УДК 616.5-003.871-036

Основные концепции патогенеза и современного течения ихтиозов

З.Ш. ГАРАЕВА

Казанская государственная медицинская академия

Гараева Зухра Шамильевна
кандидат медицинских наук, доцент кафедры
дерматовенерологии и косметологии
420111, г. Казань, ул. Б. Красная, д. 11
тел. (843) 238–69–16, e–mail: Garaeva–zuhra@rambler.ru

В статье представлены основные концепции патогенеза ихтиозов, основанные на современных исследованиях отечественных и зарубежных ученых. Дана характеристика основных форм и клинических проявлений ихтиозов. Рассмотрены методы диагностики ихтиозов, включающие анамнестические данные, гистологическое исследование, медико-генетическое консультирование. В статье приводятся также сведения о средствах общей терапии больных ихтиозом.

Ключевые слова: *ихтиоз, генодерматоз, кератоз.*

The basic concepts of the pathogenesis and contemporary course of ichthyosis

Z.SH. GARAEVA

Kazan State Medical Academy

The article presents the basic concepts of the pathogenesis of ichthyosis, which is based on recent studies of native and foreign scholars. The characteristics of the main forms and clinical manifestations of ichthyosis are given. The methods of ichthyosis diagnosis including medical history, histology, genetic counseling are considered. The article also provides information about the tools of general treatment of patients with ichthyosis.

Key words: *ichthyosis, genodermatosis, keratosis.*

Ихтиозы-наиболее распространенная форма кератозов, составляющая, по данным разных авторов, 80-95% от всех форм генодерматозов. Однозначного взгляда на этиологию и патогенез ихтиоза нет, данные источников литературы зарубежных и отечественных исследователей весьма противоречивы [1, 2]. Одна группа авторов склоняется к тому, что возможны нарушения процесса транскрипции, а это, в свою очередь, влияет на экспрессию профиларгрина (основного белка кератогиалиновых гранул, связывающего кератиновые филаменты) [3]. Существуют и другие работы, свидетельствующие о вовлечении в патогенез ихтиоза нескольких маркеров кератинизации — инволюкрина, цитокератинов 1 и 10 [3, 7].

Клинические проявления заболевания достаточно типичны и характеризуются, в основном, тремя основными компонентами: шелушением, фолликулярным гиперкератозом, гиперлинеарным рисунком ладоней. У большинства больных ихтиозом регистрируется диффузное поражение кожи на боковых поверхностях туловища и разгибательных поверхностях конечностей, в виде фолликулярных папул, с роговой чешуйкой на поверхности, роговых чешуек разного размера и цвета от белого до серовато-коричневого цвета. Наблюдается онихорексис и трахионихии. Волосы тусклые, ломкие.

Лечение больных ихтиозом остается сложной задачей, так как является симптоматическим и требует системного подхода на протяжении всей жизни пациента.

Современные аспекты патогенеза ихтиозов

Ихтиозы относятся к группе генодерматозов с гермента-тивными мутациями, в основе которых лежат нарушения процессов кератинизации, связанные с патологической экспрессией профиларгина [1, 2].

Для поддержания физиологической корнификации кератиноцитов эпидермального дифферона необходимо, чтобы на внутренней поверхности цитоплазматической мембраны происходило ороговение клеточной оболочки. Ороговение клеточной оболочки происходит за счет аккумуляции элафина, кератиновых промежуточных филаментов, лорикрина, инволюкрина, богатых пролином белков. Между последними образуются межмолекулярные изопептидные связи, которые катализируются трансглутаминазой.

Всего в организме человека имеется 5 родственных трансглутамаз: трансглутамаза-1 находится в кератиноцитах; трансглутамаза-2 — тканевая трансглутамаза; трансглутамаза-3 — эпидермальная трансглутамаза; трансглутамаза-4 — фактор свертывания крови XIII; трансглута-

маза-5 — белок полосы 4,2 в эритроцитах. Для мутаций, связанных с изменением корнификации кератиноцитов, формирующих клинику ихтиозов, характерны, прежде всего, нарушения, связанные именно с работой трансглутамазы-1, которая кодируется геном трансглутамазы — TGM-1 (локус 14q11) [6].

В последующие годы была доказана роль других ферментов и кодирующих их генов в патогенезе ихтиозов. Так, ген ABCA12 — мембранный энергозависимый транспортер из семейства ABC, функцией которых является транспорт различных биомолекул через клеточную мембрану, ответственен, прежде всего, за потерю липидного барьера кожи. Эти патологические изменения происходят в результате нарушения связывания ламелярных гранул с ABCA12, что в свою очередь провоцирует выведение ABCA12-позитивных ламенарных гранул в экстрацеллюлярное пространство.

Научных исследований, касающихся изучения других маркеров кератинизации, влияющих на формирование ихтиозов, таких как инволюкрина, цитокератинов 1, 10, мало, в основном исследуются возможные нарушения, связанные с процессами их транскрипции и, как следствие, снижение содержания мРНК профилагрина в кератиноцитах [1, 5, 6].

Помимо изменений у больных ихтиозом, регистрируемых на генетическом уровне, различными авторами рассматриваются и другие факторы, приводящие к усугублению тяжести патологического кожного процесса и требующие обязательного вмешательства и коррекции. Так, например, актуальными считаются нарушения работы щитовидной железы, надпочечников, нервно-вегетативные дисфункции, гипо- и авитаминоз А.

Общепринятой классификации ихтиозов нет. Так, Потоцкий И.И., Куклин В.Т., со ссылкой на генетический фактор, выделяют следующие клинические формы ихтиоза:

I Наследственные формы ихтиозов

I.1. Аутосомно-доминантный ихтиоз:

I.1.1. Вульгарный;

I.1.2. Простой.

I.2. Х-сцепленный ихтиоз

I.2.1. Ламеллярный;

I.2.2. Ихтиоз плода;

I.2.3. Линеарный огибающий ихтиоз;

I.2.4. Иглистый ихтиоз.

II Приобретенные формы ихтиозов

II.1. Симптоматический:

II.1.1. Гиповитаминоз А;

II.1.2. Злокачественные новообразования;

II.1.3. Болезни крови.

II.2. Сенильный ихтиоз;

II.3. Дисковидный ихтиоз.

Помимо наследственных и приобретенных форм ихтиозов, вышеуказанная группа авторов отдельно выделяет наследственные синдромы, сопровождающиеся ихтиозиформным состоянием кожных покровов: синдром Нетертона, синдром Рефсума, синдром Руда, синдром Шегрена-Ларсона, синдром Юнга-Вогеля, синдром Попова.

Согласно классификации Суворовой К.Н. (1990), в зависимости от клинической картины ихтиозов выделяют следующие формы: ихтиоз простой (поражается весь кожный покров, чешуйки мелкие); ихтиоз блестящий (поражается весь кожный покров, кроме крупных складок, чешуйки располагаются в виде мозаики, серовато-прозрачные); ихтиоз змеевидный (поражается разгибательная поверхность конечностей, боковые поверхности туловища, чешуйки крупные, серовато-коричневые).

В соответствии с тяжестью клинического течения ихтиозов Шуцкий И.В. (1988) различает три варианта течения данного дерматоза:

— тяжелая форма, сопровождается гибелью новорожденного;

— средней тяжести, форма совместима с жизнью;

— поздняя форма, первые проявления заболевания регистрируются на 2-м месяце жизни ребенка.

Международная классификация болезней (МКБ-10) относит ихтиозы к классу «Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения», рубрике «Другие врожденные аномалии» и включает: Q80.0 «Ихтиоз простой», Q80.1 «Ихтиоз, связанный с Х-хромосомой», Q80.2 «Пластинчатый, ламинарный ихтиоз», Q80.3 «Врожденная буллезная ихтиозиформная эритродермия», Q80.4 «Ихтиоз плода», Q80.8 «Другой врожденный ихтиоз», Q80.9 «Врожденный ихтиоз неуточненный».

Аутосомно-доминантный ихтиоз начинается в возрасте от 3 до 12 месяцев, мужчины и женщины болеют одинаково часто.

Клинически для этой формы ихтиозов характерно мелкопластинчатое и отрубевидное шелушение, фолликулярный кератоз. При фолликулярном кератозе поражаются устья сально-волосяных фолликулов. В этих местах образуются небольшие роговые пробки, возвышающиеся над уровнем кожи в виде узелков и содержащие пушковые волосы. Размеры их очень малы — от 0,1 до 0,3 см в диаметре; цвет нормальной кожи либо красновато-серый. Иногда вокруг волосяных фолликулов образуется венчик, а сами они покрываются чешуйками. На ладонях и подошвах кожный рисунок усилен, возможна кератодермия, особенно при различных эндокринных нарушениях, сопровождающих данную патологию.

При аутосомно-доминантном ихтиозе поражение характеризуется как генерализованное, не поражаются только подмышечные впадины, локтевые и подколенные ямки, лицо, ягодицы, внутренняя поверхность бедра. С возрастом состояние больного улучшается, в пубертатный период может наступить временная ремиссия. Кроме того, улучшение наступает летом и при смене климата на более теплый и влажный. Патогистология кожи: гиперкератоз, истончение и отсутствие зернистого слоя эпидермиса, базальный слой без изменений, мелкие незрелые гранулы кератогиалина [1, 10].

Первые проявления **Х-сцепленного ихтиоза** можно обнаружить уже сразу после рождения или в первые месяцы жизни. В основном болеют этой формой ихтиоза мальчики. Тип наследования — рецессивный.

Клинические проявления типичны только для этой формы ихтиоза и представлены крупными чешуйками темно-коричневого цвета, плотно прилегающими к коже. Кожа лица, ладоней и подошв при Х-сцепленном ихтиозе не поражается и остается физиологически окрашенной, но отмечается гипергидроз. Типичная локализация — задняя поверхность шеи, разгибательная поверхность верхних и нижних конечностей, боковые поверхности туловища. С возрастом клиническая картина не меняется, в зимнее время отмечается ухудшение со стороны патологического кожного процесса. Патогистология кожи: ретенционный гиперкератоз [2, 9].

При **ламеллярном ихтиозе** клинические проявления заболевания регистрируются сразу при рождении. Заболевание одинаково часто встречается как у мужчин, так и у женщин. Кожа новорожденного с ламинарным ихтиозом еще при рождении покрыта плотной пленкой, из-за чего такие дети получили название «коллоидного плода». В течение нескольких первых дней пленка полностью растрескивается и превращается в крупные толстые чешуйки, покрывающие все тело. Отмечается эктропион — выворот век, экслабион — выворот губ, возможна дистрофия ногтевых пластинок, алопеция. На ладонях и подошвах таких пациентов кожа растрескивается с появлением крупных трещин, затрудняющих выполнение самых элементарных манипуляций, причиняя серьезные неудобства. С возрастом клиническое улучшение не наступает. За счет закупорки роговыми массами потовых желез нарушается по-

тоотделение, что приводит к ухудшению общего состояния таких больных в жаркое время. Патогистология: гиперкератоз, акантоз, утолщенный зернистый слой эпидермиса [4, 6].

Ихтиозиформные состояния при редких наследственных синдромах, в принципе, не отличаются клиническим разнообразием, и дифференцировать их можно, в основном, по основной патологии, связанной с нарушениями функций внутренних органов. Так, для синдрома Нетертона характерны изменения кожных покровов у ребенка еще при рождении, аналогичные для ламеллярного ихтиоза. Кожа ребенка после «снятия» коллоидной пленки приобретает темно-красный цвет, волосистая часть головы покрыта толстыми чешуйками, параллельно у данной группы больных регистрируется крапивница и ангионевротический отек [7].

Для синдрома Рефсума характерна ихтиозиформная эритродермия в сочетании с пигментным ретинитом, хронической полиневропатией. Для клиники синдрома Рефсума характерна генерализованное шелушение кожных покровов, включая крупные кожные складки [7].

При синдроме Руда на первый план выходят ихтиозиформная эритродермия, тотальная алопеция, инфантилизм, отставание полового развития и различные неврологические расстройства в виде умственной отсталости, судорожных припадков, идиотии, полиневрита [7].

Для синдрома Шегрена-Ларсона характерны ихтиозиформная эритродермия, умственная отсталость, спастический паралич. Ихтиозиформная эритродермия с возрастом приобретает вариант более легкого поражения по типу гиперкератоза крупных складок и незначительного шелушения на других участках [7].

Диагностика ихтиозов

Для диагностики ихтиозов очень важное значение имеют анамнестические данные. Так, при сборе анамнеза у больного или его родителей необходимо обратить особое внимание на следующие моменты (Клинические рекомендации «Дерматовенерология», 2010):

— наличие ихтиоза у родственников пациента первой и второй степени родства. Составить родословную пациента;

— возраст начала первых проявлений заболевания;

— сезонность заболевания;

— наличие сопутствующих аллергических заболеваний;

— наличие сопутствующих заболеваний, таких как гастрит, энтероколит, дискинезии желчевыводящих путей.

Гистологическое исследование является определяющим при подтверждении диагноза «ихтиоз». Так, для вульгарного ихтиоза характерны: умеренный гиперкератоз с образованием кератотических пробок в устьях волосяных фолликулов; истончение или отсутствие зернистого слоя. В дерме скудные периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты, сальные железы атрофичные, количество волосяных фолликулов и потовых желез не изменено.

Для Х-сцепленного ихтиоза характерны: выраженный гиперкератоз, зернистый слой не изменен или слегка утолщен, умеренный акантоз, периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты в дерме.

Дополнительные лабораторные исследования:

— пренатальная диагностика Х-сцепленного ихтиоза — обнаружение дефицита стероидной сульфатазы в культуре клеток амниотической жидкости или в ткани хориона, с помощью блокгибридизации ДНК периферических лимфоцитов по Саузерну;

— антенатальная диагностика Х-сцепленного ихтиоза — исследование мочи беременной на эстрогены. Снижение содержания эстрогенов является косвенным признаком наличия у плода Х-сцепленного ихтиоза;

— определение уровня сульфата холестерина в плазме крови пациента методом количественной спектрометрии, выявляет повышение его уровня при Х-сцепленном ихтиозе;

— электронно-микроскопическое исследование;

— исследование иммунного статуса для оценки состояния клеточного и гуморального иммунитета.

Всем пациентам с ихтиозами рекомендовано медико-генетическое консультирование для выявления вероятной сопутствующей патологии. При наличии сопутствующей патологии необходимы наблюдение и лечение у окулиста, гастроэнтеролога, аллерголога.

Терапия ихтиозов

Этиотропного лечения ихтиоза в настоящее время не существует. Основными средствами общей терапии больных ихтиозом являются производные витамина А. Назначаемые дозы витамина А зависят от выраженности патологического кожного процесса и массы тела пациента. При вульгарном ихтиозе применяют, главным образом, ретинола пальмитат в дозе от 3500 до 6000 МЕ/кг/сут. в течение 7-8 недель, далее дозу уменьшают в два раза и переходят на поддерживающую терапию. Рекомендовано проводить повторные курсы терапии ретинола пальмитатом через 3-4 месяца.

В комплексной терапии ихтиоза применяют препараты цинка, курс не менее 3 месяцев, витамины группы С и В.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мордовцев В.Н. Наследственные болезни и пороки развития кожи. — М., 2004. — 12 с.

2. Адаскевич В.П. Клинические формы и методы лечения ихтиозиформных дерматозов // Медицинские новости. — Минск: ЮПОКОМ, 2005. — № 12. — С. 4—8.

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

4. Александрова А.К., Смольянников В.А., Суколин Г.И. Вульгарный ихтиоз: современный взгляд на проблему // Вестник дерматологии и венерологии. — 2007. — № 2. — С. 13—17.

5. Иванова Е.В. Сухая кожа: причины и лечение // Косметика и медицина. — 2007. — № 5. — С. 54—63.

6. Кубанова А.А., Акимов В.Г. Дифференциальная диагностика и лечение кожных болезней. — М., 2009. — С. 213—217.

7. Максимова В.Н. Делеция 2282del4 в гене филаггрина в популяции жителей Новосибирска и у больных вульгарным ихтиозом // Мед. Генетика. — 2007. — Т. 6. — № 8 (62). — С. 21—23.

8. Akiyama M., Takizava Y., Suzuki Y. A novel mutation 371delA in TGM1 leads to a classic lamellar ichthyosis phenotype // Br. J Dermatol. — 2003. — № 148. — P. 149—153.

9. Akiyma M. Sugiyama Y., Sakai K. Mutations in lipid transporter ABCA12 in harlequin ichthyosis // J. Clin. Invest. — 2005. — № 115. — P. 1777—1784.

10. Kelsell D.P. Mutations in ABCA12 underline the severe congenital skin disease harlequin ichthyosis // Am. J. Hum. Genetic. — 2005. — № 76. — P. 794—803.

WWW.MFVT.RU