

Частота встречаемости и диагностика врожденного ихтиоза у детей.

Л.Б. Жидко, кандидат медицинских наук, ассистент

УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Ихтиозы (от греч. «ichthys» – «рыба») – это этиологически и клинически гетерогенная группа наследственных дерматозов, основным признаком которых является нарушение процессов ороговения с вовлечением в типичных случаях всего кожного покрова [1, 2].

К настоящему времени найдены и большей частью идентифицированы генетические дефекты, лежащие в основе различных форм врождённого ихтиоза (ВИ) [1]. Однако персистирующее течение, системный характер поражений, трудности в диагностике, лечении и низкая эффективность последнего позволяют считать проблему ВИ одной из сложных и актуальных во врачебной практике.

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [3] ВИ относится к классу «Врожденные аномалии [пороки развития], деформации и хромосомные нарушения», разделу «Другие врожденные аномалии [пороки развития]», имеет код Q80 и включает в себя:

Q80.0 «Ихтиоз простой», Q80.1 «Ихтиоз, связанный с X-хромосомой [X-сцепленный ихтиоз]», Q80.2 «Пластинчатый [ламеллярный] ихтиоз», Q80.3 «Врождённая буллёзная ихтиозиформная эритродермия», Q80.4 «Ихтиоз плода [«плод-Арлекин»], Q80.8 «Другой врождённый ихтиоз», Q80.9 «Врождённый ихтиоз неуточнённый».

В 2009 г. в г. Сорез (Франция) в рамках 1-й Консенсусной конференции, посвящённой ихтиозам, были утверждены единые терминология и классификация ихтиоза [2]. В соответствии с Консенсусом, следует выделять синдромные и несиндромные формы ВИ, а также ихтиозы с врождёнными проявлениями и ихтиозы с отсроченным началом. Кроме того, были выделены следующие группы ВИ: общие формы ВИ (простой

ихтиоз, рецессивный Х-сцепленный ихтиоз), аутосомные рецессивные формы ВИ (ихтиоз плода, ламеллярный ихтиоз, врожденная ихтиозиоформная эритродермия), кератинопатические формы ВИ (эпидермолитический ихтиоз, поверхностный эпидермолитический ихтиоз, ихтиоз Курта-Маклина и др.) и врожденная сетчатая ихтиозиоформная эритродермия, другие несиндромные формы (лорикриновая кератодерма, вариабельная эритрокератодермия, линейный кератоз, пилинг-ихтиоз), Х-сцепленные синдромы (синдром Конради-Хюнерманна, сочетание фолликулярного ихтиоза, гипотрихии и фотофобии и др.), аутосомные синдромы с выраженным поражением волос (синдром Нетертона, ихтиозный гипотрихозный синдром, трихотиодистрофия, сочетание ихтиоза, гипотрихоза и склерозирующего холангита и др.), ихтиозы с выраженными неврологическими нарушениями (синдромы Шегрена-Ларссона, Рефсума и др.), ихтиозы с фатальным течением (множественный сульфатазный синдром, синдром Гоше 2 типа и др.), ихтиозы с другими ассоциированными поражениями (сочетание кератита, ихтиоза и глухоты и др.) [2].

Помимо детального клинического обследования и генетического консультирования пациенту с подозрением на ВИ на современном этапе могут быть предложены такие диагностические методы, как целевые молекулярно-генетические исследования для обнаружения дефектных генов, морфологический анализ кожи (ультраструктурная диагностика), гистологическое исследование, функциональное измерение ключевых ферментов (к примеру, трансглутаминазы-1, стероидной сульфатазы) [2, 5].

Пренатальная диагностика ихтиоза обычно основывается на данных внутриутробной биопсии кожи плода [26, 29]. В.Н. Мордовцев и др. [27] для пренатальной диагностики аутосомно-рецессивных ихтиозов рекомендуют проводить *фетобиопсию* на 18-20-й неделе беременности, так как в более поздние сроки в коже плода начинается процесс кератинизации, что затрудняет интерпретацию морфологической картины. В зарубежной литературе имеются сообщения об успешной пренатальной диагностике

ихтиоза с помощью биопсии кожи плода в 20-22 недели беременности [28], однако отмечены и случаи ложноотрицательных результатов [29].

Впервые об ультразвуковой пренатальной диагностике выраженного ВИ сообщили W. Watson и L. Mabee в 1995 г. [30]. При этом специфическими признаками ВИ можно расценивать фиксированное положение верхних конечностей плода и фиксированный открытый рот.

Установление диагноза различных форм ВИ нередко вызывает затруднения среди педиатров и дерматологов. Правильная диагностика основывается на наличии проявлений болезни при рождении ребёнка или вскоре после него, на имеющейся эритродермии кожного покрова с наслоением трудно снимающихся роговых пластинок. Вместе с тем дифференциальную диагностику ВИ следует проводить как среди различных его форм и синдромов, включающих ихтиозиоформные изменения кожи, так и с рядом других кожных заболеваний. В первые месяцы жизни ВИ следует дифференцировать с десквамативной эритродермией (десквамативная эритродермия Лейнера-Муссу начинается в конце первого, а чаще на втором месяце жизни ребёнка), эксфолиативным дерматитом (эксфолиативный дерматит Ритгера фон Ритерсхайна появляется на 5-7 день жизни), врождённым сифилисом (диффузная папулёзная инфильтрация, как правило, появляется на 8-й неделе жизни ребёнка) [31]. Также врожденный ихтиоз следует дифференцировать с пищевой аллергией, атопическим дерматитом, нейродермитом, контактным дерматитом, экземой, псориазом, приобретённым ихтиозом. Однако следует отметить, что врожденный ихтиоз может сочетаться с атопическим дерматитом у одного и того же больного.

Сходное по клинической картине с вульгарным ихтиозом шелушение кожи (приобретённый, или ненаследственный ихтиоз) носит симптоматический характер, встречается чрезвычайно редко и наблюдается при нарушениях пищеварительного тракта (синдроме мальабсорбции), на фоне ряда заболеваний (СПИД, лимфома, лимфогранулёматоз, гипотиреоз,

гломерулонефрит), а также при приёме некоторых лекарственных препаратов – циметидина, никотиновой кислоты, антипсихотических препаратов [8, 9].

ВИ следует дифференцировать и с CFC – синдромом. Cardiofaciocutaneous syndrome характеризуется своеобразным внешним видом лица, пороками сердца (типичны фетальные коммуникации) и задержкой умственного развития, гипертрофической кардиомиопатией [32]. Некоторые пациенты имеют эктодермальные нарушения, такие как редкие волосы, гиперкератоз, ихтиозоподобное состояние кожи. У больных отмечаются стойкие и неподдающиеся всем известным терапевтическим средствам экзема, диатез, атопический дерматит. Большинство случаев заболевания являются спорадическими, но редко может встречаться аутосомно-доминантное наследование [33].

Результаты собственных клинических исследований.

Цель исследования:

1. определить распространённость ВИ и отдельных его форм среди детского населения г. Минска;
2. установить своевременность постановки диагноза у детей с ВИ;
3. оценить на собственном клиническом материале спектр сопутствующей патологии у больных ВИ;

Материалы и методы исследования.

В соответствии с целями работы было обследовано 24 пациента (7 девочек и 17 мальчиков) с ВИ. Исследования проводилась на базе детских поликлиник (№ 1, 2, 3, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 19, 20, 23, 25) г. Минска. Выборка была осуществлена из 262 тыс. 855 детского населения. Подгруппу детей в возрасте от 1 до 3 лет составили 5 пациентов, от 4 до 6 лет – 2, от 7 до 9 лет – 2, от 10 до 12 лет – 4, от 13 до 15 лет – 5, от 16 до 18 лет – 6 детей. Проведено сравнение исследуемой группы с контрольной, представленной 93 детьми аналогичного пола и возраста.

Клиническая форма заболевания определялась в соответствии с МКБ-10. При этом в исследуемой группе простой ихтиоз наблюдался у 17

пациентов (70,8% случаев), ламеллярный ихтиоз – у 5 (20,9% случаев), X-сцепленный – у 2 (8,3% случаев).

Установленная общая частота встречаемости ВИ среди детского населения в г. Минске составила 1:10 900. При этом распространённость простого ихтиоза – 1:15 500, X-сцепленного – 1:87 600 (среди мальчиков), ламеллярного – 1:52 600. По данным литературы [4, 5, 7], частота встречаемости простого ихтиоза среди детского и взрослого населения зависит, как и в случае других форм ВИ, от географической зоны (к примеру, в Великобритании - 1:230, США – 1:300, в России – 1:9600) и составляет в среднем 1:250 - 1:5000, X-сцепленного - 1:2000 – 1:6000, ламеллярного - менее 1:300 000 [1, 4].

Следует отметить, что отдельный статистический учёт ВИ и его форм в Республике Беларусь не ведётся.

У 6 больных детей в родословной прослеживалось закономерное наследование ВИ. Вместе с тем преобладание в структуре ВИ простого ихтиоза, для которого характерно значительное уменьшение клинических проявлений к 20-25 годам, а нередко и вовсе стёртое течение в виде ксеродермии [7], не позволило достоверно изучить семейный анамнез у исследуемых детей.

Следует обратить внимание на тот факт, что сроки первых проявлений заболевания совпадали с первичной датой установления диагноза лишь в 39,1% (!) случаев. В остальных 60,9% первоначальный диагноз формулировался как «атопический дерматит» (у 50,0%), «экссудативный диатез» (у 25,0%, из которых в 75,0% случаев диагноз в дальнейшем был изменён на «атопический дерматит») или «пищевая аллергия» (у 25,0%). Трудности в дифференциальной диагностике, вероятно, связаны с неспецифичностью первичных проявлений ВИ, особенно в его так называемой «поздней» форме (по Шуцкому [24]), когда изначально наблюдаются лишь незначительная эритема, сухость, шелушение кожи.

В ходе исследования нами определена структура сопутствующей патологии у детей, страдающих ВИ. На долю атопического дерматита приходилось 45,5% случаев (в контрольной группе – 9,7%, $p < 0,05$), что сопоставимо с литературными данными, согласно которым частота сочетания обычного ихтиоза с атопическим дерматитом колеблется от 30,0 до 50,0% [6, 10]. В основе, в частности, простого ихтиоза лежат мутации в гене, кодирующем филаггрин [11]. Дефекты филаггрина, являющегося основным белком кератогиалиновых гранул, ведут к нарушению кожного барьера [12, 13]. Те же мутации встречаются у больных атопическим дерматитом с достоверно большей частотой по сравнению с контрольной популяцией, о чём свидетельствуют литературные источники [13, 14, 15, 16, 17, 18].

Несколько исследований продемонстрировали более высокую распространённость респираторной атопии и аллергической сенсibilизации у пациентов, страдающих атопическим дерматитом и имеющих мутации в гене филаггрина, чем у пациентов без данного генетического дефекта [14, 15].

Механизм, связывающий простой ихтиоз и аллергические респираторные заболевания (в частности, бронхиальную астму – 18,2% случаев у детей с ВИ, 0,0% случаев – в контрольной группе, $p < 0,05$ в обоих случаях), в настоящее время не выяснен, однако вышеприведённые данные позволяют предположить в качестве основополагающей причины аллергическую сенсibilизацию, имеющую место вследствие нарушения проницаемости кожного барьера [12]. Повреждённый роговой слой эпидермиса облегчает и усиливает транскутанную Th2 - реактивацию, что ведёт в свою очередь к повышению уровня IgE и последующей сенсibilизации респираторного тракта [11, 19]. Следует учитывать также отсутствие экспрессии филаггрина в лёгких [20]. Sam F. Bremner et al. в соответствии с ранее проведёнными исследованиями с использованием филаггрин-генотипирования показали, что наличие диагностированного

простого ихтиоза может восприниматься как индикатор одновременного присутствия у пациента респираторной атопии, а также доказали строгую взаимосвязь между простым ихтиозом и респираторными аллергиями [12].

Кроме того, ВИ сопровождался гепатомегалией в 36,4% наблюдений, дискинезией желчных путей – в 50,0% (в контрольной группе – в 5,4% и 16,1% соответственно, $p < 0,05$). В литературе имеются указания на сочетание вульгарного ихтиоза с патологией внутренних органов, в частности, с гепатоспленомегалией, дискинезией желчных путей [21], что подтверждается нашими исследованиями. По некоторым данным [11], для больных ВИ свойственна патология желудочно-кишечного тракта (гастрит, колит), о чём также могут свидетельствовать полученные нами результаты (гастрит/дуоденит – 27,3% наблюдений, при этом в контрольной группе – 4,3%, $p < 0,05$).

Погрешностями иммунного статуса может быть объяснена склонность больных ВИ к частым простудным заболеваниям (у 68,2% детей в исследуемой группе, у 25,8% - в контрольной, $p < 0,05$).

На основании проведённых исследований нами были сделаны следующие выводы:

1. Полученные показатели частоты встречаемости простого и X-сцепленного типов ВИ существенно ниже значений, приводимых в литературе, в то время как ламеллярного ихтиоза, напротив, выше. Такие различия, на наш взгляд, можно объяснить зависимостью распространённости ВИ от определённых географических зон [4, 5, 7].

2. Установленная несвоевременность диагностики ВИ (60,9% случаев) и, как следствие, отсроченное начало его лечения, свидетельствуют о необходимости повышения диагностической настороженности в отношении данной патологии. Фактор времени имеет определяющее значение в отношении прогноза заболевания и степени эффективности начатой терапии. Важно сделать акцент на разработке пренатальной диагностики ВИ, включающей внутриутробную биопсию кожи плода, анализ хорионических

ворсин, амниотических клеток (в том числе Саузерн-блот гибридизация, полимеразная цепная реакция) [34], исследование фетальной геномной ДНК, экстрагированной из свежих амниотических клеток [25], определение уровня несвязанного эстриола в материнской сыворотке (основано на уменьшении выделения стероидов с материнской мочой вследствие блока стероидного синтеза в плаценте при дефиците стеролсульфатазы, в частности при X-сцепленном ихтиозе) [22, 23].

3. В качестве сопутствующих заболеваний у детей, страдающих ВИ, следует выделить аллергопатологию (атопический дерматит, бронхиальная астма, аллергический ринит), патологию со стороны желудочно-кишечного тракта (гастрит/дуоденит), дискинезию желчных путей, синдром вегетативной дисфункции, склонность к частым простудным заболеваниям.

ВИ является системным заболеванием, спектр проявлений которого отличается высокой полиморфностью и связан с нарушением всех видов обмена веществ, гуморальной регуляции, функции эпидермального барьера, иммунодефицитным состоянием.

Литература

1. Ichthyoses: differential diagnosis and molecular genetics / V. Oji [et al.] // *Eur. J. Dermatol.* – 2006. – Vol.16, №4. – P. 349 – 359.
2. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: Results of the First Ichthyosis Con-sensus Conference in Sore`ze 2009 / V. Oji [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2010. – Vol.63, №4. – P. 607-641.
3. Классификатор МКБ-10 // Министерство Здравоохранения Республики Беларусь [Электронный ресурс]. -2011. – Режим доступа: <http://minzdrav.gov.by/med/mk10.php>. Дата доступа: 25.10.2011.
4. Вульгарный ихтиоз и другие ихтиозиформные генодерматозы, распространённость, патофизиологические особенности, трудности в диагностике / Ю.В. Максимова [и др.] // *Сибирский журн. дерматологии и венерологии.* – 2001. – №1. – с. 16 - 18.

5. Foundation for Ichthyosis and Related Skin Types [Electronic resource] / Jean Pickford. - 2010-2011. - Mode of access: <http://www.firstskinfoundation.org/>. Date of access: 25.10.2011.

6. Фицпатрик, Т. Дерматология, атлас-справочник / Т. Фицпатрик [и др.]; под общ. ред. Т. Фицпатрика. – М.: Практика, 1999. – 882 с.

7. Клиника, диагностика и лечение больных с генерализованными кератозами (ихтиозы, ихтиозиформные кератозами): метод. рекомендации / В. Т. Куклин [и др.]. – Казань, 1992. – 17 с.

8. Корсунская, И.М. Топикрем в уходе за детьми с нарушением кератинизации кожи / И.М. Корсунская, О.Б. Тамразова // Росс. вестник перинат. и педиатрии. – 2006. – Т.51, № 2. – С. 55-57.

9. Parker, F. Skin diseases of general importance / F. Parker // Cecil textbook of medicine / Eds J.C. Bennett, F. Plum. - Philadelphia: W.B. Saunders, 1996. - P. 2197–2198.

10. Мордовцев, В.Н. Наследственные болезни и пороки развития кожи (атлас) / В.Н. Мордовцев, В.В. Мордовцева. – М.: Наука, 2004. – 174 с.

11. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris / F. Smith [et al.] // Nat. Genet. - 2006. – № 38. – P. 337-342.

12. Clinical detection of ichthyosis vulgaris in an atopic dermatitis clinic: Implications for allergic respiratory disease and prognosis / F. Sam [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2008. - № 1. – P. 72-78.

13. Prevalent and rare mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris and predispose individuals to atopic dermatitis / A. Sandilands [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 2006. - № 126. – P. 1770-1775.

14. Loss-of function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations / S. Weidinger [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2006. – № 118. – P. 214-219.

15. Filaggrin loss-of-function mutations predispose to phenotypes involved in the atopic march / I. Marenholz [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2006. - № 118. – P. 866-871.

16. Filaggrin loss-of-function variant contributes to atopic dermatitis risk in the population of Northern Germany / A. Ruether [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2006. - № 155. – P. 1093-1094.

17. Unique mutations in the filaggrin gene in Japanese patients with ichthyosis vulgaris and atopic dermatitis / T. Nomura [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2007. - № 119. – P. 434-440.

18. Filaggrin mutations in children with severe atopic dermatitis / N. Morar [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2007. - № 127. – P. 1667-1672.

19. Epicutaneous exposure of protein antigen induces a predominant Th2-like response with high IgE production in mice / L. Wang [et al.] // *J. Immunol.* – 1996. - № 156. – P. 4077-4082.

20. Lack of filaggrin expression in the human bronchial mucosa / S. Ying [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – № 118. – P. 1386-1388.

21. Dykes, P.J. A syndrome of ichthyosis, hepatosplenomegaly and cerebellar degeneration / P.J. Dykes [et al.] // *British Journal of Dermatology.* - 1979. – Vol. 100, issue 5. – P. 585-590.

22. Richard, G. Molecular genetics of the ichthyoses / G. Richard [et al.] // *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* – 2004. – Vol. 131C. – P. 32-44.

23. Fernandes, F. X-linked ichthyosis: An oculocutaneous genodermatosis / F. Fernandes [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2010. – Vol. 62, №3. – P. 480-485.

24. Шуцкий, И.В. Справочник по детской дерматологии / И.В. Шуцкий. – Киев: Здоровья. – 1988. – 480 с.

25. DNA-based prenatal exclusion of bullous congenital ichthyosiform erythroderma at the early stage, 10 to 11 weeks of pregnancy, in two consequent siblings / Y. Tsuji-Abe [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2004. – Vol. 51. – P. 1008-1011.

26. Пренатальная ультразвуковая диагностика ихтиоза (плод арлекина) / М.В. Медведев [и др.] // *Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии.* – 1999. – Т. 7, №4. – с. 329-331.

27. Подходы к пренатальной диагностике некоторых генодерматозов / В.Н. Мордовцев [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. Москва, 1988. - № 10. – с. 36 – 41.

28. Suzumori, K. Prenatal diagnosis of harlequin ichthyosis by fetal skin biopsy: report of two cases / K. Suzumori, T. Kanzaki // Prenat. Diagn. - 1991. – Vol. 11. – P. 451.

29. Arnold, M.L. Problems in the prenatal diagnosis of the ichthyosis congenita group / M.L. Arnold, I. Anton-Lamprecht // Hum. Genet. – 1985. – Vol. 71. – P. 301-311.

30. Watson, W.J. Prenatal diagnosis of severe congenital ichthyosis (harlequin fetus) by ultrasonography / W.J. Watson, L.M. Mabee // J. Ultrasound Med. – 1995. – Vol. 14, №3. – P. 241-243.

31. Дифференциальная диагностика кожных болезней: Руководство для врачей / А.А. Студницын [и др.]; под общ. ред. Б.А. Беренбейна, А.А. Студницына. - 2-е изд. — М.: Медицина, 1989. — 672 с.

32. Germline KRAS and BRAF mutations in cardio-facio-cutaneous syndrome / T. Niihori [et al.] // Nature Genet. – 2006. - № 38. – P. 294-296.

33. Linden, H. C. Cardiofaciocutaneous syndrome in a mother and two sons with a MEK2 mutation / H.C. Linden, S.M. Price // Clin. Dysmorph. – 2011. – Vol. 20. – P. 86-88.

34. Screening for steroid sulfatase (STS) gene deletions by multiplex DNA amplification / A. Ballabio [et al.] // Hum Genet. – 1990. – Vol.84. – P. 571-573.