

## РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ЛЯМИЛЛЯРНОГО ИХТИОЗА

И.А. КУКЛИН, Ю.М. БОЧКАРЕВ, Ю.В. КЕНИКСФЕСТ, М.А. АРТАМОНОВА

### A rare case of lamellar ichthyosis

I.A. KUKLIN, YU.M. BOCHKARYOV, YU.V. KENIKSFEST, M.A. ARTAMONOVA

Об авторах:

И.А. Куклин — старший научный сотрудник научного клинического отдела ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» (УрНИИДВИИ) Росмедтехнологий, к.м.н.

Ю.М. Бочкарев — доцент кафедры кожных и венерических болезней ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», к.м.н.

Ю.В. Кениксфест — старший научный сотрудник научного клинического отдела ФГУ «УрНИИДВИИ» Росмедтехнологий, к.м.н.

М.А. Артамонова — клинический ординатор ФГУ «УрНИИДВИИ» Росмедтехнологий

Приведен случай относительно редкого дерматоза — ламеллярного ихтиоза, наследуемого по аутосомно-рецессивному типу, у пациентки 22 лет. Популяционная частота ламеллярного ихтиоза составляет от 1:200 000 до 1:300 000 новорожденных. Обобщены данные клинической картины и описаны сложности лечения заболевания.

*Ключевые слова:* ламеллярный ихтиоз, клиника, лечение.

The authors describe a case of a relatively rare form of dermatosis — lamellar ichthyosis being an autosomal recessive disease — in a female patient aged 22. The population frequency of lamellar ichthyosis is from 1:200 000 to 1:300 000 newborns. The authors summarized data about the clinical picture and described problems with treatment of the disease.

*Key words:* lamellar ichthyosis, clinical picture, treatment.

Наследственные ихтиозы — большая группа генетически детерминированных заболеваний кожи, характеризующихся генерализованным нарушением ороговения с образованием плотно прикрепленных чешуек и сухостью всего кожного покрова. В настоящее время благодаря использованию генетических методов исследования выделено более 50 нозологических форм и разновидностей ихтиоза с различными типами наследования: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный или сцепленный с X-хромосомой [1—3].

При всех формах ихтиоза изменяются процессы ороговения эпидермиса, что обусловлено мутациями либо нарушением экспрессии генов, кодирующих различные типы кератина. В патогенезе вульгарного ихтиоза выявлены мутации в гене FLG, кодирующем белок филлагрин, необходимый для синтеза зрелого кератина. При X-сцепленном ихтиозе основным генетическим дефектом является дефицит арилсульфатазы С и стеролсульфатазы в различных типах клеток, в том числе в фибробластах и лейкоцитах. В случае ламеллярного ихтиоза обнаружена мутация гена, кодирующего фермент трансглутаминазу (TGM1) кератиноцитов (локус 14q11.2), что приводит к дефекту структуры рогового слоя и нарушению его десквамации [2—7].

Отдельного внимания заслуживает дерматоз из группы врожденного ихтиоза — ламеллярный (пластинчатый) ихтиоз.

Ламеллярный ихтиоз — врожденный небуллезный ихтиоз, наследуемый преимущественно по аутосомно-рецессивному типу, для которого характерны эритродермия, пластинчатый гиперкератоз, эктропион [1, 5, 6, 11, 15].

Впервые данная форма ихтиоза была описана Е. Селигманном в 1841 г. как «эпидермальная десквамация новорожденных» [3].

Ламеллярный ихтиоз относится к одному из наиболее тяжело протекающих наследственных заболеваний кожи и нередко является причиной летальных исходов в период новорожденности и инвалидности с детства [3, 5—7, 10].

Наследуется ламеллярный ихтиоз по аутосомно-рецессивному типу, но описаны случаи с аутосомно-доминантным наследованием. Популяционная частота составляет 1 на 200—300 тыс. новорожденных. Заболевание встречается среди разных этнических групп населения, чаще эта патология обнаруживается в семьях с близкородственными браками [3, 5, 10].

В патогенезе ламеллярного ихтиоза преобладают недостаточность фермента трансглутаминазы и пролиферативный гиперкератоз (интенсивный синтез кератина в результате резкого повышения функциональной активности клеток эпидермиса) [5—8, 11].

Заболевание проявляется при рождении ребенка картиной «коллоидного плода». Роговой слой, представленный тонкой жесткой блестящей пленкой желто-коричневого цвета, при движениях новорожденного начинает растрескиваться и в течение нескольких недель отшелушивается крупными тонкими пластинками, под которыми обнаруживается гиперемизированная и отекая кожа. В первые годы после отторжения пленки эритема бывает яркой, распространенной. С возрастом эритродермия регрессирует, а гиперкератоз усиливается. В последующем присоединяется шелушение крупными плотными полигональными чешуйками и пластинами серовато-коричневого цвета, плотно прикреплёнными в центре и отслаивающимися по краям. На локтях, коленях, в области лучезапястных суставов кожа утолщена, отмечается диффузный гиперкератоз. Характерным признаком заболевания является «волнистость спины» в виде поперечно расположенных складок кожи. На ладонях и подошвах развивается кератодермия. Часто отмечаются выворот век (эктропион) и деформации ушных раковин. Кожа волосистой части головы покрыта роговыми чешуйками, формируется краевая алопеция. Возможно истончение и поредение волос. Отмечается усиленный рост ногтей, подногтевой гиперкератоз. Слизистые оболочки, как правило, не поражены [3—5, 8, 9, 11, 14].

Гистологические изменения кожи характеризуются пролиферативным гиперкератозом, очаговым паракератозом, роговыми пробками в устьях волосных фолликулов, умеренным акантозом, повышенной митотической активностью в базальном и шиповатом слоях, утолщением «переходной зоны» между зернистым и роговым слоем [3, 6, 7, 11, 12].

Дифференциальную диагностику ламеллярного ихтиоза прежде всего необходимо проводить с другими ихтиозоформными генодерматозами, сопровождающимися эритродермией: небуллезными врожденными эритродермиями, десквамативной эритродермией Лейнера — Муссу, эритродермическими формами псориаза, синдромом Нетертона и др. [2, 3].

Наибольшую трудность на сегодняшний день представляет дифференциальная диагностика ламеллярного ихтиоза с небуллезной врожденной ихтиозоформной эритродермией. Заболевание проявляется с рождения, основной признак — эритродермия. В дальнейшем формируется обильное шелушение кожного покрова мелкими серебристыми чешуйками (при ламеллярном ихтиозе чешуйки более толстые и темные). Отмечается разрежение волос на голове (при ламеллярном ихтиозе возможны аномалии волосяного стержня). Эктропион развивается редко (при ламеллярном ихтиозе эктропион выраженный, ушные раковины деформированы). Гистологически выявляют гиперкератоз, очаговый паракератоз (при ламеллярном ихтиозе также выявляется гранулез), биохими-

чески обнаруживают увеличение содержания ненасыщенных углеводов, отличающихся гидрофобностью и возможностью влиять на митотическую активность клеток эпидермиса (при ламеллярном ихтиозе — увеличение уровня стерола и жирных кислот в роговых чешуйках) [3, 5, 11].

В стандартах и клинических рекомендациях по дерматовенерологии основными препаратами для лечения ихтиозов являются ароматические ретиноиды (ацитретин) и витамин А [13]. Новорожденным назначается ацитретин (неотигазон) по 0,5—0,8 мг/кг в сутки в течение 1 нед., затем по 0,4 мг/кг в сутки до достижения клинического эффекта, далее по 0,2 мг/кг в сутки в течение 1—3 мес., с постепенной отменой. Начальная доза ацитретина для взрослых составляет 0,3—0,5 мг/кг в сутки в течение 4 нед. При недостаточной эффективности доза может быть увеличена до 0,7 мг/кг в сутки, с последующим постепенным снижением. Ретинола пальмитат применяют внутрь в дозе 300 000—600 000 МЕ в сутки для взрослых, для детей — из расчета 5000—10 000 МЕ на 1 кг массы тела в сутки в течение 4 нед. с последующим снижением дозы. Первый курс лечения системными ретиноидами продолжается не менее 6—7 нед., повторный курс назначается через 3—4 мес. До начала и в период применения, а также в течение 3 мес. после отмены ацитретина следует контролировать уровень триглицеридов, креатинина, кальция, активность аминотрансфераз в сыворотке крови. У детей оценивают показатели роста, развития костно-мышечной системы. Назначают лекарственные препараты, нормализующие липидный обмен (липовая кислота или липамид, метионин), ферменты (панкреатин), витамины (E, PP, B<sub>12</sub>) [1, 3, 7, 11, 13].

Рекомендованы физиотерапевтические методы лечения: проведение общей фотохимиотерапии (ПУВА) 4 раза в неделю, курсом 15—20 процедур, эффективна комбинация ацитретина с ПУВА-терапией (Ре-ПУВА) [13].

Бальнеотерапия:

1) сульфидные ванны (0,1—0,4 г/л), температура 36—37 °С, длительность процедуры 8—12 мин., через день, на курс 12—14 ванн;

2) хлоридно-натриевые ванны (10 г/л), температура 35—37 °С, длительность процедуры 10—20 мин. с последующим втиранием в кожу 10% солевого крема на ланолине;

3) щелочные ванны, температура 36—38 °С, или крахмальные (1—2 стакана крахмала на ванну), с отваром ромашки, температура 36—37 °С, продолжительность 15—20 мин. [11, 13].

Важная роль в лечении ихтиозов принадлежит регулярному уходу за кожей с применением увлажняющих и кератолитических средств, содержащих 2,0—10,0% мочевины, 2,0—5,0% салициловую кислоту, 1,0—5,0% молочную кислоту, 5,0—10,0% гликолевую кислоту. Эффективны мази с 0,5% ретино-

ла пальмитатом, их назначают во время системной терапии ретиноидами и в перерывах между курсами лечения [3, 11, 13].

Прогноз для клинического выздоровления неблагоприятный, с возрастом состояние больного, как правило, не улучшается, заболевание персистирует в течение всей жизни и характеризуется резистентностью к терапии [2, 3, 5, 11].

Приводим наше наблюдение ламеллярного ихтиоза.

Больная Н., 22 года, жительница Екатеринбурга, студентка, инвалид III группы, поступила в отделение хронических дерматозов ФГУ «УрНИИДВиИ» 05.02.2010.

При поступлении предъявляла жалобы на выраженную сухость, чувство стягивания кожи, шелушение крупными чешуйками, зуд умеренной интенсивности, усиливающийся к вечеру.

Из анамнеза заболевания: болеет с рождения, когда на первой неделе жизни, на фоне гиперемированной отечной кожи появилось диффузное крупнопластинчатое шелушение. При рождении был установлен диагноз ламеллярный ихтиоз. Находилась на диспансерном учете у дерматолога по месту жительства. С 1998 г. по настоящее время наблюдается в клинике УрНИИДВиИ с диагнозом ламеллярный ихтиоз, тяжелое течение. Неоднократно проводились курсы системной терапии неотигоном (10—25 мг в сутки), назначались липотропные, метаболические препараты. Наружно применялись кератолитические, смягчающие мази. В 2006 г. больной был проведен курс Ре-ПУВА-терапии (неотигоном 25 мг в сутки в течение 1 мес.) с непродолжительным положительным эффектом.

При сборе семейного анамнеза не удалось установить наличие ихтиозиформных проявлений у родственников пациентки в четырех поколениях. В аллергоанамнезе отмечается реакция по типу крапивницы на аскорбиновую кислоту (4,0% — 5,0 мл внутримышечно) и реамберин (1,5% — 400,0 мл внутривенно).

При объективном осмотре состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное. Температура тела 36,6 °С. Видимые слизистые чистые. Лимфатические узлы не увеличены. При исследовании костно-мышечной системы определяется боковое искривление позвоночника в грудном отделе, плечевые суставы асимметричны. Активные, пассивные движения в суставах в полном объеме. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений 18 в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст. Живот правильной формы, симметричный, участвует в дыхании, мягкий, безболезненный при пальпации. Печень пальпируется по краю правой реберной дуги. Пузырные симптомы отрицательные. Симптом Пастернацкого отрицательный. Болезненности при пальпации моче-

точниковых точек нет. Физиологические отправления в норме.

Status localis: кожный процесс носит универсальный характер. На фоне гиперемированной, умеренно инфильтрированной, сухой кожи отмечается крупнопластинчатое шелушение плотными желто-коричневыми чешуйками диаметром 1—1,5 см, располагающимися вертикальными рядами, плотно прикрепленными в центре и слегка приподнимающимися по периферии. Кожа гиббательных поверхностей верхних и нижних конечностей, шеи гиперемирована с множественными эксфолиациями (рис. 1—4). В области коленных, голеностопных и локтевых суставов кожа утолщена, лихенифицирована, с плотными гиперкератотическими наслоениями (рис. 1, 4, 5). Наблюдается выраженная ладонно-подошвенная кератодермия, гиперлинеарность (рис. 6). Ушные раковины не деформированы, в слуховых проходах имеется скопление роговых масс. Кожа бедер и голеней стянута, местами образуются трещины (0,2—0,3 см) с геморрагическими корочками (см. рис. 4). Кожа лица желто-коричневого цвета, сухая, лихенифицирована, с радиальной ориентацией морщин вокруг рта, наружные углы глаз приподняты, отмечается выраженный эктропион (рис. 3). На волосистой части головы волосы тусклые и истончены, наблюдается краевое поредение волос. Волосы бровей сильно разрежены за счет выпадения в латеральных ча-



Рис. 1. Больная Н. с врожденным ихтиозом. Лихенифицированная кожа с участками гиперпигментации, мелкопластинчатое шелушение



Рис. 2. Больная Н. с врожденным ихтиозом. Эритродермия, складчатость кожи в области шеи. Пластинчатый гиперкератоз, расположение чешуек вертикальными рядами



Рис. 4. Больная Н. с врожденным ихтиозом. Эритродермия, плотные гиперкератотические очаги на коже в области коленных суставов, пластинчатый гиперкератоз, расположение чешуек вертикальными рядами



Рис. 3. Больная Н. с врожденным ихтиозом. Эктропион, лихенификация кожи лица, радиальная ориентация морщин вокруг рта



Рис. 5. Больная Н. с врожденным ихтиозом. Гиперкератоз, отек голеней



Рис.6. Больная Н. с врожденным ихтиозом. Гиперкератоз и гиперлинеарность (усиление складчатости) кожи ладоней

стях (см. рис. 3). Ногтевые пластины кистей и стоп обычной формы, без деформаций.

В стационаре УрНИИДВиИ проведено лабораторное обследование: в общем анализе крови, общем анализе мочи патологических изменений не выявлено. В биохимическом анализе крови: общий белок — 74,0 г/л, аспартатаминотрансфераза — 29,0 МЕ, аланинаминотрансфераза — 15,0 МЕ, общий билирубин — 12,0 мкмоль/л, альбумины — 48,0%, мочевины — 2,4 ммоль/л, холестерин — 3,2 ммоль/л, глюкоза 4,4 — ммоль/л. Иммунологическое исследование крови: С-реактивный белок, антитела к стрептолизину О β-гемолитического стрептококка группы А, ревматоидный фактор — отрицательные; IgA — 1,68 г/л, IgM — 2,66 г/л, IgG — 9,9 г/л.

При световой микроскопии выявляются аномалии стержней волос по типу расщепления кончиков волос (trichoshisis), скрученных волос (pili torti), наличие на стержне волоса сплошных поперечных полос, расположенных нерегулярно и расширяющихся по мере роста волоса, что приводит к хрупкости в этой зоне. Большая осмотрена офтальмологом, вертебрологом.

Клинический диагноз: ламеллярный ихтиоз, тяжелое течение.

Сопутствующий диагноз: статический сколиоз II степени, врожденная патология стоп, дизонтогенетические изменения в позвоночнике. Амблиопия II степени OU.

В стационаре проведено лечение: раствор хлорида натрия 0,9% — 200,0 мл + пентоксифиллин 2,0% — 5,0 мл внутривенно капельно № 5, аевит 1 капсула 3 раза в сутки, тиамин 5,0% — 1,0 мл внутримышечно №10, пиридоксина гидрохлорид 5,0% — 1,0 мл внутримышечно №10, липоевая кислота 0,025 3 раза в сутки. Наружная терапия: последовательное назначение 2% салициловой мази, крема Унны, папаверинового 2% крема, уход за кожей с использованием крема локобейз (липокрем) 3 раза в сутки.

Выписана из стационара с клиническим улучшением, проведенная терапия способствовала уменьшению гиперемии кожного покрова, интенсивности зуда и шелушения кожи, размягчению жестких чешуек, эпителизации болезненных трещин.

Интерес данного клинического случая состоит в относительно редкой встречаемости ламеллярного ихтиоза в практике врача-дерматовенеролога, сочетании кожной симптоматики с патологией костной системы и органа зрения. Несмотря на то что у данной больной при сборе анамнеза не удалось установить наличие ихтиозиформных проявлений у родственников, врачам-дерматовенерологам следует уделять внимание своевременному проведению медико-генетического консультирования больных, их родственников и семейных пар в случае выявления в анамнезе наследственных дерматозов. Данный контингент больных подлежит диспансерному наблюдению и комплексному лечению с целью поддержания приемлемого уровня качества жизни.

### Литература

1. Мордовцев В.Н., Мордовцева В.В. Наследственные болезни и пороки развития кожи. М.: Наука. 2004: 100—134.
2. Вульф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д. Дерматология по Томасу Фишпатрику: Пер. с англ. М.: Практика 2007; 118—127.
3. Клиническая дерматовенерология: в 2 т./под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009, II: 714—729.
4. Lefevre C., Audebert S., Jobard F. et al: Mutations in the transporter ABCA12 are associated with lamellar ichthyosis type 2. Hum Mol Genet 2003; 12 (18): 2369—2378.
5. Захарова Е.К. Клиническая гетерогенность аутосомно-рецессивного пластинчатого ихтиоза. Рос. журн. кожн. венерич. бол. 2002; 2: 26—31.
6. Суворова К.Н., Антоньев А.А., Гребенников В.А. Генетически обусловленная патология кожи. Ростов-на-Дону. 1990: 332—336.
7. Мордовцев В.Н., Суворова К.Н. Наследственные заболевания кожи. Алматы: Казахстан. 1995: 390—412.
8. Куклин В.Т., Суворова К.Н. Моногенные дерматозы. Йошкар-Ола. 1993: 158.
9. Гаджимуратов М.Н. Поздняя универсальная форма врожденного ихтиоза. Клин. дерм. венерол. 2006; 4: 11—13.
10. Соколова Т.В., Карасев Е.А. Случай врожденного (фетального) ихтиоза. Иркутск: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 2001: 163—166.
11. Елькин В.Д., Митрюковский Л.С., Седова Т.Г. Избранная дерматология. Редкие дерматозы и дерматологические синдромы. Иллюстрированный справочник по диагностике и лечению дерматозов. Пермь. 2004: 289—293.
12. Захарова Е.К. Клинико-морфологическая диагностика врожденных ихтиозиформных эритродермий: Автореф. дис.... канд. мед. наук. М., 1998.
13. Кубанова А.А. Клинические рекомендации. Дерматовенерология. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008: 70—71.
14. Frenk E., de Techtermann F. Self-healing collodion baby; evidence for autosomal recessive inheritance. Pediatr Dermatol 1992; 9: 95—97.
15. Hazell M., Marks R. Clinical, histologic, and cell kinetic discriminants between lamellar ichthyosis and nonbullous congenital ichthyosiform erythroderma. Arch Dermatol 1995; 121: 489—493.