературы	27
Приложение А1. Состав рабочей группы.....	32
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	33
Приложение А3. Связанные документы	35
Приложение Б. Алгоритмы ведения пациентов.....	36
Приложение В. Информация для пациентов	37
Приложение Г1. Алгоритм диагностики ихтиоза.....	38
Приложение Г2. Расшифровка примечаний	38

Ключевые слова

- Ихтиоз
- Простой ихтиоз
- Вульгарный ихтиоз
- Врожденный ихтиоз
- Ихтиоз, сцепленный с X-хромосомой
- Ламеллярный ихтиоз
- Буллезный ихтиоз
- Ихтиозиформная эритродермия
- Нарушение кератинизации
- Шелушение
- Сухость кожи
- Гиперкератоз
- Ихтиоз плода
- «Коллодийный плод»
- Эклабиум
- Эктропион

Список сокращений

Ig E – иммуноглобулин E

ТТГ – тиреотропный гормон

АД – аутосомно-доминантный

АР - аутосомно-рецессивный

ХР – рецессивный, сцепленный с X-хромосомой

Термины и определения

Наружная терапия – местное лечение, заключающееся в нанесении лекарственных средств/косметики на поверхность кожи

Системная терапия – метод терапии, заключающийся в приеме лекарственных препаратов внутрь/парентерально

Эктропион - выворот век

Эклабиум - выворот губ

Эритродермия - гиперемия с инфильтрацией и шелушением кожи, которая охватывает до 90% кожного покрова

1. Краткая информация

1.1 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]

1.2 Этиология и патогенез

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 филаггина повышают риск атопических заболеваний. Дефицит филаггина вызывает снижение содержания свободных аминокислот в роговом слое эпидермиса, функция которых удерживать воду, и как результат повышенная сухость кожи больных вульгарным ихтиозом.

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.

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». 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.

Небуллезная врожденная ихтиозиформная эритродермия - 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).

Ламеллярные (пластинчатые) ихтиозы - у половины пациентов отмечается мутация гена транслугаминазы 1(14q11.2); тип наследования у большей части аутосомно-рецессивный, но возможен и аутосомно-доминантный тип наследования.

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 межклеточное пространство. С увеличением толщины эпидермиса склонность к образованию пузырей уменьшается.

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

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.

Ихтиоз Арлекина (Ихтиоз плода) - 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.

Врожденная буллезная ихтиозиформная эритродермия (эпидермолитический гиперкератоз, болезнь Брока) 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).

Синдром отслаивающейся кожи (пилинг-синдром) 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 корнеодесмозина (CD5N на хромосоме 6p21.3).

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).

1.3 Эпидемиология

По данным литературы частота встречаемости врождённого 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 100 000 населения).

1.4 Кодирование по МКБ-10

Врожденный ихтиоз (Q80):

Q80.0 - Ихтиоз простой

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

Q80.2 - Пластинчатый [ламеллярный] ихтиоз

Q80.3 - Врожденная буллезная ихтиозиформная эритродермия

Q80.4 - Ихтиоз плода [«плод Арлекина»]

Q80.8 - Другой врожденный ихтиоз

Q80.9 - Врожденный ихтиоз неуточненный

1.5 Примеры диагнозов

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

1.6 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/коллоидной 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, anosmia);

- Дефицит сульфатаз - редкое состояние, сопровождающееся клиническими проявлениями таких заболеваний, как метахроматическая лейкодистрофия, 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)*
- *CEDNIK 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)*

1.6 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 (жалобами) 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 голеней 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 варьибельна. Встречаются abortивные формы заболевания, для которых характерна сухость кожи с незначительным шелушением и повышенная складчатость ладоней и подошв.

Х-сцепленный ихтиоз обычно проявляется жалобами на :

- Сухость кожи
- Мелкопластинчатое шелушение
- Чешуйки полигональной формы плотно спаянные с поверхностью кожи на разгибательных поверхностях конечностей, задней поверхности шеи
- Отсутствие чешуек в области подмышечных впадин, локтевых сгибов, области паховых складок
- Отсутствие чешуек на коже лица и кистей
- Отсутствие гиперлинейности ладоней и подошв
- Нет предрасположенности к атопии

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.

Аутосомно-рецессивные врожденные ихтиозы.

К ним относятся эпидермолитические (буллезные ихтиозы) и два «особых» ихтиоза: ихтиоз Арлекина и синдром отслаивающейся кожи (пилинг-синдром).

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 – вариабельны. 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]

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 детей 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.

Клинически характерно для аутосомно-рецессивных врожденных ихтиозов:

- Коллодиевый плод
- Эритродермия с рождения
- Эктропион
- Эклабион
- Пластинчатое шелушение
- Ладонно-подошвенный гиперкератоз
- Крупные чешуйки в виде пластинок (преимущественно на голени)
- Трещины на коже
- Контрактуры суставов (из-за кожного процесса)
- Дистрофические изменения ногтевых пластин
- Рубцующаяся алопеция

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».

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 голени 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.

Буллезные (эпидермолитические; кератинопатические) ихтиозы

- Эритродермия с рождения
- Эрозии на коже
- Пузыри на коже
- Гиперкератоз, имеющий игольчатый вид
- Повышенная восприимчивость к суперинфекциям

- Выраженный гиперкератоз (бурого/грязно-серого/буро-черного цвета) кожи в области складок
- Характерный неприятный запах от больного

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.

Ихтиоз иглистый Курта-Маклина

- Гиперкератоз кожи туловища и конечностей
- Ладонно-подошвенный гиперкератоз

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

Ихтиоз буллезный типа Сименса (ихтиоз эксфолиативный)

- Эрозии на коже
- Шелушение по периферии эрозий
- Гистологически - эпидермолиз в верхних слоях эпидермиса

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

Ихтиоз Арлекина (Ихтиоз плода)

- Дебют с рождения
- Процесс захватывает весь кожный покров
- Роговой панцирь на коже с рождения
- Трещины рогового панциря
- Складки рогового панциря в области суставов, в углах рта
- Эктропион
- Эклабион
- Деформированные ушные раковины
- Роговые наслоения в виде пробок в ноздрях и слуховых проходах
- Поражение внутренних органов отсутствуют

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].

Анамнестически: чаще рождаются недоношенными

Синдром отслаивающейся кожи (пилинг-синдром)

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 начинается с рождения, клинически представлен врожденной ихтиозиформной

эритродермией. Тип В отличается воспалительным компонентом и клинически выглядит, как врожденная ихтиозиформная эритродермия, ассоциированная с продолжающейся отслойкой кожи. Улучшение состояния у части пациентов в более старшем возрасте

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.

2. Диагностика

Диагностика ихтиоза базируется, в основном, на оценке жалоб, анамнеза и клинической картины заболевания, а также, при необходимости, на дополнительных обследованиях (алгоритм обследования пациента при подозрении на ихтиоз представлен в Приложении Г1).

2.1 Жалобы и анамнез

- При подозрении на вульгарный ихтиоз рекомендовано обращать внимание на:
 1. Наличие ихтиоза у родственников пациента 1 и 2 степени родства.
 2. Появление клинических симптомов на первом году жизни (3-7 месяцев) или позднее (до 5 лет).
 3. Четкую сезонность с улучшением в летнее время и усилением клинических проявлений в зимний период.
 4. Сопутствующую аллергологическую патологию: 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. Сопутствующие заболевания: 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.

- При подозрении на X-сцепленный ихтиоз рекомендовано обращать внимание на:
 1. Наличие ихтиоза у родственников пациента 1 и 2 степени родства. Болеют только лица мужского пола. Женщины являются гетерозиготными носительницами дефектного гена, без клинических проявлений.
 2. Появление клинических симптомов с рождения или с первых месяцев жизни.
 3. Слабовыраженную сезонность, однако, большинство больных отмечает улучшение летом.
 4. Отсутствие ассоциаций с атопическим дерматитом и респираторной аллергией у большинства больных.
 5. Помутнение роговицы без нарушения зрения (у 50% больных), крипторхизм (у 20% больных).
 6. Наличие проявлений синдрома Каллмана (KALI, Xp22.3), для которого характерны гипогонадотропный гипогонадизм и аносмия (нередко ассоциируется с ихтиозом).

- При подозрении на аутосомно-рецессивные врожденные ихтиозы рекомендовано обращать внимание на:
 1. Наличие ихтиоза у родственников пациента 1 и 2 степени родства.
 2. Появление 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. Отсутствие нарушений физического и психического развития у больных.
 4. Отсутствие сезонности.

- При подозрении на буллезные (эпидермолитические; кератолитические) ихтиозы рекомендовано обращать внимание на:
 1. Наличие ихтиоза у родственников пациента 1 и 2 степени родства.
 2. Появление 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. Сезонность: обострение заболевания с буллезной реакцией и последующим присоединением инфекции обычно наблюдается осенью и весной.

2.2 Физикальное обследование

При проведении клинического осмотра рекомендуется включать измерение роста и массы тела, температуры тела, оценку состояния костно-суставной системы; выявление признаков лимфаденопатии, а также оценку состояния кожных покровов с характерной клинической картиной для пациентов с ихтиозом [8].

2.3 Лабораторная диагностика

- Рекомендовано проведение общего анализа крови, определение уровня трансаминаз (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза), сывороточных липидов натощак (уровень триглицеридов), мочевины, креатинина, электролитов, общий анализ мочи для оценки общего состояния пациента.
- В случае назначения системной терапии ретиноидами обследование рекомендовано проводить до начала системной терапии, в течение первых 2-х месяцев каждые 2-4 недели, затем 1р/3 месяца [8].

2.4 Инструментальная диагностика

- В отдельных случаях для дифференциальной диагностики рекомендовано провести гистологического исследования биоптата кожи.

2.5 Медико-генетическое консультирование и пренатальная диагностика

- Семьям с больными детьми рекомендуется медико-генетическое консультирование с целью разъяснения риска рождения детей с ихтиозом в дальнейшем.
- Рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования в качестве пренатальной диагностики после 10 недели гестации.

Комментарии: *Предпочтительным методом пренатальной диагностики является молекулярно-генетический. Недостатками фетоскопии и биопсии кожи нерожденного ребенка является невозможность их применения на ранних сроках беременности, а также высокий риск невынашивания беременности. Оптимальным временем проведения молекулярно-генетического 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].

3. Лечение

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.

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.

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.

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

Необходимо осуществлять контроль состояния роговицы и принимать решение о хирургическом лечении выворота век с участием офтальмолога.

Необходимо проводить регулярное очищение слухового прохода от скопления роговых масс и в дальнейшем, при необходимости, проводить хирургическое лечение приросшей ушной раковины с участием оториноларинголога.

3.1 Консервативное лечение

Наружная терапия

У пациентов с 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 рекомендовано принятие ванн. Отшелушивание участков кожи с гиперкератозом происходит легче, если кожа перед этим была хорошо увлажнена. Рекомендовано использовать такие средства, как масла для ванн и наносить эмоленты перед вытиранием, что значительно улучшает состояние кожи.

Комментарии: 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;

- Для улучшения десквамации корнеоцитов и удаления чешуек при гиперкератозе рекомендовано применять кератолитики.

Комментарии: Существуют различные кератолитические препараты в виде кремов и лосьонов. Эти средства в виде действующего вещества содержат мочевины, салициловую кислоту^{жс,вк} 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^{жс,вк}, 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.

- Рекомендовано назначение местных ретиноидов или средств, содержащих витамин Д3, хотя у некоторых пациентов они вызывают местную реакцию раздражения.
- Для предотвращения перегревания рекомендовано использовать охлаждающие жилеты или иметь с собой пульверизатор с водой.

Комментарии: 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.

- Рекомендовано в период новорожденности и сразу после родов:
 - ребенка транспортировать в одеяле из алюминиевой фольги в реанимационное отделение;
 - в инкубаторе поддерживать влажность воздуха 70-80%;
 - обеспечить катетеризацию пупочной вены;
 - осуществлять постоянный мониторинг электролитов, микробной колонизации кожи.
- Рекомендовано проводить выбор мазевой основы в зависимости от состояния кожи пациента и с учетом возраста пациента. Чем более выражена эритродермия, тем более щадящей должна быть наружная терапия, тем больше воды должна содержать основа.

Комментарии: 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.
- На первом году жизни рекомендовано применять наружные увлажняющие средства, содержащие глицерин (5-10%) и декспантенол (5%) аллантоин.
- Не рекомендовано применять мочевины у детей до года.
- Со 2-го года жизни рекомендовано добавлять 3% мочевины, с 3-го года добавлять мочевины (7-7,5%), на кожу ладоней и подошв с большей концентрацией (10-15%), на эти участки рекомендовано добавлять салициловую кислоту (2-2,5%). Вследствие гиперкератоза применение мочевины хорошо переносится.
- Старше 4 лет концентрацию мочевины рекомендовано постепенно повышать до 10%.

- Рекомендовано детям с 4 летнего возраста назначать местные ретиноиды (крем с изотретиноином 0,05-0,1%), следует учитывать, что ретиноиды часто вызывают раздражение кожи, поэтому их применение, обычно, ограничивается небольшими участками в режиме поочередного применения. Также необходимо учитывать возможность чрезкожной резорбции ретиноидов.
- У пациентов старше 10 лет рекомендовано применение наружных средств, содержащих салициловую^{ж,вк} или молочные кислоты и витамина А^{ж,вк}. Однако необходимо помнить, что нанесение салициловой кислоты^{ж,вк} на большие площади, у детей особенно младших возрастных групп, может привести к ацидозу, угрожающему жизни, вследствие транскутанной резорбции. [47, 20].
- В подростковом возрасте рекомендовано применять концентрации лекарственных средств, используемые у взрослых. Смягчающие и увлажняющие средства: крем с эргокальциферолом^{ж,вк} (D), мазь с ретинолом^{ж,вк} 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^{ж,вк} 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.
- Рекомендовано использовать антисептики для обработки трещин: 1% водный раствор метиленового синего.
- В случаях рецидивирующей бактериальной инфекции рекомендовано применение ванны с раствором повидон-йода^{ж,вк} (под контролем уровня ТТГ в сыворотке крови).
- Рекомендовано ежедневное применение шампуней, содержащих 5% мочевины в случае легких гиперкератозов волосистой части головы Шампуни наносят на 5-10 минут.
- При более выраженном гиперкератозе волосистой части головы рекомендовано использовать растворимые в воде кремы и мази с добавлением кератолитиков (молочная кислота 5%; мочевина 5-10%; салициловая кислота^{ж,вк} 1-2%, но не ранее третьего года жизни и на небольшие участки).

- *Кожа лица* одна из наиболее чувствительных областей. Рекомендовано нанесение крема на основе «масло в воде» с добавлением мочевины до 5%. В случае, если пациент не переносит данный крем, рекомендованы нейтральные базовые основы с добавлением декспантенола до 5% и витамина Е. Применение активных кератолитиков в этой области не рекомендовано, так как данные средства плохо переносятся.
- У пациентов с иглистым типом гиперкератоза шершавая поверхность кожи обуславливает сильное трение, одежда и другие участки тела могут цепляться за гиперкератотические отростки, отслаивая их. Рекомендовано применение эмоленгов и кератолитиков, которые способны сократить площадь шершавой кожи, приводя к снижению образования пузырей и эрозий.

Системная терапия

- При тяжелых формах ихтиозов рекомендована системная терапия ретиноидами: изотретиноином или ацитретином.
Комментарии: *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 рекомендовано назначать внутрь в дозе от 1 мг/кг изотретиноина или 0,5 мг/кг ацитретинона (минимальная эффективная доза).
Комментарии: *(Ganeto 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].*
- При эпидермолитическом гиперкератозе велик риск возникновения бактериальной инфекции, в таком случае рекомендовано применение системных антибиотиков.
- При эпидермолитическом гиперкератозе с обширным поражением рекомендована терапия 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 рекомендовано начинать с низких доз.

3.2 Хирургическое лечение

Обычно не применяется.

3.3 Иное лечение

Требуется только при возникновении осложнений.

- Рекомендуется ограничить контакт с алергизирующими веществами бытовой химии - чистящими, моющими и косметическими средствами, контакт с шерстью животных и синтетическими материалами.
- Детям с тяжелыми формами ихтиоза рекомендовано проводить индивидуальный подбор рациона с повышенной калорийностью, вследствие усиленного энергетического обмена, а так же повышенной потребности в железе.

4.Реабилитация

Рекомендована социальная (консультации детских психологов, дефектологов) и медицинская (физиотерапевтические и курортные методы) реабилитация детей больных ихтиозом.

Реабилитация с участием ортопеда и специалиста по лечебной физкультуре необходима детям со сгибательными контрактурами, развившимися из-за образования роговой пленки во внутриутробном периоде.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

5.1 Профилактика

Методов профилактики не существует.

5.2 Ведение пациентов

- Пациентов с ихтиозом рекомендуется наблюдать по месту жительства в амбулаторно-поликлинических условиях врачом педиатром, дерматологом, офтальмологом, оториноларингологом, неврологом, эндокринологом, диетологом при наличии костных нарушений – ортопедом.
- Рекомендуется проводить комплексную терапию, включающую физиотерапевтическое лечение регулярно при наличии показаний в случае осложненного течения болезни - в условиях круглосуточного стационара, в стабильном состоянии – в стационаре дневного пребывания или амбулаторно 1 раз в 3-мес.

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.

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания/синдрома

6.1 Исходы и прогноз

Прогноз зависит от формы заболевания. Ранняя диагностика, адекватная симптоматическая местная и/или системная терапия, регулярный уход за кожей на ранних стадиях заболевания в течение жизни, предотвращает возникновение осложнений, предотвращает гибель ребенка при тяжелых формах на ранних сроках жизни, определяет более благоприятный прогноз и улучшает качество жизни детей с ихтиозом.

Критерии качества оказания медицинской помощи

Таблица 1 - Организационно-технические условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи	Специализированная медицинская помощь
Условия оказания медицинской помощи	Стационарно / в дневном стационаре
Форма оказания медицинской помощи	Плановая

Таблица 2 - Критерии качества оказания медицинской помощи

№	Критерий	Уровень достоверности доказательств и убедительности рекомендаций – низкий (консенсус экспертов- D)
1	Выполнена консультация дерматолога	D
2	Выполнена терапия кератолитическая и/или увлажняющая (в зависимости от медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний)	D

3	Выполнена консультация офтальмолога при наличии показаний и отсутствии противопоказаний	D
4	Выполнена консультация оториноларинголога при наличии показаний и отсутствии противопоказаний	D
5	Выполнена терапия ретиноидами и/или ретиноидами с глюкокортикостероидами (при среднетяжелом или тяжелом течении, в зависимости от медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний)	D

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.Кацамба, 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 JI, 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, Fraitag 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-Martin A, Aranegui B, Martin-Santiago A, Garcia-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, Garcia-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 I, 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. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2011 Nov-Dec;27(6):e155-6. doi: 10.1097/IOP.0b013e3182082f4e.
43. Neema S, Mukherjee S, Vasudevan B, Verma R, Moorchung N, Chatterjee M. 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 liorzole. *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. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2009 Jul-Aug;25(4):259-63
54. Tadini G, 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 Rotases 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 liarsazole 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.

Приложение А1. Состав рабочей группы

Баранов А.А., акад. РАН, профессор, д.м.н., Председатель Исполкома Союза педиатров России.

Намазова-Баранова Л.С., акад. РАН, профессор, д.м.н., заместитель Председателя Исполкома Союза педиатров России.

Мурашкин Н.Н., д.м.н., член Союза педиатров России

Ермилова А.И., к.м.н., член Союза педиатров России

Пильгуй Э.И., член Союза педиатров России

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

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций

1. Врачи-педиатры, врачи дерматовенерологи;
2. Генетики;
3. Врачи общей практики (семейные врачи);
4. Студенты медицинских ВУЗов;
5. Обучающиеся в ординатуре и интернатуре.

Клинические рекомендации созданы на основании современных международных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и ведению больных с ихтиозом.

Ихтиоз относится к редким гетерогенным заболеваниям, что исключает возможность проведения больших когортных и рандомизированных контролируемых исследований и для создания протоколов диагностики и терапии используются лишь тематические исследования экспертов, опубликованные в последние два десятилетия.

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).

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.

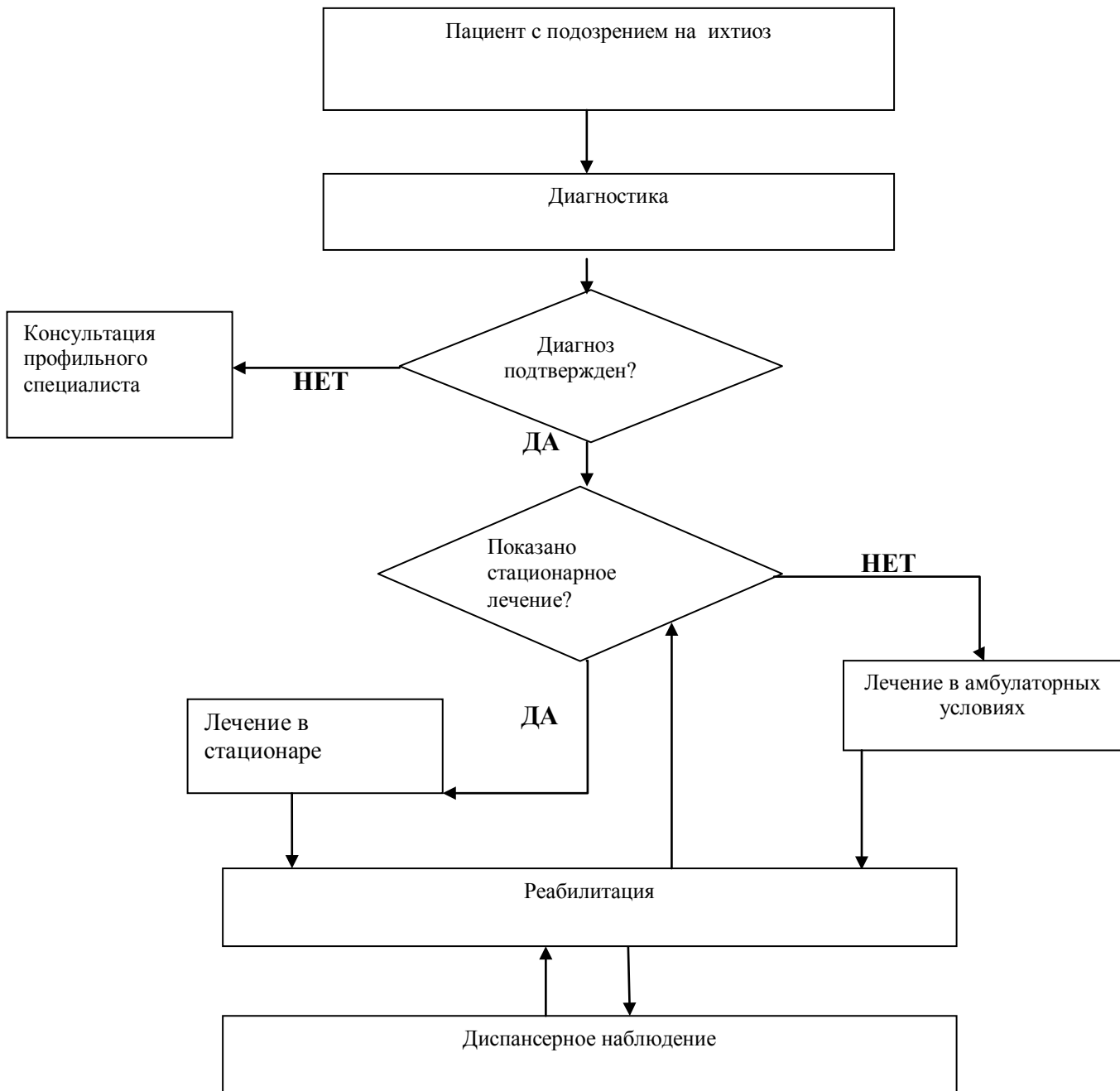
Актуализация данных клинических рекомендаций будет проводиться не реже, чем один раз в три года. Принятие решения об обновлении будет принято на основании предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями с учётом результатов комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результатов клинической апробации.

Приложение А3. Связанные документы

Порядки оказания медицинской помощи:

1. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи"
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. N 917н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями".

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациентов



Приложение В. Информация для пациентов

Ихтиозы – группа наследственных дерматозов, в основе которых лежат различные нарушения терминальной дифференцировки клеток верхнего слоя кожи – эпидермиса.

Практически разделяют ихтиозы на приобретенные, которые не проявляются сразу в момент рождения и, облигатно врожденные ихтиозы. Все формы ихтиозов могут встречаться, как изолированно, так и в составе синдромов.

Все семьи, в которых у детей/родителей диагностирован ихтиоз, должны пройти медико-генетическое обследование.

Общим для всех ихтиозов является генетически детерминированное изменение эпидермиса (верхний слой кожи), что приводит к нарушению его барьерной функции и снижению способности связывать воду.

Клинически у пациентов с ихтиозом отмечается сухая, с роговыми наслоениями кожа, могут отмечаться болезненные трещины и пузыри, иногда на коже можно увидеть плотно прилегающие, коричневато – серые чешуйки.

В случае тяжелых врожденных форм ихтиоза, особенно в первый год жизни ребенка, происходит активная чрескожная потеря воды и тепла, что может привести к обезвоживанию и переохлаждению ребенка.

Вследствие закупорки роговыми чешуйками потовых желез, ограничивается способность ребенка с ихтиозом к потоотделению, что при высокой температуре воздуха и большой влажности, может привести к гипертермии и декомпенсации сердечно-сосудистой системы.

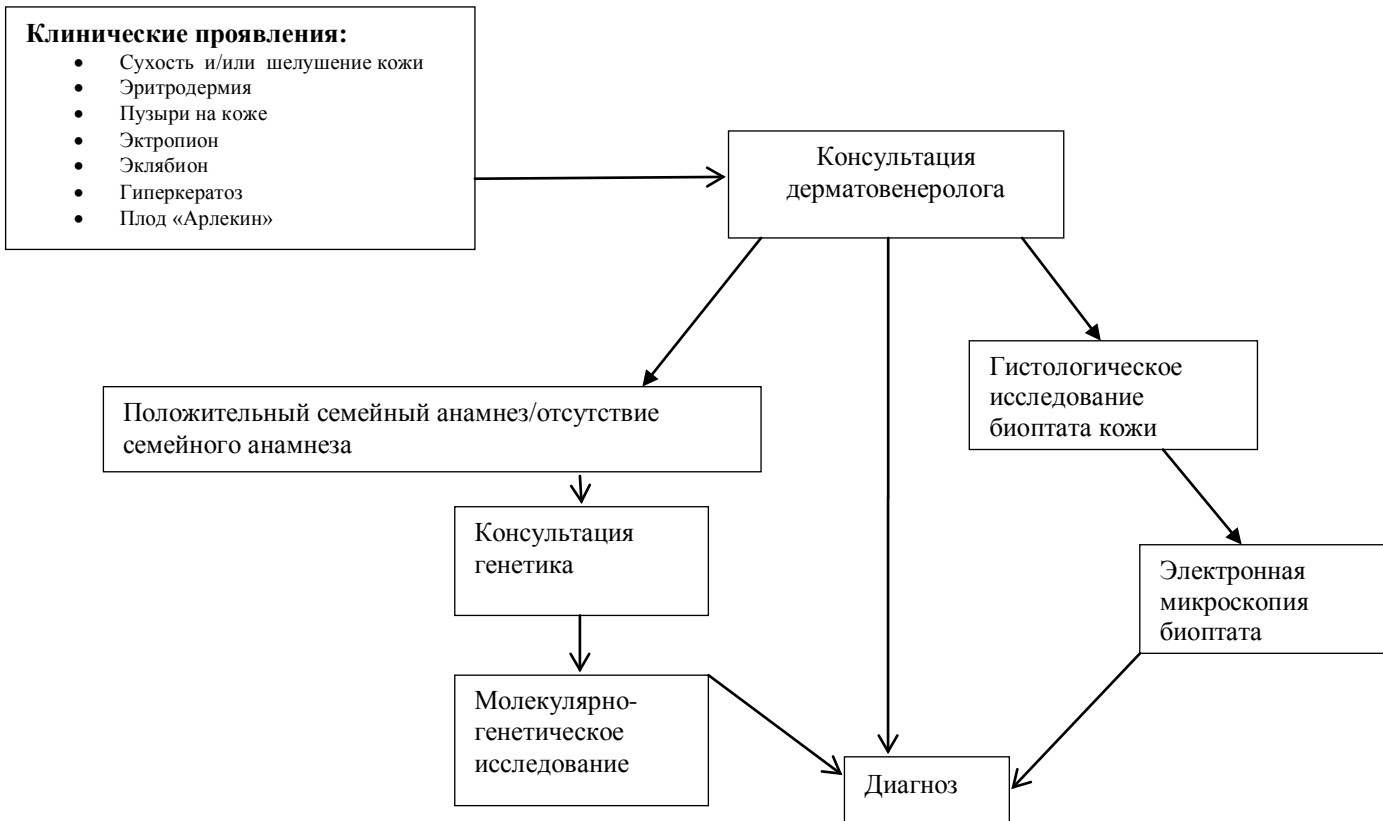
Вследствие нарушенной барьерной функции, кожа пациентов с ихтиозом восприимчива к присоединению вторичной инфекции (грибковой и /или бактериальной).

На протяжении всей жизни больные ихтиозом должны получать адекватный регулярный (ежедневный) уход за кожей, особенности которого зависят от формы ихтиоза, возраста пациента и наличия или отсутствия осложнений. Рекомендовать необходимые манипуляции и средства ухода должны специалисты (дерматовенерологи, педиатры). Правильный ежедневный уход улучшает качество жизни ребенка с ихтиозом и положительно влияет на прогноз.

Дети с установленным диагнозом ихтиоз, особенно в первые годы жизни должны находиться под постоянным наблюдением педиатров, дерматологов и других специалистов.

Прогноз зависит, в первую очередь, от формы ихтиоза, а также правильно подобранной ежедневной программы ухода за кожей.

Приложение Г1. Алгоритм диагностики ихтиоза



Приложение Г2. Расшифровка примечаний

...^ж – лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)

...^{вк} – лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)