

В.И. АЛЬБАНОВА¹ С.Ю. ПЕТРОВА^{2,3*}

¹Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

²Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова, Москва, Россия

³АО «Ретиноиды», Балашиха, Россия

Возможности применения ретинола пальмитата в системном лечении генерализованных наследственных нарушений кератинизации

Аннотация

Наследственные ихтиозы представляют собой группу генерализованных наследственных нарушений кератинизации, характеризующихся общей сухостью кожи, шелушением, гиперкератозом и часто эритродермией. Эти проявления обусловлены мутациями в генах, в основном участвующих в формировании кожного барьера. Наследственные ихтиозы делят на синдромальные и несиндромальные. Несиндромальные ихтиозы включают: вульгарный ихтиоз, рецессивный X-сцепленный ихтиоз, аутосомно-рецессивный врожденный ихтиоз, кератинопатический ихтиоз и другие формы. На современном этапе наилучший результат для достижения клинической ремиссии установлен у пероральных ретиноидов: ретинола пальмитата, изотретиноина (1 поколение ретиноидов) и ацитретина (2 поколение ретиноидов). Способность ретинола пальмитата регулировать процессы ороговения, укреплять эпидермальный барьер и оказывать антиоксидантное действие используется в лечении генерализованных наследственных нарушений кератинизации. В лечении используют средние и высокие терапевтические дозы (2 000–10 000 МЕ/кг/сут). Назначаемая доза ретинола пальмитата отличается при различных нозологических формах ихтиоза, а также зависит от степени тяжести патологического процесса, возраста и веса пациента, что необходимо учитывать при назначении терапии для получения наилучшего результата. Следует отметить, что клинические проявления преимущественно регрессируют в дозах, не приводящих к появлению признаков токсичности препарата. Приведены методики лечения ретинола пальмитатом ихтиозов и ихтиозиформных эритродермий.

Ключевые слова ретинола пальмитат; ретиноиды; наследственные нарушения кератинизации; ихтиозы; ихтиозиформные эритродермии

Vera I. Albanova¹, Stanislava Yu. Petrova^{2,3*}

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia

² Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia

³ Joint-stock company Pharmaceutical enterprise “Retinoids”, Balashikha, Russia

The possibilities of using retinol palmitate in the systemic treatment of generalized hereditary keratinization disorders

Abstract

Hereditary ichthyosis is a group of generalized hereditary keratinization disorders characterized by general dryness of the skin, peeling, hyperkeratosis and often erythroderma. These manifestations are caused by mutations in genes mainly involved in the formation of the skin barrier. Hereditary ichthyosis is divided into syndromic and non-syndromic. Nonsyndromic ichthyoses include: vulgar ichthyosis, recessive X-linked ichthyosis, autosomal recessive congenital ichthyosis, keratinopathic ichthyosis and other forms. At present, the best result for achieving clinical remission has been established with oral retinoids: retinol palmitate, isotretinoin (1st generation of retinoids) and acitretin (2nd generation of retinoids). The ability of retinol palmitate to regulate keratinization processes, strengthen the epidermal barrier and have an antioxidant effect is used in the treatment of generalized hereditary keratinization disorders. Medium and high therapeutic doses (2 000-10 000 IU / kg / day) are used in the treatment. The prescribed dose of retinol palmitate differs in various nosological forms of ichthyosis, and depends on the severity of the pathological process, the age and weight of the patient, which must be taken into account when prescribing therapy to obtain the best result. It should be noted that clinical manifestations mainly regress at doses that do not lead to the appearance of signs of toxicity of the drug. The methods of retinol palmitate treatment of ichthyosis and ichthyosiform erythroderma are described.

Keywords: retinol palmitate; hereditary keratinization disorders; retinoids; ichthyosis; ichthyosiform erythroderma

Введение

Ихтиозы (от греч. Ichthys – рыба) – группа наследственных заболеваний кожи, характеризующихся генерализованным нарушением кератинизации. В клинической картине

ихтиозов наиболее часто наблюдается шелушение и сухость, которое поражает всю кожу и часто связано с гиперкератозом и воспалением. Другие проявления заболеваний этой группы включают непереносимость тепла, зуд, боль, кондуктивную тугоухость, эктропион, экслабион, нарушения роста волос. Ихтиозы являются прежде всего моногенными заболеваниями, с идентифицированными (на сегодняшний день) более 40 мутациями генов, которые приводят к нарушению кожного барьера у пациентов. Классификация ихтиозов основана на клинической картине и в основном разделяется на несиндромальные (включая вульгарный ихтиоз, рецессивный Х-сцепленный ихтиоз, аутосомно-рецессивный врожденный ихтиоз, кератинопатический ихтиоз и другие формы) и синдромальные ихтиозы. Ихтиозы обычно оказывают сильное влияние на качество жизни пациента и требуют пожизненного лечения [1, 2, 3].

Все проявления на коже у пациентов с ихтиозами – это результат её компенсаторной и единственно возможной при том или ином наследственном дефекте реакции. Это позволяет коже максимально сохранять свой гомеостаз и гомеостаз организма в целом [3].

Наружная терапия ихтиозов является неотъемлемой частью лечения. Местное лечение направлено на уменьшение гиперкератоза, сухости кожи и улучшение ее внешнего вида. Применяются смягчающие и кератолитические средства, содержащие глицерин, парафин, мочевины, альфа-гидроксикислоты, топические ретиноиды, ванны. При бактериальной колонизации применяют моющие средства с антибактериальными добавками, антисептики, антибиотики. Но топическая терапия малоэффективна при тяжёлых формах ихтиозов. На современном этапе наилучший результат для достижения клинической ремиссии установлен у пероральных ретиноидов: ретинола пальмитата (РП), изотретиноина (1 поколение ретиноидов) и ацитретина (2 поколение ретиноидов) [1, 4, 5, 6].

Действуя на уровне генома, ретиноиды оказывают регулирующее влияние на пролиферацию и дифференцировку клеток кожи. Их высокие и средние терапевтические дозы, назначаемые при лечении ихтиозов, приводят к выраженной стабилизации внутриклеточных процессов в генетически уязвимой коже и, как следствие в части случаев, возможности достижения видимо здоровой кожи при их применении [7, 8, 9, 10, 11].

Ацитретин применяется при генерализованных наследственных нарушениях кератинизации (ГНК) в суточной дозе из расчета 0,5–1 мг/кг у детей и взрослых [6], выпускается в капсулах по 10 или 25 мг препарата, что делает затруднительным его прием в расчетной дозировке, особенно у детей. Ограничением применения ацитретина у женщин может быть длительное выведение препарата из организма и необходимость воздержания от беременности в течение трёх лет после окончания терапии, поэтому иногда его заменяют на изотретиноин, имеющий

сходное действие и более короткий период выведения. ГННК – неизлечимые заболевания, продолжающиеся всю жизнь, поэтому системное лечение часто продолжительно. Прекращение лечения ретиноидами сопряжено с постепенным ухудшением и возвращением клинической картины в прежнее состояние, поскольку генетический дефект не устранен. При выборе препарата необходимо учитывать возможные побочные эффекты. Оптимальная доза препарата должна быть минимальной, дающей желаемый эффект, и одновременно с приемлемыми минимальными побочными явлениями. На современном этапе разработаны методики лечения ГННК РП. Отечественный препарат ретинола пальмитат, раствор для приема внутрь масляный 100 000 МЕ/мл по 10мл или 50 мл во флаконах (производство АО «Ретиноиды», Россия) не дает такого быстрого эффекта, как ацитретин и изотретиноин, но обладает лучшей переносимостью. Препарат включён в перечень жизненно необходимых лекарственных средств [1, 6, 12, 13].

Системная терапия проводится курсами до достижения оптимального эффекта, а затем полученный эффект поддерживается наружными средствами [13].

Основы геномных эффектов ретинола пальмитата

При пероральном приёме ретинола пальмитата в клетку могут поступать непосредственно эфиры ретинола (прежде всего РП) вместе с остатками хиломикрона (25–33% всего поступающего витамина А); неэтерифицированный ретинол, который поступает в кровоток после гидролиза из печени в комплексе с ретинолсвязывающим белком и транстретином, а также образующаяся в малых концентрациях в печени ретиноевая кислота и другие активные метаболиты [7, 9, 10, 14].

В кератиноцитах и других клетках кожи эфиры ретинола могут сохраняться в неизменном виде, а могут преобразовываться вначале в ретинол (реакция обратима), затем в ретиналь (реакция обратима) и наконец в ретиноевую кислоту (реакция необратима) [7, 14, 15].

Витамин А обладает плеiotропными эффектами в организме благодаря нескольким биологически активным формам. Хотя ретинол, который также отвечает за некоторые процессы, является наиболее распространенной формой ретиноидов в организме, полностью транс-ретиноевая кислота – основная активная форма витамина А. В меньшей степени другие метаболиты этого витамина, 9-цис-ретиноевая кислота и 13-цис-ретинол, также являются биологически активными [11, 14]. Каждая форма витамина проявляет определённую специфичность для различных тканей и процессов, в которых они участвуют. Тем не менее, они имеют схожие общие свойства. Ретинол действует как кофактор в нескольких ферментативных процессах, 11-цис-ретиналь участвует в зрении, а ретиноевая кислота выполняет различные функции, связываясь с ядерными рецепторами с последующей

регуляцией экспрессии генов [14, 16, 17]. Известно, что ретиноиды взаимодействуют с несколькими семействами ядерных рецепторов. Основными семействами ретиноидных рецепторов являются RAR и ретиноидный X-рецептор (RXR). Внегеномные функции менее известны и включают регуляцию фосфорилирования белков-мишеней [4, 14, 17,18].

В дополнение к данным рецепторам существует ещё одно семейство рецепторов, обнаруженных в коже, это рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом (PPAR), которые взаимодействуют с полностью транс-ретиноевой кислотой. Как и в случае с другими ретиноидными рецепторами, это семейство рецепторов также представлено тремя изоформами α , β/δ и γ . Для проявления своей регуляторной активности такие рецепторы также гетеродимеризуются после связывания лиганда с RXR с образованием транскрипционного комплекса. Высокоспецифичными лигандами для этих рецепторов являются жирные кислоты, они участвуют в энергетическом гомеостазе, метаболизме жирных кислот и воспалении. Только изоформа β/δ PPAR обладает высоким сродством к полностью транс-ретиноевой кислоте. Эта изоформа в избытке экспрессируется в коже, мозге и жировой ткани. Открытие взаимодействия между полностью транс-ретиноевой кислотой и PPAR β/δ объясняет многие эффекты, происходящие в кератиноцитах (прежде всего регенераторные эффекты) и участие витамина А в обмене инсулина и энергетическом гомеостазе [14, 17].

Сумма эффектов ретиноидов на клетки кожи состоит из стимуляции пролиферации базальных кератиноцитов и эндотелиоцитов, активации дермальных фибробластов к синтезу белков внеклеточного матрикса, антиоксидантных и фотопротекторных эффектов, регуляции процессов ороговения, стабилизации местного звена иммунитета [7, 19, 20, 21, 22]. Под действием ретинола пальмитата происходит улучшение состояния рогового слоя эпидермиса, снижается трансэпидермальная потеря воды. Высокие дозы способствуют усилению отшелушивания верхней части рогового слоя эпидермиса, что используется для лечения генерализованных кератозов [9, 17, 19]. Непосредственное влияние на процессы ороговения связывают с задержкой терминальной дифференцировки кератиноцитов на уровне зернистого слоя, а также с модификацией процессов терминальной дифференцировки ретиноевой кислотой [8, 9, 10, 11, 23].

Особенности приема ретинола пальмитата

Поскольку РП – жирорастворимый витамин, он усваивается в кишечнике лучше в присутствии дополнительных жиров. Кроме того, в энтероцитах РП соединяется с триглицеридами и холестерином в хиломикроны, что также требует их присутствия в пище. В связи с этим РП следует принимать после еды, содержащей жиры и холестерин [5, 19].

Циркадная динамика в коже выражается в наивысшей клеточной пролиферации ночью, массивной репарации ДНК ранним утром, репликации ДНК и высокой антиоксидантной защите – днем. Данные несколько разнятся у авторов, что связано с невозможностью использования экспериментальных данных на животных (мыши, крысы) из-за высокой разницы в суточных биоритмах у данных животных и человека и трудностями с взятием биопсийного материала для данных исследований у человека [24, 25, 26, 27]. Учитывая, что цикл деления кератиноцита составляет 24 часа [28] и состоит из: G1 фазы - время восстановления и роста клетки, синтеза белков и репарации ДНК; S-фазы – репликация ДНК, синтез гистонов и удвоение ДНК; G2 фазы – подготовка к митозу и М-фазы – непосредственно митоз [29], то действие витамина А необходимо клетке, скорее всего, на всех этапах её цикла деления. Кроме того, циркадные ритмы очень разнятся по синтезу тех или иных белков, влияниям на местный иммунитет кожи и т.д. [24, 25, 26, 27].

Вышеизложенное приводит к выводу, что четкого понимания, когда лучше принимать РП пока не выработано. Возможно, при накоплении более обширной и конкретной базы данных появятся способы целенаправленно воздействовать на то или иное звено патогенеза, учитывая циркадные ритмы кожи.

Препарат можно принимать внутрь после еды рано утром или поздно вечером. Дозу, превышающую 50 000 МЕ/сут, следует делить на два приема, что уменьшит возможные токсические эффекты препарата на организм. Максимальная разрешенная доза – 300 000 МЕ, для лечения более высокими дозами требуется решение врачебной комиссии.

Дозирование РП проводят каплями или миллилитрами. В 1 мл масляного раствора РП содержится 100 000 МЕ, что составляет 30 капель. Для дозирования каплями во флакон вмонтирована капельница. Если доза 200 000–300 000 МЕ и больше, можно снять капельницу и использовать мерную емкость или одноразовый шприц емкостью 2 или 5 мл.

Хранить флакон с РП рекомендуется в холодильнике плотно закрытым и в коробке (при доступе света и воздуха препарат окисляется и теряет свои лечебные свойства), срок хранения открытого флакона не более 2 недель. Перед дозированием РП должен принять комнатную температуру, для чего флакон согревают в руке или заранее достают из холодильника. Необходимость согревания обусловлена увеличением вязкости масляного раствора при охлаждении [7, 16].

Во время лечения высокими дозами необходим контроль за общим и биохимическим анализами крови (показатели функции печени и почек) 1 раз в месяц [16].

Применение ретинола пальмитата и его метаболитов в лечении генерализованных наследственных нарушений кератинизации

Ретиноиды эффективны при всех формах генерализованных кератозов независимо от результата генетического анализа [6]. Рассматривая терапию ретиноидами, важно учитывать тяжесть заболевания, возраст пациента, сопутствующие заболевания, возможность необходимой контрацепции и ее желательность, стоимость препаратов и необходимость регулярных визитов к дерматологу. Применение ретиноидов может быть первым шагом к улучшению с дальнейшим поддержанием полученного эффекта наружными средствами. В случае недостаточной эффективности терапии только наружными средствами также назначают системное лечение, также как и в периоды обострения. Признавая, что лечение ацитретином дает более быстрый и выразительный эффект, во многих случаях отдается предпочтение РП, как препарату с менее выраженными побочными явлениями и более доступному.

Необходимо учитывать, что у лиц с почечной недостаточностью и нарушением функции печени и поджелудочной железы можно применять только наружные средства на небольшие по площади участки кожи. Им следует отдать предпочтение также при выраженном ожирении, сердечной недостаточности II–III ст., алкоголизме и у лиц пожилого возраста. При назначении препарата женщинам следует убедиться в использовании ими надёжной контрацепции. Препарат в средних и высоких терапевтических дозах не назначают женщинам, планирующим беременность, беременным и кормящим грудью [16].

Вульгарный ихтиоз

Вульгарный ихтиоз – наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. Это наиболее частое из ГННК, популяционная частота – 1:100 до 1:250. Заболевание никогда не начинается с рождения, его клинические проявления развиваются постепенно и становятся наиболее заметны примерно к 5-летнему возрасту []. Основной дефект связан с нарушением экспрессии белка кератогиалиновых гранул профилаггина. Возможна вероятность генетических мутаций сразу как в гене белка профилаггина, так и в гене каспазы-14, обеспечивающей деградацию филаггина [2, 13]. Уменьшение количества или выработка дефектного филаггина приводит к нарушению эпидермального барьера. Основные клинические проявления этой формы ихтиоза - выраженное шелушение и сухость кожи, увеличение количества кожных линий и повышенная складчатость ладоней и подошв, фолликулярный гиперкератоз. Чешуйки в основном мелкие, тонкие, их цвет варьирует от белого и серого до коричневого (Рисунок 1). Крупные складки не поражены. Летом наблюдается улучшение вплоть до полного разрешения высыпаний. Экспрессивность вульгарного ихтиоза переменна, встречаются abortивные формы заболевания, для которых

характерна сухость кожи с незначительным шелушением и повышенная складчатость ладоней и подошв [2, 30]. С возрастом поражение кожи становится менее выраженным.

В лечении обычно бывает достаточно наружных средств, но в ряде случаев необходима системная терапия. Лечение РП эффективно, ожидаемый эффект – существенное уменьшение шелушения вплоть до полной ремиссии. Детям назначают от 1 000 до 5 000 МЕ/кг в сутки. Суточная доза для детей не должна превышать 200 000 МЕ в сутки. Доза для взрослых составляет 100 000 – 200 000 МЕ в сутки. При абортивных формах ихтиоза доза уменьшается до 50 000 МЕ в сутки. Продолжительность лечения до 12 недель, перерывы между курсами составляют 2–3 месяца [2, 16]. Уменьшение шелушения достигается через 7-10 дней лечения, более выразительное улучшение – к концу первого месяца лечения [13]. В летнее время лечение РП не проводится.

Х-сцепленный рецессивный ихтиоз (Х-РИ)

Х-сцепленный рецессивный ихтиоз – наследственное заболевание, связанное с дефицитом стероидной сульфатазы (Хр22.3), фермента, принимающего участие в регуляции проницаемости эпидермального барьера и отшелушивании рогового слоя эпидермиса. Х-РИ поражает исключительно мужчин. Заболеваемость Х-РИ составляет от 1 из 2 500 до 1 из 6 000 мужчин. Женщины – носители гена, кодирующего синтез стероидной сульфатазы, не имеют проявлений заболевания, так как ген локализован на Х-хромосоме и не подвержен дезактивации. Недостаточная активность стероидной сульфатазы приводит к скоплению сульфата холестерина в роговом слое, что ведет к слипанию корнеоцитов, гиперкератозу и нарушению проницаемости кожи, а также может сочетаться с помутнением роговицы и крипторхизмом [31, 32]. Гистологически выявляют гиперкератоз, слабо выраженный акантоз и хорошо – зернистый слой, что позволяет отличить Х-сцепленный ихтиоз от вульгарного. Проявления заболевания заметны с первых месяцев жизни, иногда с рождения в виде мелкопластинчатого шелушения, более заметного на волосистой части головы и конечностях. На конечностях, животе, шее, в складках заметно шелушение буроватыми чешуйками. Ладони и подошвы, а также средняя часть лица обычно не поражены, не страдают также волосы и ногти. Со временем чешуйки становятся темнее вплоть до черных и крупнее (Рисунок 2). Нередки помутнение роговицы, гипогонадизм и крипторхизм. Сезонная динамика выражена слабо. С возрастом площадь поражения кожи может стать меньше, но проявления заболевания не исчезают. Пациентам со скромными проявлениями назначают наружную терапию (увлажняющие кремы с мочевиной, молочной или салициловой кислотой). При более тяжелом течении эффективны ацитретин и РП. Последний назначают из расчета 2 000–5 000 МЕ/кг/сут, курс лечения – 2–3 мес (до достижения

максимального эффекта), перерывы между курсами 2–3 мес. Ожидаемый эффект – существенное уменьшение сухости, шелушения, посветление чешуек, хотя полной ремиссии достигнуть не удастся. Улучшение заметно на второй неделе лечения, полный эффект – через 1–1,5 мес. После отмены препарата ухудшение наступает быстро, примерно через 2 недели [13, 16].

Пластинчатый (ламеллярный) ихтиоз (ПИ)

Пластинчатый ихтиоз (ПИ) наследуется аутосомно-рецессивно. Чаще всего причиной служат мутации гена, кодирующего синтез фермента трансглутаминазы кератиноцитов TGM1 (14q11), что приводит к несостоятельности эпидермального барьера, но кроме этого гена известно еще по крайней мере 11 генов, ответственных за аутосомно-рецессивные формы ихтиоза - ABCA12, ALOX12B, ALOXE3, CASP14, CERS3, CYP4F22, LIPN, NIPAL4, PNPLA1, SDR9C7, SLC27A4 [33]. ПИ всегда начинается с рождения, чаще с проявлений так называемого «коллодийного плода», когда все тело новорожденного заключено в плотную полупрозрачную пленку, постепенно отшелушивающуюся в течение первого месяца жизни. После отшелушивания заметны сухость кожи, шелушение и эритродермия. Явления эритродермии со временем разрешаются, но нарастает средне- и крупнопластинчатое шелушение, захватывающее весь кожный покров, включая волосистую часть головы. Чешуйки крупные, блюдцеобразные, светло-коричневого цвета, плотно прикрепленные в центре к коже. Заметны эктропион и экслабион (Рисунок 3), диффузный гиперкератоз ладоней и подошв. Потоотделение снижено. Летом и при высокой температуре в помещении наблюдается ухудшение. С возрастом облегчения не наблюдается, волосы становятся разреженными вплоть до облысения.

РП применяется в максимальной дозе из расчета 10 000 МЕ/кг/сут. При превышении дозы 300 000 МЕ/сут решение о лечении принимает врачебная комиссия. Максимальная возможная доза – 600 000 МЕ. Ожидаемый эффект (уменьшение шелушения, размера чешуек, кератоза ладоней и подошв, смягчение кожи, усиление потоотделения) достигается за 2–3 мес лечения, полной ремиссии достигнуть не удастся. Через 10 дней лечения лучше отделяются чешуйки, через 3–4 недели существенно уменьшается шелушение [13, 16].

Небуллезная врожденная ихтиозиформная эритродермия (НВИЭ)

Заблевание наследуется аутосомно-рецессивно, генетические изменения аналогичны ПИ. НВИЭ начинается с рождения в виде так называемого «коллодийного плода» (около 90% случаев) или эритродермии [34]. У детей преобладают эритродермия, сухость, мелкопластинчатое шелушение всей кожи, снижение потоотделения, эктропион, экслабион, деформация ушных раковин, снижение потоотделения, ладонно-подошвенный гиперкератоз

и дистрофия ногтей. Рост волос и ногтей ускорен, волосы тусклые и ломкие. На ногах могут быть более крупные коричневатые толстые чешуйки. У взрослых пациентов эритема и шелушение более выражены на открытых участках кожи, усиливаясь при воздействии жары, холода и ветра (Рисунок 4). Пациентов нередко беспокоит озноб, чувство стягивания кожи, незначительный зуд.

Лечение РП проводится в суточной дозе 5 000–10 000 МЕ/кг. При превышении дозы 300 000 МЕ/сут решение о лечении принимает врачебная комиссия. Максимальная возможная доза – 600 000 МЕ, курс лечения – 2–3 мес. Ожидаемый эффект – уменьшение шелушения, ладонно-подошвенного гиперкератоза, эритемы, субъективных ощущений, эктропиона, экслабиона, усиление потоотделения, но полной ремиссии и разрешения эритемы достигнуть не удается. После отмены препарата ухудшение развивается быстро, становится заметным уже через 10 дней [13, 16].

Эпидермолитический гиперкератоз (врожденная буллезная ихтиозиформная эритродермия) (ВБИЭ)

Причины заболевания – мутации генов, кодирующих кератины 1 или 10, причем мутации, связанные с кератином 1 сопровождаются ладонно-подошвенной кератодермией [35, 36, 32]. Наследование аутосомно-доминантное, но семейные случаи редки. Мутации кератинов приводят к дефектному формированию тонофиламентов в шиповатых кератиноцитах, их агрегации, цитолизу, образованию внутриэпидермальных пузырей, нарушению эпидермального барьера и бактериальной колонизации. Гиперкератоз связан с усилением пролиферации базальных кератиноцитов и снижением десквамации [36, 37].

С рождения заметны шелушение кожи и эритродермия. Разного размера пузыри с вялой покрывкой появляются несколько позже, быстро вскрываются, на месте эрозий после их заживления остаются участки, напоминающие здоровую кожу. С годами шелушение усиливается, образуются буровато-серые роговые наслоения, на локтях и коленях в виде концентрических бляшек, а на локтевых сгибах, под коленями и в других кожных складках в виде роговых гребней (Рисунок 5). Рост волос и ногтей ускорен. При попытке снять корки обнажаются мокнущие эрозии. С возрастом пузыри появляются все реже и в клинической картине преобладает гиперкератоз, сопровождаемый резким неприятным запахом вследствие бактериальной колонизации. Возможно вовлечение волосистой части головы с формированием алопеции. Из-за поражения кожи над суставами нередко ограничения движений. У взрослых возможно ограничение площади поражения, однако, существенного улучшения или излечения не наблюдается.

При лечении буллезной ихтиозиформной эритродермии предпочтение отдается ацитретину [24], однако, при наличии противопоказаний, побочных эффектов или личных предпочтений терапию возможно проводить ретинола пальмитатом. Доза РП подбирается осторожно и индивидуально, так как повышение дозы выше оптимальной провоцирует появление пузырей. Следует начинать с небольшой дозы, которая у детей составляет 1 000 МЕ/кг в сутки, у взрослых – 50 000 МЕ в сутки. При неэффективности доза повышается постепенно до минимально эффективной. Курс лечения до 3 месяцев [13, 16]. Ожидаемый эффект – уменьшение корковых наслоений, запаха, увеличение подвижности суставов. Улучшение наступает только через 3–4 недели лечения. Полного разрешения высыпаний достигнуть не удается, лечение прекращают после отсутствия дальнейшего улучшения в течение 2 недель.

Заключение

Лечение ретиноидами генерализованных наследственных нарушений кератинизации – практика, принятая во всем мире. В этой группе заболеваний наиболее эффективны ацитретин и ретинола пальмитат. Учитывая пожизненные проявления заболеваний предпочтение отдается препаратам и методикам, обладающим наименее выраженными побочными эффектами. Назначаемая доза РП отличается при различных нозологических формах ихтиоза, а также зависит от степени тяжести патологического процесса, возраста и веса пациента, что следует непременно учитывать при терапии для получения наилучшего результата.

Участие авторов

Все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – С.Ю. Петрова, В.И. Альбанова; сбор и обработка материала – В.И. Альбанова, С.Ю. Петрова; написание текста – В.И. Альбанова, С.Ю. Петрова; редактирование – С.Ю. Петрова, В.И. Альбанова.

Authors' participation: All authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Concept and design of the study – Stanislava Yu. Petrova, Vera I. Albanova; collection and processing of material – Vera I. Albanova, Stanislava Yu. Petrova; text writing – Vera I. Albanova, Stanislava Yu. Petrova; editing – Stanislava Yu. Petrova, Vera I. Albanova.

Источник финансирования

Рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования АО «Ретиноиды».

Source of funding: prospecting and analytical work supported by the Joint-stock company Pharmaceutical enterprise “Retinoids”.

Конфликт интересов

С.Ю. Петрова официально работает в АО «Ретиноиды» и является консультантом/лектором/участником клинических исследований и мероприятий, спонсируемых АО «Ретиноиды». В.И. Альбанова получала гонорары и являлась консультантом/лектором/участником клинических исследований и мероприятий, спонсируемых АО «Ретиноиды».

Conflict of interest: Stanislava Yu. Petrova officially works at "Retinoids" JSC and is as an expert/speaker/partaker in clinical trials and medical enents sponsored by "Retinoids" JSC. Vera I. Albanova received fees and appeared as an expert/speaker/partaker in clinical trials and medical enents sponsored by "Retinoids" JSC.

Литература/References

1. Onnis G, Chiaverini C, Hickman G, Dreyfus I, Fischer J, Bourrat E, et al. Alitretinoin reduces erythema in inherited ichthyosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):46. doi: 10.1186/s13023-018-0783-9
2. Ихтиоз. Клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. 2020 [Ihtioz. Klinicheskie rekomendacii. (Ichthyosis. Clinical recommendations.) Rossijskoe obshhestvo dermatovenerologov i kosmetologov. 2020. (In Russ.)] https://cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/files/Ихтиоз%2008.10.2020.docx (Accessed 16 October 2022).
3. Takeichi T, Akiyama M. Inherited ichthyosis: non-syndromic forms. *J Dermatol.* 2016;43(3):242–251. doi: 10.1111/1346-8138.13243
4. Ноздрин В.И., Конь И.Я., Гузев К.С., Волков Ю.Т. Фармакологическая активность ретинола пальмитата. *Ретиноиды.* 2014;(33):12–18 [Nozdrin VI, Kon' Ia, Guzev KS, Volkov JuT. Pharmacological activity of retinol palmitate. *Retinoidy.* 2014;(33):12–18. (In Russ.)]
5. Матушевская Е.В., Свирщевская Е.В. Современные возможности применения системных ретиноидов в дерматологической практике (обзор зарубежной литературы). *Клиническая дерматология и венерология.* 2018;17(5):18–23 [Matushevskaja EV, Svirshchevskaja EV. Modern possibilities of using systemic retinoids in dermatological practice (review of international literature). *Klinicheskaja dermatologija i venerologija.* 2018;17(5):18–23. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma20181705118
6. Zaenglein AL, Levy ML, Stefanko NS, Benjamin LT, Bruckner AL, Choate K, et al. Use of retinoids in ichthyosis work group. Consensus recommendations for the use of retinoids in

- ichthyosis and other disorders of cornification in children and adolescents. *Pediatr Dermatol.* 2021;38(1):164–80. doi: 10.1111/pde.14408
7. Conaway NH, Henning P, Lerner UH. Vitamin A metabolism, action, and role in skeletal homeostasis. *Endocr Rev.* 2013;34(6):766–797. doi: 10.1210/er.2012-1071
 8. Ноздрин В.И., Белоусова Т.А., Альбанова В.И., Лаврик О.И. Гистофармакологические исследования кожи. М.: Ретиноиды; 2006. С. 55–298 [Nozdrin VI, Belousova TA, Al'banova VI, Lavrik OI. Gistoformakologicheskie issledovaniya kozhi. (Histopharmacological studies of the skin.) Moscow: Retinoidy; 2006. P. 55–298 (In Russ.)]
 9. Törmä H, Bergström A, Ghiasifarahani G, Berne B. The effect of two endogenous retinoids on the mRNA expression profile in human primary keratinocytes, focusing on genes causing autosomal recessive congenital ichthyosis. *Arch Dermatol Res.* 2014;306(8):739–747. doi: 10.1007/s00403-014-1476-4
 10. Lee DD, Stojadinovic O, Krzyzanowska A, Vouthounis C, Blumenberg M, Tomic-Canic M. Retinoid-responsive transcriptional changes in epidermal keratinocytes. *J Cell Physiol.* 2009;220(2):427–439. doi: 10.1002/jcp.21784
 11. Yaar M, Stanley JR, Katz SI. Retinoic acid delays the terminal differentiation of keratinocytes in suspension culture. *J Invest Dermatol.* 1981;76(5):363–366. doi: 10.1111/1523-1747.ep12520026
 12. Opinion of the scientific committee on consumer safety (SCCS) – final version of the opinion on vitamin A (retinol, retinyl acetate and retinyl palmitate) in cosmetic products. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2017;84:102–104. doi: 10.1016/j.yrtph.2016.11.017
 13. Мордовцев В.Н., Альбанова В.И., Иванова И.А., Прохоров А.Ю., Сонин Д.Б., Васильчиков В.Г., и др. Ретинола пальмитат в лечении больных с нарушениями кератинизации. *Ретиноиды.* 2014;(33):19–26 [Mordovtsev VN, Al'banova VI, Ivanova IA, Prohorov AJu, Sonin DB, Vasil'chikov VG, et al. Retinol palmitate in the treatment of patients with keratinization disorders. *Retinoidy.* 2014;(33):19–26. (In Russ.)]
 14. Carazo A, Macáková K, Matoušová K, Krčmová LK, Protti M, Mladěnka P. Vitamin A update: forms, sources, kinetics, detection, function, deficiency, therapeutic use and toxicity. *Nutrients.* 2021;13(5):1703. doi: 10.3390/nu13051703
 15. Griffiths CE, Rosenthal DS, Reddy AP, Elder JT, Astrom A, Leach K, et al. Short-term retinoic acid treatment increases in vivo, but decreases in vitro, epidermal transglutaminase-K enzyme activity and immunoreactivity. *J Invest Dermatol.* 1992;99(3):283–238. doi: 10.1111/1523-1747.ep12616626

16. Ноздрин К.В., Коколина В.Ф., Картелищев А.В., Альбанова В.И., Родионова Г.М. Технологии системной ретинолтерапии в педиатрической практике. Методические рекомендации. М.: Ретиноиды; 2016. С. 20–39 [Nozdryn KV, Kokolina VF, Kartelishchev AV, Al'banova VI, Rodionova GM. Tehnologii sistemnoj retinoloterapii v pediatricheskoj praktike. Metodicheskie rekomendacii. (Technologies of systemic retinotherapy in pediatric practice. Methodological recommendations.) Moscow: Retinoidy; 2016. P. 20–39 (In Russ.)]. ISBN 978-5-93118-051-9
17. Альбанова В.И. Роль наружных ретиноидов в устранении признаков старения кожи. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(4):60–70 [Al'banova VI. The role of local retinoids in eliminating signs of skin aging. Vestnik dermatologii i venerologii. 2021;97(4):60–70. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1220
18. Еникеев А.Д., Комельков А.В., Аксельрод М.Е., Чевкина Е.М. Неканоническая активность ретиноевой кислоты как возможный механизм формирования резистентности злокачественных клеток к ретиноидной терапии. Российский биотерапевтический журнал. 2019;18(4):43–50 [Enikeev AD, Komel'kov AV, Aksel'rod ME, Chevkina EM. Non-canonical activity of retinoic acid as a possible mechanism of retinoid resistance in cancer therapy. Rossijskij bioterapevticheskij zhurnal. 2019;18(4):43–50. (In Russ.)] doi: 10.17650/1726-9784-2019-18-4-43-50
19. Polcz ME, Barbul A. The role of vitamin A in wound healing. Nutr Clin Pract. 2019;34(5):695–700. doi: 10.1002/ncp.10376
20. Shao Y, He T, Fisher GJ, Voorhees JJ, Quan T. Molecular basis of retinol anti-ageing properties in naturally aged human skin in vivo. Int J Cosmet Sci. 2017;39(1):56–65. doi:10.1111/ics.12348
21. Kong R, Cui Y, Fisher GJ, Wang X, Chen Y, Schneider LM, et al. A comparative study of the effects of retinol and retinoic acid on histological, molecular, and clinical properties of human skin. J Cosmet Dermatol. 2016;15(1):49–57. doi: 10.1111/jocd.12193
22. Zinder R, Cooley R, Vlad LG, Molnar JA. Vitamin A and wound healing. Nutr Clin Pract. 2019;34(6):839–849. doi: 10.1002/ncp.10420
23. Дмитренко С.В., Вернигородский С.В. Морфологическая оценка эффективности лечения ихтиоза с применением ретиноидов. Наука молодых. 2015;(2):12–32 [Dmitrenko SV, Vernygorodskij SV. Morphological evaluation of the effectiveness treatment of ichthyosis with the use of retinoids. Nauka molodyh. 2015;(2):12–32. (In Russ.)]

24. Plikus MV, Van Spyk EN, Pham K, Geyfman M, Kumar V, Takahashi JS, et al. The circadian clock in skin: implications for adult stem cells, tissue regeneration, cancer, aging, and immunity. *J Biol Rhythms*. 2015;30(3):163–182. doi: 10.1177/0748730414563537
25. Tamaru T, Hattori M, Ninomiya Y, Kawamura G, Varès G, Honda K, et al. ROS stress resets circadian clocks to coordinate pro-survival signals. *PLoS One*. 2013;8(12):e82006. doi: 10.1371/journal.pone.0082006
26. Matsui MS, Pelle E, Dong K, Pernodet N. Biological rhythms in the skin. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6):801. doi: 10.3390/ijms17060801
27. Соболевская И.С., Зыкова О.С., Мяделец О.Д. Роль мелатонина в физиологии и патологии кожи. *Клиническая дерматология и венерология*. 2018;17(6):116–123 [Sobolevskaja IS, Zyкова OS, Mjadelec OD. The role of melatonin in the physiology and pathology of the skin. *Klinicheskaja dermatologija i venerologija*. 2018;17(6):116–123. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma201817061116
28. Albers KM, Taichman LB. Kinetics of withdrawal from the cell cycle in cultured human epidermal keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 1984;82(2):161–164. doi: 10.1111/1523-1747.ep12259726
29. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Воинова В.Ю., Чурносов М.И., Юров Ю.Б. Цитогенетические, молекулярные и клинические основы генетически обусловленных болезней. М.: Издательский дом Академии Естествознания; 2019. С. 63–67 [Jurov IJu, Vorsanova SG, Voinova VJu, Churnosov MI, Jurov JuB. Citogeneticheskie, molekularnye i klinicheskie osnovy geneticheski обусlovlennyh boleznej. (Cytogenetic, molecular and clinical bases of genetically determined diseases.) Moscow: Izdatel'skij dom Akademii Estestvoznaniija; 2019. P. 63–67 (In Russ.)] doi: 10.17513/np.351
30. Majmundar VD, Baxi K. Hereditary and acquired ichthyosis vulgaris. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562318> (Accessed 16 October 2022).
31. Crane JS, Paller AS. X-Linked Ichthyosis. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448149> (Accessed 16 October 2022).
32. Elias PM, Williams ML, Choi EH, Feingold KR. Role of cholesterol sulfate in epidermal structure and function: lessons from X-linked ichthyosis. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1841(3):353–361. doi: 10.1016/j.bbali.2013.11.009
33. Richard G. Autosomal Recessive Congenital Ichthyosis. Seattle: University of Washington; 2017. P. 1993–2022.

34. Patro N, Panda M, Mohanty PK. Congenital ichthyosiform erythroderma: a rare neonatal dermatoses responding to acitretin. *Indian J Pharmacol.* 2019;51(5):343–345. doi: 10.4103/ijp.IJP_124_17
35. DiGiovanna JJ, Bale SJ. Clinical heterogeneity in epidermolytic hyperkeratosis. *Arch Dermatol.* 1994;130(8):1026–1035.
36. Rice AS, Crane JS. *Epidermolytic hyperkeratosis.* Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544323> (Accessed 16 October 2022).
37. Peter Rout D, Nair A, Gupta A, Kumar P. Epidermolytic hyperkeratosis: clinical update. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2019;12:333–344. doi: 10.2147/CCID.S166849

Контактная информация

***Петрова Станислава Юрьевна** — к.м.н.; адрес: Россия, 111123, Москва, ул. Плеханова, д. 2/46, стр. 5; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3034-0148>; eLibrary SPIN: 7268-6944; e-mail: petrovastanislava@yandex.ru

***Stanislava Yu. Petrova** – MD, Cand. Sci. (Med.); address: 2/46 bldg 5 Plekhanova street, 111123 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3034-0148>; eLibrary SPIN: 7268-6944; e-mail: petrovastanislava@yandex.ru

Вера Игоревна Альбанова — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8688-7578>; eLibrary SPIN: 5548-5359; e-mail: albanova@rambler.ru

Vera I. Albanova — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8688-7578>; eLibrary SPIN: 5548-5359; e-mail: albanova@rambler.ru

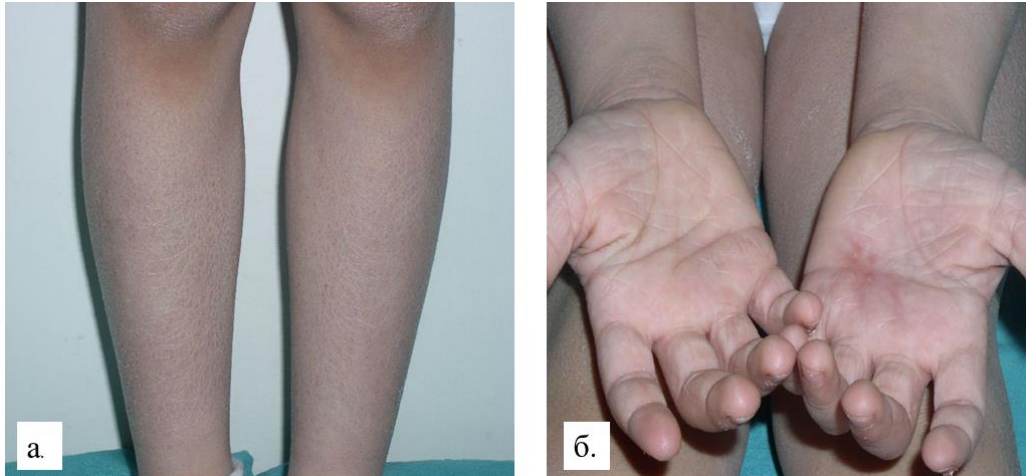


Рисунок 1. Девочка 6 лет. Вульгарный ихтиоз. а. Выраженное шелушение на голенях. б. Складчатость и углубление кожных линий на ладонях. Собственное наблюдение. Получено информированное согласие родителей ребёнка на публикацию его изображения.

Figure 1. 6 years old girl. Vulgar ichthyosis. а. Marked desquamation of the legs. б. Folding and deepening of the skin lines on the palms. Author's observation. The informed consent of the child's parents to the publication of his image has been obtained.



Рисунок 2. Мужчина 26 лет. X-сцепленный рецессивный ихтиоз. а. Мелкопластинчатое шелушение кожи спины. б. Темные чешуйки на шее, лицо свободно от высыпаний. Собственное наблюдение. Получено информированное согласие пациента на публикацию его изображения.

Figure 2. 26 years old man. X-linked recessive ichthyosis. а. Small-scale peeling of the back. б. Dark scales on neck, face free from scaling. Author's observation. The patient's informed consent to the publication of his image was obtained.



Рисунок 3. Мужчина 26 лет. Пластинчатый ихтиоз. а. Крупные блюдцеобразные чешуйки на спине. б. Резко выраженная сухость кожи, средне- и крупнопластинчатое шелушение. в. Деформация ушных раковин, шелушение лица и волосистой части головы, разреженность волос. г. Шелушение лица, эктропион. Собственное наблюдение. Получено информированное согласие пациента на публикацию его изображения.

Figure 3. 26 years old man. Lamellar ichthyosis. а. Large saucer-shaped scales on the back. б. Pronounced dryness of the skin, medium and large-scale peeling. в. Deformation of the auricles, peeling of the face and scalp, sparse hair. г. Peeling of the face, ectropion. Author's observation. The patient's informed consent to the publication of his image was obtained.



Рисунок 4. Мальчик 1 год. Небуллезная врожденная ихтиозиформная эритродермия. а. Эритродермия, мелкопластинчатое шелушение, более крупные чешуйки на кистях. б. Эритродермия, мелкопластинчатое шелушение на ногах. Собственное наблюдение. Получено информированное согласие родителей ребёнка на публикацию его изображения.

Figure 4. 1 year old boy. Non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma. а. Erythroderma, finely scaled peeling, larger scales on the hands. б. Erythroderma, finely scaled peeling on foot. Author's observation. The informed consent of the child's parents to the publication of his image has been obtained.



Рисунок 5. Девочка 6 лет. Буллезная врожденная ихтиозиформная эритродермия. а. Роговые наслоения серого цвета на туловище. б. Роговые наслоения на кистях, участки видимо здоровой кожи на местах, где прежде были пузыри. в. Роговые наслоения в виде концентрических скоплений на локтях. г. Массивные роговые наслоения на стопах. Собственное наблюдение. Получено информированное согласие родителей ребёнка на публикацию его изображения.

Figure 5. 6 year old girl. Bullous congenital ichthyosiform erythroderma. а. Horny layers of gray color on the body. б. Horny layers on the hands, areas of apparently healthy skin in places where there were blisters before. в. Horny layers in the form of concentric clusters on the elbows. г. Massive horny layers on the feet. Author's observation. The informed consent of the child's parents to the publication of his image has been obtained.