

Н.Н. Мурашкин<sup>1, 2, 3</sup>, К.О. Аветисян<sup>1</sup>, Р.А. Иванов<sup>1, 3</sup>, С.Г. Макарова<sup>1, 4</sup><sup>1</sup> НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> ЦГМА Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация<sup>4</sup> РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

## Врожденный ихтиоз: клинико-генетические характеристики заболевания

### Контактная информация:

Аветисян Карине Ониковна, врач аллерголог-иммунолог Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей

Адрес: 119296, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: avetisyan.karine@mail.ru

Статья поступила: 28.07.2022, принята к печати: 28.10.2022

Врожденный ихтиоз — группа (почти 100 клинических вариантов) редких генетических кожных заболеваний, возникающих в результате патогенных изменений в более чем 50 генах. Клиническими признаками, характеризующими ихтиоз независимо от генетической основы, являются сухость кожи, шелушение, гиперкератоз, часто сочетающиеся с эритродермией. Больные имеют чрезвычайно низкое качество жизни вследствие изменения внешнего вида, дискомфорта в связи с зудом и функциональными ограничениями (боль при ходьбе, нарушение моторики и двигательной функции по причине развития очагов гиперкератоза в функционально значимых зонах), а также нарушения функций различных органов и систем при синдромальных формах заболевания. Пациенты нуждаются в ежедневном уходе за кожей и приеме системных препаратов. До настоящего времени не существует эффективных методов лечения ихтиоза. Диагностические трудности при определении клинических форм врожденного ихтиоза обусловлены, с одной стороны, их клинической гетерогенностью, а с другой — сходством внешних проявлений. Трудности дифференциальной диагностики с другими дерматозами особенно актуальны при синдромальной форме заболевания. В настоящем обзоре представлена современная классификация ихтиозов, приведены данные о клинико-генетических вариантах заболевания, диагностических алгоритмах, принятых подходах к терапии больных с этим тяжелым недугом.

**Ключевые слова:** врожденный ихтиоз, дети, клиника, патогенные варианты, гены, диагностика, лечение**Для цитирования:** Мурашкин Н.Н., Аветисян К.О., Иванов Р.А., Макарова С.Г. Врожденный ихтиоз: клинико-генетические характеристики заболевания. Вопросы современной педиатрии. 2022;21(5):362–377.doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2459>Nikolay N. Murashkin<sup>1, 2, 3</sup>, Karine O. Avetisyan<sup>1</sup>, Roman A. Ivanov<sup>1, 3</sup>, Svetlana G. Makarova<sup>1, 4</sup><sup>1</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation<sup>3</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation<sup>4</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## Congenital Ichthyosis: Clinical and Genetic Characteristics of the Disease

Congenital ichthyosis is a group (almost 100 clinical variants) of rare genetic skin diseases caused by pathogenic changes in more than 50 genes. Clinical features of ichthyosis, regardless of its genotype, are dry skin, peeling, hyperkeratosis frequently accompanied with erythroderma. These patients have extremely low quality of life due to changes in appearance, discomfort due to itching and functional limitations (pain during walking, impaired motor skills and functions due to hyperkeratosis foci in functionally relevant areas), as well as impaired functions of various organs and systems in syndromic forms of disease. Patients need daily skin care and systemic medications. By now, there is no definitive treatment for ichthyosis. Diagnostic difficulties in determining the clinical forms of congenital ichthyosis are associated with their clinical heterogeneity and with similarity in external manifestations. Difficulties in differential diagnosis with other dermatoses are particularly crucial in case of syndromic forms of disease. This review presents the modern classification of ichthyoses, provides data on disease clinical and genetic variants, diagnostic algorithms, treatment methods for patients with this severe disease.

**Keywords:** congenital ichthyosis, children, clinical findings, pathogenic variants, genes, diagnosis, treatment**For citation:** Murashkin Nikolay N., Avetisyan Karine O., Ivanov Roman A., Makarova Svetlana G. Congenital Ichthyosis: Clinical and Genetic Characteristics of the Disease. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(5):362–377. (In Russ).doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2459>

## ВВЕДЕНИЕ

Ихтиоз — гетерогенная группа кожных заболеваний, для которых характерно генерализованное нарушение кератинизации, клинически проявляющееся диффузным гиперкератозом, шелушением и эритемой [1, 2]. Фенотипическая гетерогенность ихтиоза является результатом многочисленных патогенных вариантов различных генов [3], которые приводят к нарушению гомеостаза зернистого и рогового слоев, вызывая структурные и функциональные нарушения кожного барьера. Роговой слой эпидермиса является наиболее важным компонентом кожного барьера, состоящим из компартментов корнеоцитов и межклеточного пространства со специфическими липидами и белками, обеспечивающими также и гидратацию кожи. Клетки рогового слоя соединены корнеодесмосомами, обеспечивая таким образом нормальную структуру кожи [4]. Липиды транспортируются в роговой слой различными путями при участии специфических белков-транспортеров [4]. Также одним из важнейших факторов обеспечения функции кожного барьера и гидратации кожи является филлаггрин [4]. Нарушение кожного барьера приводит к повышенной трансэпидермальной потере воды, вызывая эпидермальное воспаление, гиперпролиферацию и гиперкератоз, способствуя появлению и прогрессированию кожного патологического процесса у больных [2, 5].

Классификация врожденного ихтиоза, принятая в 2009 г., основана на клинической картине, молекулярных особенностях и патогенетических характеристиках заболевания. Согласно этой классификации, выделяют несиндромальные (генетически полиморфные и ограниченные поражением кожи [6]) и синдромальные формы (монокенные заболевания с мультисистемными проявления-

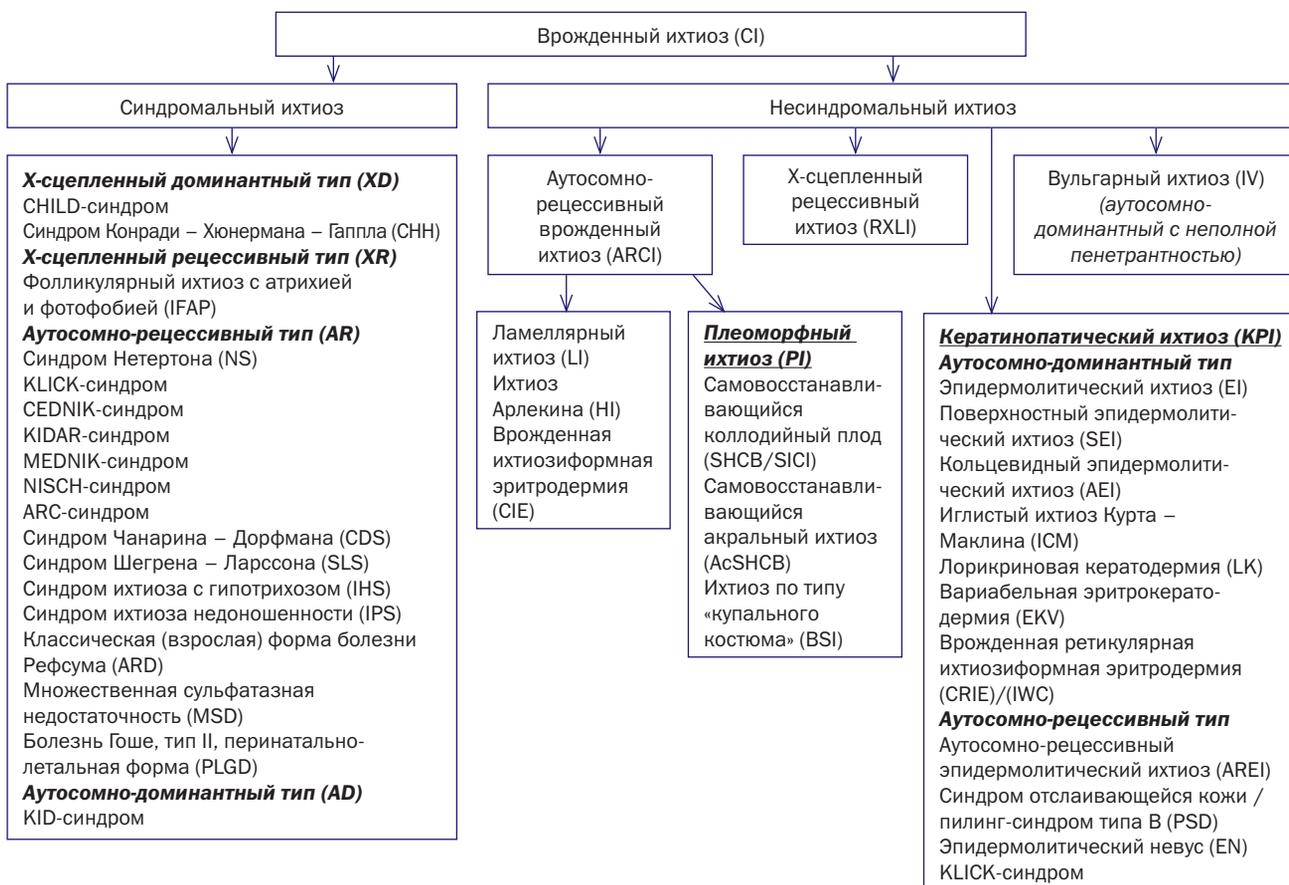
ми) [1], по типу наследования — X-сцепленный доминантный, X-сцепленный рецессивный, аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный (рис. 1). Синдромальные формы ихтиоза чаще наследуются по аутосомно-рецессивному типу и диагностируются реже, чем несиндромальные [6].

Для форм врожденного ихтиоза характерна высокая вариабельность по степени тяжести и распространенности: от легких и распространенных до тяжелых и редких [2]. Вульгарный ихтиоз (IV; здесь и далее — расшифровка англоязычного написания наименования болезни представлена в примечании к рис. 1) — самый распространенный фенотип врожденного ихтиоза (частота 1 : 300 общей популяции), реже обнаруживается RXLI (частота 1 : 3000 мужчин в общей популяции), еще реже — ARCI (включая HI, частота 1 : 100 000 общей популяции) и KPI (включая EI, частота 1 : 300000 общей популяции) [2]. Распространенность синдромальных ихтиозов составляет в среднем 1 : 100 000 общей популяции, некоторые из них очень редкие, например, частота NS в популяции составляет 1 : 200 000 общей популяции [7]. В Российской Федерации в 2011 г. зарегистрировано 6488 больных с врожденным ихтиозом (в среднем 3,9 случая болезни на 1 000 000 общего населения) [7].

Высокой генетической и клинической гетерогенностью отличается ARCI [8, 9]. Основная подгруппа ARCI — ихтиоз Арлекина, ламеллярный ихтиоз и врожденная ихтиозиформная эритродермия [10–12]. Клинически они характеризуются шелушением, гиперкератозом, вариабельной эритродермией, часто — наличием коллодиевой мембраны при рождении, а также эктропионом и кератодермией при более тяжелых формах. В этой группе HI является наиболее тяжелой разновидностью заболе-

Рис. 1. Современная классификация врожденного ихтиоза (составлена на основании данных из [5, 13])

Fig. 1. Modern classification of congenital ichthyosis (prepared according to the data from [5, 13])



**Примечание.** AcSHCB — acral self-healing collodion baby (самовосстанавливающийся акральный иктиоз); AEI — annular epidermolytic ichthyosis (кольцевидный эпидермолитический иктиоз); ARC — arthrogryposis – renal dysfunction – cholestasis (синдром артрогрипоза – почечной дисфункции – холестаза); ARCI — autosomal recessive congenital ichthyosis (аутосомно-рецессивный врожденный иктиоз); ARD — adult Refsum disease (классическая (взрослая) форма болезни Рефсума); AREI — autosomal recessive exfoliative epidermolytic ichthyosis (аутосомно-рецессивный эпидермолитический иктиоз); BSI — bathing suit ichthyosis (иктиоз по типу «купального костюма»); CDS — Chanarin – Dorfman syndrome (синдром Чанарина – Дорфмана); CEDNIK — cerebral dysgenesis, neuropathy, ichthyosis, and keratoderma (церебральная дисгенезия, нейропатия, иктиоз и ладонно-подошвенная кератодермия); CHH — Conradi – Hünermann – Happle syndrome (синдром Конради – Хюнермана – Гаппла); CHILD — congenital hemidysplasia with ichthyosiform erythroderma and limb defects (врожденная гемидисплазия с иктиозиформной эритродермией и дефектами конечностей); CI — congenital ichthyosis (врожденный иктиоз); CIE — congenital ichthyosiform erythroderma (врожденная иктиозиформная эритродермия); CRIE — congenital reticular ichthyosiform erythroderma (врожденная ретикулярная иктиозиформная эритродермия); EI — epidermolytic ichthyosis (эпидермолитический иктиоз); EKV — erythrokeratoderma variabilis (вариабельная эритрокератодермия); EN — epidermolytic nevus (эпидермолитический невус); HI — Harlequin ichthyosis (синдром Арлекина); ICM — ichthyosis Curth – Macklin (иглистый иктиоз Курта – Маклина); IFAP — ichthyosis follicularis, atrichia, and photophobia (фолликулярный иктиоз с атрихией и фотофобией); IHS — ichthyosis-hypotrichosis syndrome (синдром иктиоза с гипотрихозом); IPS — ichthyosis prematurity syndrome (синдром иктиоза недоношенности); IV — ichthyosis vulgaris (вульгарный иктиоз); IWC — ichthyosis with confetti («иктиоз с конфетти»); KID — keratitis-ichthyosis-deafness (синдром кератита-иктиоза-глухоты); KIDAR-синдром — autosomal recessive keratitis-ichthyosis-deafness syndrome (аутосомно-рецессивный синдром кератита-иктиоза-глухоты); KLiCK — keratosis linearis with ichthyosis congenita and sclerosing keratoderma (линейный кератоз с врожденным иктиозом и склерозирующей кератодермией); KPI — keratinopathic ichthyosis (кератинопатический иктиоз); LI — lamellar ichthyosis (ламеллярный иктиоз); LK — loricon keratoderma (лорикриновая кератодермия); MEDNIK — mental retardation, enteropathy, deafness, peripheral neuropathy, ichthyosis, and keratoderma (умственная отсталость, энтеропатия, глухота, периферическая нейропатия, иктиоз и кератодермия); MSD — multiple sulfatase deficiency (множественная сульфатазная недостаточность); NISCH/IHSC (синонимы) — neonatal ichthyosis – sclerosing cholangitis / ichthyosis – hypotrichosis – sclerosing cholangitis (неонатальный иктиоз со склерозирующим холангитом / иктиоз со склерозирующим холангитом и гипотрихозом) (синонимы); NS — Netherton syndrome (синдром Нетерттона); PI — pleoform ichthyosis (плеоморфный иктиоз); PLGD — perinatal lethal Gaucher disease, type 2 (болезнь Гоше, тип II (острый нейропатический/инфантильный), перинатально-летальная форма); PSD — peeling skin disease (синдром отслаивающейся кожи / пилинг-синдром типа B); SEI — superficial epidermolytic ichthyosis (поверхностный эпидермолитический иктиоз); SHCB/SICI — self-healing collodion baby / self-improving collodion ichthyosis (самовосстанавливающийся коллодийный плод); SLS — Sjogren – Larsson syndrome (синдром Шегрена – Ларссона); TTD — trichothiodystrophy (трихотиодистрофия); RXLI — recessive X-linked ichthyosis (X-сцепленный рецессивный иктиоз).

**Note.** AcSHCB — acral self-healing collodion baby; AEI — annular epidermolytic ichthyosis; ARC — arthrogryposis – renal dysfunction – cholestasis; ARCI — autosomal recessive congenital ichthyosis; ARD — adult Refsum disease; AREI — autosomal recessive exfoliative epidermolytic ichthyosis; BSI — bathing suit ichthyosis; CDS — Chanarin – Dorfman syndrome; CEDNIK — cerebral dysgenesis, neuropathy, ichthyosis, and keratoderma; CHH — Conradi – Hünermann – Happle syndrome; CHILD — congenital hemidysplasia with ichthyosiform erythroderma and limb defects; CI — congenital ichthyosis; CIE — congenital ichthyosiform erythroderma; CRIE — congenital reticular ichthyosiform erythroderma; EI — epidermolytic ichthyosis; EKV — erythrokeratoderma variabilis; EN — epidermolytic nevus; HI — Harlequin ichthyosis; ICM — ichthyosis Curth – Macklin; IFAP — ichthyosis follicularis, atrichia, and photophobia; IHS — ichthyosis-hypotrichosis syndrome; IPS — ichthyosis prematurity syndrome; IV — ichthyosis vulgaris; IWC — ichthyosis with confetti; KID — keratitis-ichthyosis-deafness; KIDAR-syndrome — autosomal recessive keratitis-ichthyosis-deafness syndrome; KLiCK — keratosis linearis with ichthyosis congenita and sclerosing keratoderma; KPI — keratinopathic ichthyosis; LI — lamellar ichthyosis; LK — loricon keratoderma; MEDNIK — mental retardation, enteropathy, deafness, peripheral neuropathy, ichthyosis, and keratoderma; MSD — multiple sulfatase deficiency; NISCH/IHSC (synonyms) — neonatal ichthyosis – sclerosing cholangitis / ichthyosis – hypotrichosis – sclerosing cholangitis; NS — Netherton syndrome; PI — pleoform ichthyosis; PLGD — perinatal lethal Gaucher disease, type 2; PSD — peeling skin disease; SEI — superficial epidermolytic ichthyosis; SHCB/SICI — self-healing collodion baby / self-improving collodion ichthyosis; SLS — Sjogren – Larsson syndrome; TTD — trichothiodystrophy; RXLI — recessive X-linked ichthyosis.

вания, нередко с летальным исходом в неонатальном периоде [1]. При этом у больных происходит значительное снижение качества жизни.

Другая подгруппа ARCI — PI — объединяет относительно редкие и более легкого течения клинические фенотипы — SICI, AcSHCB, BSI [13–15]. Они характеризуются выраженным гиперкератозом при рождении (коллодиевая мембрана) с последующим значительным спонтанным улучшением в младенчестве, что приводит к относительно легкому течению заболевания или полному самоизлечению [3, 16]. Данный фенотип A. Vahlquist и соавт. характеризуют как состояние, при котором у индивидуума в течение всей его жизни происходят изменения кожного патологического процесса (смена одной формы на другую) [2]. С учетом высокой вероятности динамического улучшения кожных проявлений болезни у детей в раннем возрасте некоторые авторы относят к PI и форма IPS [17, 18], однако, на наш взгляд, такой подход ошибочен, так как внекожные проявления этого заболевания, как правило, недооцениваются [5].

Отдельную группу несиндромальных иктиозов составляют KPI. Эта группа также клинически гетерогенна (варианты клинических фенотипов — см. рис. 1), харак-

терны дефекты генов кератинов *KRT1*, *KRT2* и *KRT10*, которые приводят к генерализованным поражениям кожи, отличающимся возраст-специфичным утолщением рогового слоя, ладонно-подошвенной кератодермией, иктиозиформной эритродермией, образованием пузырей и гиперкератозом [1, 13]. Больные часто отмечают чрезвычайно низкое качество жизни.

Подгруппа IV самая распространенная и часто сочетается с атопией [19]. Характерными симптомами являются легкий ксероз, шелушение, ладонно-подошвенная гиперлинейность. Встречаются варианты течения болезни с разной степенью тяжести и клинические формы без атопии. Тяжелые формы болезни с таким фенотипом ассоциированы с гетерозиготными аллелями гена филагрина [20].

Форма врожденного иктиоза RXLI развивается только у лиц мужского пола. Больные имеют характерный внешний вид («грязная кожа»). У пациента с Indel-мутацией (малые делеции + инсерции) гена *STS* (кодирует фермент стероидсульфатазу) был обнаружен уникальный «самовосстанавливающийся» фенотип RXLI. Некоторые легкие и даже тяжелые фенотипы RXLI сложно дифференцировать от форм IV и ARCI [8].

## КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ВРОЖДЕННОГО ИХТИОЗА

### Несиндромальные формы

Внедрение новейших молекулярных технологий позволило значительно продвинуться в изучении механизмов развития тяжелых генетических заболеваний, в том числе генодерматозов (поражений кожи, обусловленных генетическими факторами). Так, например, в результате внедрения секвенирования нового поколения по Сэнгеру, а также полноэкзомного и полногеномного секвенирования были идентифицированы сотни новых патогенных вариантов нуклеотидных последовательностей в более чем 50 генах, ассоциированных с врожденным ихтиозом [21, 22]. Библиотека генов врожденного ихтиоза ежегодно обновляется. В недавно завершившемся когортном исследовании [22] были изучены данные о генах и их патогенных вариантах у 1000 больных с врожденным ихтиозом и членов их семей. Были описаны 869 вариантов в 59 генах, включая 266 новых патогенных вариантов в 32 уже известных генах и в 9 впервые выявленных [3]. Такая многочисленность генов, ассоциированных с развитием заболевания, безусловно, создает трудности в диагностике врожденного ихтиоза. По этой причине характеристика генетических вариаций и ассоциированных с ними клинических фенотипов становится крайне важной

и актуальной научно-практической задачей современных исследований. Краткая характеристика основных генов, ассоциированных с ARCI и другими несиндромальными ихтиозами [23, 24], а также описание молекулярных механизмов заболевания представлены в табл. 1. Перечисленные молекулярные механизмы приводят к структурно-функциональным дефектам кожного барьера, проявляющимся нарушениями процессов синтеза, транспортировки, метаболизма липидов кожи [25], повышенной трансэпидермальной потерей воды, компенсаторной пролиферацией рогового слоя эпидермиса, дисфункцией клеточного и гуморального иммунитета, что в конечном итоге приводит к появлению симптомов болезни и ее прогрессированию.

Разнообразие генов и молекулярных механизмов, ассоциированных с развитием врожденного ихтиоза, определяет клиническую гетерогенность болезни, что, в свою очередь, создает диагностические трудности. Проблемы диагностики типичны для группы ARCI, возможно, по причине высокой генетической гетерогенности соответствующих фенотипов. Так, известно, что группа ARCI представлена множеством патогенных вариантов как минимум 14 генов [38], и это притом, что приблизительно в 20% случаев молекулярная основа ARCI остается неизвестной [25]. Наиболее распространенные дефекты в генах, ассоциированных с несиндромальными

**Таблица 1.** Характеристики генов и ассоциированных молекулярных механизмов несиндромальных ихтиозов  
**Table 1.** Characteristics of genes and associated molecular mechanisms of non-syndromic ichthyoses

Гены	Кодируемый белок	Клинический фенотип	Ключевые молекулярные механизмы
<i>TGM1</i>	Трансглутаминаза-1	LI, EI, CIE, BSI, SICI, AcSHCB	Дефект гена приводит к нарушению процесса сшивания структурных белков (инволюкрина, лорикрина, белков, богатых пролином) в роговом слое эпидермиса. Дефектный кератин накапливается в цитоплазме, нарушая тем самым сборку кератиновых филаментов и разрушая кератиновую сеть [13, 26]
<i>ALOX12B</i> , <i>ALOXE3</i>	12R-липоксигеназа (12R-LOX), липоксигеназа-3 (eLOX-3)	LI, EI, CIE, BSI, SICI	Дефект генов приводит к нарушению оксигенации линолеатной части церамидов, необходимых для образования липидной оболочки корнеоцитов [27]
<i>ABCA12</i>	АТФ-связывающий кассетный транспортер A12 (ABC)	HI, LI, EI, CIE	Белок ABC связывает и гидролизует АТФ, обеспечивая транспорт липидных молекул глюкозилцерамидов (GlcCer) во внеклеточное пространство через ламеллярные гранулы (LG) рогового слоя [28]. Дефект в гене <i>ABCA12</i> приводит к нарушению транспорта липидов и избыточному накоплению GlcCer в клетках эпидермиса, изменению нормального строения пластинчатых (ламеллярных) гранул в эпидермоцитах зернистого слоя, вызывая гиперкератоз [29–31]
<i>NIPAL4</i>	NIPA-подобный домен, содержащий транспортный белок жирных кислот 4 (FATP4)	LI, CIE	FATP является мембранным транспортером липидов посредством транспорта ионов Mg <sup>2+</sup> . Дефект гена приводит к нарушению транспорта и дальнейшего «процессинга» липидов кожи. Аналогичную функцию выполняет белок FATP1 у плода [24]
<i>SLC27A4</i>	FATP4	CIE, IPS	Дефект гена приводит к нарушению транспорта липидов, строения пластинчатых гранул (LG) в эпидермоцитах гранулярного слоя, дифференцировки кератиноцитов, снижению активации и включения сверхдлинноцепочечных жирных кислот (ULCFA) в эпидермальный липидный слой [3, 16]
<i>PNPLA1</i>	Белок 1, содержащий домен пататин-подобной фосфолипазы (PNPLA1)	CIE, LI, SICI	Точная функция белка неизвестна. Ген <i>PNPLA1</i> имеет сходство высокой степени с геном <i>PNPLA2</i> , обладающим триглицеридгидролазной активностью. Участвует в синтезе липидов и в их метаболизме во время формирования эпидермального барьера плода, в процессах кератинизации и терминальной дифференцировки кератиноцитов. Дефект в гене приводит к нарушению указанных молекулярных процессов [31, 32]
<i>LIPN</i>	Липаза N	LI, CIE	Нарушение дифференцировки кератиноцитов
<i>CERS3</i>	Керамид-синтетаза 3 CERS3	LI, CIE	Нарушение синтеза ацилцерамидов и связанных с белками церамидов, особенно с длинноцепочечными фрагментами [33]

Таблица 1. Продолжение

Table 1. Continuation

Гены	Кодируемый белок	Клинический фенотип	Ключевые молекулярные механизмы
<i>CYP4F22</i>	ω-Гидроксилаза жирных кислот (полипептид 2 семейства F), цитохром P450	EI, CIE, LI SICI	Нарушение синтеза ацилцерамидов, дифференцировки кератиноцитов и процесса кожи у плода [25, 32]
<i>KRT1, KRT2, KRT10</i>	Кератин 1, 2, 10	KPI	Гены кодируют белки кератина, которые являются частью цитоскелета и обеспечивают нормальную структуру и функции тканей [34]. В эпидермисе кератиновая сеть необходима для поддержания жесткой структуры и обеспечения устойчивости к механическим нагрузкам [35]. Дефект в генах вызывает нарушение правильной сборки и функционирования кератиновых промежуточных филаментов, что приводит к хрупкости кожи и/или гиперкератозу
<i>STS</i>	Стероидсульфатаза	RXLI	Дефицит данного фермента вызывает отложение в эпидермисе избыточного количества холестерин-сульфата (CSO <sub>4</sub> ), ингибирующего протеолиз корнеодесмосом, что приводит к слипанию корнеоцитов, повышенному сцеплению роговых чешуек и ретенционному гиперкератозу с формированием эффекта «грязной кожи». Также повышается концентрация холестерин-сульфата в крови [36]
<i>FLG</i>	Профилаггрин (предшественник филаггина)	IV	Дефект в гене вызывает нарушение формирования кератогиалиновых гранул в клетках зернистого слоя эпидермиса и связей промежуточных кератиновых филаментов. Это приводит к уплотнению кератиновых филаментов и высвобождению гидрофильных молекул в корнеоцитах, изменению pH кожи [37]. Дефект гена <i>FLG</i> ассоциирован с более высоким риском развития аллергических заболеваний и гиперпродукции IgE [37]

Примечание. AcSHCB — acral self-healing collodion baby (самовосстанавливающийся акральный икhtiоз); EI — epidermolytic ichthyosis (эпидермолитический икhtiоз); LI — lamellar ichthyosis (ламеллярный икhtiоз); CIE — congenital ichthyosiform erythroderma (врожденная икhtiозоформная эритродермия); BSI — bathing suit ichthyosis (икhtiоз по типу «купального костюма»); SICI — self-improving collodion ichthyosis (самовосстанавливающийся коллоидный плод); HI — Harlequin ichthyosis (синдром Арлекина); IPS — ichthyosis prematurity syndrome (синдром икhtiоза недоношенности); KPI — keratinopathic ichthyosis (кератинопатический икhtiоз); RXLI — recessive X-linked ichthyosis (X-сцепленный рецессивный икhtiоз); IV — ichthyosis vulgaris (вульгарный икhtiоз). АТФ — аденозинтрифосфат.

Note. AcSHCB — acral self-healing collodion baby; EI — epidermolytic ichthyosis; LI — lamellar ichthyosis; CIE — congenital ichthyosiform erythroderma; BSI — bathing suit ichthyosis; SICI — self-improving collodion ichthyosis; HI — Harlequin ichthyosis; IPS — ichthyosis prematurity syndrome; KPI — keratinopathic ichthyosis; RXLI — recessive X-linked ichthyosis; IV — ichthyosis vulgaris. ATP — adenosine triphosphate.

икhtiозами, у больных с различными фенотипами болезни представлены в табл. 2.

В ряде исследований выполнено описание клинико-генетических характеристик врожденного икhtiоза у пациентов в разных этнических группах. Например, J. Mohamad и соавт. [11] изучали когорту из 91 пациента — арабского происхождения, друзов и евреев. Была выявлена более высокая распространенность патогенных вариантов генов *CYP4F22* и *ABCA12* и более низкая — *TGM1* и *NIPAL4* по сравнению с распределением этих вариантов в других популяциях. Большинство патогенных вариантов (89%) в гене *ALOX12B* были связаны с CIE у пациентов арабского происхождения. Среди пациентов друзского происхождения фенотип LI всегда наблюдался в ассоциации с патогенными вариантами гена *CYP4F22*. Дистрофия ногтей была отмечена у 6 пациентов с фенотипом LI (50%), триходистрофия выявлена в 40% случаев среди пациентов с фенотипами как CIE, так и LI. Патология волос была описана у 83% пациентов с поражением ногтей. В анамнезе у 80% пациентов с триходистрофией отмечены наличие коллодиевой мембраны при рождении и частые рецидивирующие инфекции. Кариес чаще обнаруживали у пациентов — носителей патогенных вариантов генов *TGM1* и *ALOX12B*. Этот симптом связан со снижением секреции слюны и ксеростомией, которые могут быть результатом нарушения функции транслугуминаз у пациентов с ARCI [28]. Глазные аномалии, включая сухость глаз, нарушение зрения, конъюнктивит, блефарит и эктропион, присутствовали у пациентов с патогенными

нуклеотидными вариантами генов *CYP4F22*, *ALOX12B* и *ALOXE3*. Тяжелые ладонно-подошвенные поражения были у пациентов с дефектами в генах *KRT1*, *ABCA12* и *TGM1*. У всех больных с ладонно-подошвенными поражениями отмечено выраженное снижение качества жизни, обусловленное трудностями при ходьбе и ограничениями повседневной деятельности [40].

В исследовании английской когорты из 146 больных с ARCI патогенные нуклеотидные варианты обнаружены у 121 (83%) пациента в следующих генах: *TGM1* (29%), *NIPAL4* (12%), *ABCA12* (12%), *ALOX12B* (9%), *ALOXE3* (7%), *SLC27A4* (5%), *CERS3* (3%), *CYP4F22* (3%), *PNPLA1* (2%) и *SDR9C7* (1%) [24]. Описание больных с HI, LI, EI и CIE соответствовало описанию фенотипов, представленных в табл. 2. Вместе с тем отмечено наличие пятнистой эритемы при патогенном варианте в гене *NIPAL4*, выпадение волос, стойкий эклабиум — при изменениях в гене *ABCA12*, артрит или ограничения подвижности суставов — в генах *TGM1*, *ABCA12*, *NIPAL4*, онихолизис — в гене *SDR9C7*, мономорфные коричневые пластины — в гене *CYP4F22* [24]. В других исследованиях показали, что больные с двувалельными патогенными вариантами гена *CERS3* всегда имели коллодиевую мембрану при рождении, эритему и мелкие чешуйки на лице и туловище, более крупные коричневые плоские ромбовидные чешуйки с легкой эритемой на нижних конечностях, а также ладонно-подошвенную гиперлинейность, гиперкератоз [33, 39]. Отличительными особенностями икhtiоза, связанного с патогенными вариантами в гене *CERS3*,

**Таблица 2.** Клинико-генетические характеристики несиндромальных ихтиозов  
**Table 2.** Clinical and genetic characteristics of non-syndromic ichthyoses

Клинический фенотип	Гены, ассоциированные с клиническим фенотипом	Характеристика кожного синдрома и других внешних признаков
CIE	<i>NIPAL4, ALOX12B, ALOXE3, ABCA12, CYP4F22, CERS3, SLC27A4, CGI-58, PNPLA1, CCB3, SULT2B1, SDR9C7, CASP14, TGM1, LIPN</i>	Мягкая коллодиевая мембрана при рождении, чаще генерализованная эритродермия, шелушение в виде белых или светло-серых тонких поверхностных чешуек, зуд (часто — выраженный), гипогидроз (чаще незначительный). Характерная вариабельность всех клинических проявлений и течения болезни (от легкого до очень тяжелого) [13, 20]
LI	<i>TGM1, NIPAL4, ALOX12B, ABCA12, ALOXE3, SDR9C7, CYP4F22, PNPLA1, CERS3, SULT2B1</i>	Коллодиевая мембрана, универсальное крупнопластинчатое шелушение, представленное темно-коричневыми чешуйками, ладонно-подошвенный гиперкератоз, эктропион, эклабиум, рубцовая алопеция, эритродермия (нев्यраженная), часто — гипогидроз и сильный зуд, течение от очень легкого до тяжелого [20]
HI	<i>ABCA12</i>	Недоношенность, коллодиевая мембрана толстая, панцирная, с глубокими поперечными трещинами. Тяжелый эктропион, эклабиум, дисморфизм — расширение носа, деформация ушей, синехии ушных раковин, иногда пальцев ног, выраженная десквамативная эритродермия, тонкие белые или толстые пластинчатые чешуйки по всему телу либо локализирующиеся на конечностях и/или на лице, тяжелый гипогидроз, алопеция, выраженное нарушение терморегуляции [29, 38, 39]
SICI	<i>ALOXE3, ALOX12B, CYP4F22, PNPLA1, TGM1</i>	Коллодиевая мембрана при рождении, самостоятельный регресс и значительное улучшение состояния кожи в периоде младенчества [13]. В дальнейшем может сохраняться легкое шелушение кожи [40–42]
BSI	<i>TGM1</i>	Коллодиевая мембрана при рождении. Кожа заживает преимущественно на конечностях, но не на более теплых участках тела (подмышечная область, средняя часть туловища), характерна локализованная форма легкого течения LI или CIE (реже) в виде темно-серых чешуек по типу «купального костюма» [16]. Часто наблюдается сезонное обострение (летом) вследствие имеющегося гипогидроза, который приводит к нарушению терморегуляции (теплоотдачи) и провоцирует гиперкератоз [16]
Acral SHCB (AcSHCB)	<i>TGM1</i>	Коллодиевая мембрана при рождении локализована строго на конечностях и рассасывается в младенчестве. В дальнейшем могут сохраняться легкое шелушение и сухость кожи на конечностях [15, 16]
RXLI	<i>STS</i>	Сухость кожи, крупные многоугольные ромбовидные чешуйки, внешний вид «немытой кожи», гиперкератоз, сухость и ломкость волос, редкие ресницы и брови, аномалии ногтей. Также могут быть нарушения развития речи и поведения аутистического спектра. Внекожная симптоматика (необязательная) — anosmia, односторонняя аплазия почек, крипторхизм в 20% случаев, гипогонадизм [43]
IV	<i>FLG</i>	Фолликулярный кератоз, ихтиоз/ксероз, легкое шелушение, ладонно-подошвенная гиперлинейность, атопия, частое присоединение вторичной инфекции [44]

*Примечание.* AcSHCB — acral self-healing collodion baby (самовосстанавливающийся акральный ихтиоз); LI — lamellar ichthyosis (ламеллярный ихтиоз); CIE — congenital ichthyosiform erythroderma (врожденная ихтиозиформная эритродермия); BSI — bathing suit ichthyosis (ихтиоз по типу «купального костюма»); SICI — self-improving collodion ichthyosis (самовосстанавливающийся коллодийный плод); HI — Harlequin ichthyosis (синдром Арлекина); RXLI — recessive X-linked ichthyosis (X-сцепленный рецессивный ихтиоз); IV — ichthyosis vulgaris (вульгарный ихтиоз).

*Note.* AcSHCB — acral self-healing collodion baby; LI — lamellar ichthyosis; CIE — congenital ichthyosiform erythroderma; BSI — bathing suit ichthyosis; SICI — self-improving collodion ichthyosis; HI — Harlequin ichthyosis; RXLI — recessive X-linked ichthyosis; IV — ichthyosis vulgaris.

являются кератотическая лихенификация с преждевременным старением кожи, ангидроз, без аномалии волос [38]. Все пациенты с патогенными вариантами в гене *CYP4F22* всегда рождались с коллодиевой мембраной. В большинстве случаев чешуйки имели темно-серый или светло-коричневый цвет. Кожный покров характеризовался наличием минимальной эритемы с наибольшей выраженностью в области сгибов (шея, пах, подмышечные впадины). При этом случаи эктропиона или эклабиума у больных с изменениями в гене *CYP4F22* не описаны [1].

Изменения в гене *ALOX12B* более чем в 60% случаев ассоциируют с фенотипами PI — SICI, AcSHCB, BSI [13, 42]. Реже выявлялись фенотипы LI с патогенным нуклеотидным вариантом гена *ALOX12B*. Такие больные

чаще характеризовались легкими эритематозно-сквамозными поражениями кожного покрова. Течение CIE с патогенным вариантом гена *ALOX12B* часто нетяжелое, что, на наш взгляд, затрудняет дифференциальную диагностику [46]. Больные с изменениями в гене *ALOXE3* также имеют сходство с пациентами с дефектом *ALOX12B* [45].

Биаллельные патогенные нуклеотидные варианты в гене *TGM1* являются наиболее частой причиной LI тяжелого течения. Другие патологические изменения этого гена могут вызывать EI, BSI, SICI, AcSHCB и с меньшей вероятностью — CIE [12]. Дифференцировку фенотипов CIE и LI усложняет промежуточный фенотип, для которого характерны как легкие, так и тяжелые проявления CIE и LI [20]. В некоторых случаях у одного больного формы и характер течения заболевания на протяжении жизни

могут меняться. Так, в детском возрасте болезнь может протекать как CIE с преобладанием ихтиозиформной эритродермии, тогда как в старшем возрасте клинический фенотип преобразуется в LI с характерным крупнопластинчатым шелушением [20].

Полная потеря функции гена *ABCA12* приводит к тяжелой форме ихтиоза — HI [28, 29], нередко с летальным исходом в младенчестве. Вместе с тем выявлены патогенные варианты гена *ABCA12* с точечными дефектами, которые ассоциированы с нетяжелыми фенотипами — CIE, LI, EI. Таким образом, изменения в гене *ABCA12* могут быть связаны с разными вариантами течения врожденного ихтиоза, клиническими фенотипами ARCI от легкой до очень тяжелой степени тяжести [30].

Все больные с дефектом в гене *PNPLA1* рождаются с коллодиевой мембраной и нуждаются в интенсивной терапии в неонатальном периоде по причине выраженных нарушений формирования эпидермального барьера у плода [13]. Выявлено 47 патогенных нуклеотидных вариантов гена *PNPLA1*, с которыми могут быть ассоциированы разные фенотипы ARCI. В редких случаях изменения в этом гене обнаруживают у больных с фенотипом KPI, хотя ранее считалось, что KPI вызывают только

изменения в генах *KRT1* и *KRT10*. Интересно, что варианты гена *PNPLA1*, которые ранее были описаны только у пациентов в иранской популяции, недавно были выявлены также у пациентов с фенотипами ARCI в испанской популяции [32]. Важно отметить, что ген *PNPLA1* имеет молекулярное сходство с геном *SLC27A4*, кодирующим белок FATP4 [17]. При патогенных изменениях в структуре гена *SLC27A4* больные также рождаются с неонатальными нарушениями кератинизации и кожного барьера, коллодиевой мембраной, в дальнейшем у них формируются фенотип LI [20].

В работе Q. Sun и соавт. было установлено несколько клинических характеристик, связанных с определенными генотипами врожденного ихтиоза [3]. Так, в изучаемой группе коллодиевая мембрана чаще обнаруживалась при дефекте в генах *TGM1* и *ALOX12B* [3]. Потеря слуха, проблемы со зрением, алопеция и неприятный запах кожи были более распространены среди пациентов с дефектом гена *TGM1* [23]. Эти результаты подтверждают и другие исследования. В частности, M. Enpouri и соавт. показали, что изменения в генах *TGM1*, *NIPAL4*, *CYP4F22* и *CERS3* ассоциированы с коллодиевой мембраной при рождении и ладонно-подошвенной кератодермией [13, 23]. Помимо этого, для некоторых вариантов генов *TGM1* и *NIPAL4* характерен эктропион, для генов *TGM1* и *CERS3* — брадидактилия, для гена *TGM1* — аномалия развития ушей, алопеция и снижение слуха [26]. Кроме того, были выделены генотип-фенотипические ассоциации вариантов генов *ALOX12B* и *CYP4F22* с выраженной лихенификацией и фолликулярным гиперкератозом и гена *ALOXE3* с вульгарным ихтиозом, напоминающим фенотип ARCI [46]. На рис. 2 представлено распределение вышеописанных генов с учетом выраженности основных симптомов врожденного ихтиоза — эритемы, шелушения и гиперкератоза [13]. В целом приведенные выше данные позволяют сделать вывод, что этиологическая и фенотипическая гетерогенность ARCI представляет серьезную диагностическую проблему, что диктует необходимость совершенствования имеющихся диагностических алгоритмов.

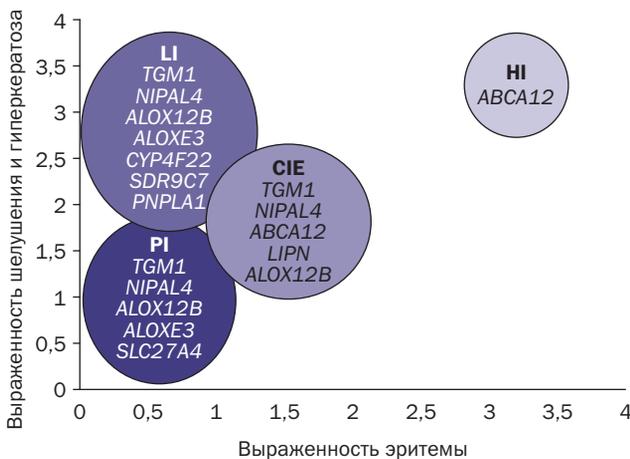
Другая подгруппа несиндромальных ихтиозов KPI, в отличие от ARCI, представлена меньшим количеством генов, ассоциированных с клиническими фенотипами [47–49], но также отличается высокой клинической гетерогенностью (табл. 3, рис. 3).

### Синдромальные формы

Фенотипические проявления синдромальных форм врожденного ихтиоза демонстрируют поражение не только кожи, но и других органов. Эти формы также клинически гетерогенны, характеризуются моногенным типом наследования, распространенность низкая. Некоторые формы отличаются высокой летальностью, особенно в неонатальном периоде и в младенчестве (табл. 4). Синдром Нетертона отличается высокой генетической гетерогенностью: описано более 80 патогенных вариантов гена *SPINK5*, ассоциированных с развитием этого синдрома. Вместе с тем даже при таком многообразии генетических вариантов больные имеют специфичный внешний вид, что позволяет клиницистам в большинстве случаев диагностировать фенотип на основании симптомов и трихоскопии. Для других фенотипов этой группы — TTD, IHS и IHSC — характерны ломкие волосы (триходистрофия) и поражение других органов (нервная система, печень, желчные протоки). Проявления ихтиоза могут быть невыраженными и привести к трудностям диагностики.

**Рис. 2.** Клинико-генетические ассоциации у больных с ARCI (адаптировано с изменениями из [13])

**Fig. 2.** Clinical and genetic associations in patients with ARCI (adapted with changes from [13])



**Примечание.** Положение, форма и размер кружков (или овалов) отражают средние диапазоны значений оценки выраженности (в баллах) клинических проявлений форм врожденного ихтиоза (эритемы, шелушения и гиперкератоза). LI — lamellar ichthyosis (ламеллярный ихтиоз); CIE — congenital ichthyosiform erythroderma (врожденная ихтиозиформная эритродермия); PI — pleoform ichthyosis (плеоморфный ихтиоз); HI — Harlequin ichthyosis (синдром Арлекина).

Источник: Vahlquist A. et al., 2018. Оригинальный рисунок распространяется по международной лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Note. The position, shape, and size of the circles (or ovals) reflect average values ranges for manifestations severity (points) of congenital ichthyosis forms (erythema, peeling, and hyperkeratosis). LI — lamellar ichthyosis; CIE — congenital ichthyosiform erythroderma; PI — pleoform ichthyosis; HI — Harlequin ichthyosis.

Source: Vahlquist A. et al., 2018. The original image is distributed under the international license Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

**Таблица 3.** Клинико-генетические характеристики кератинопатических ихтиозов  
**Table 3.** Clinical and genetic characteristics of keratinopathic ichthyoses

Клинический фенотип	Гены	Клиническая характеристика
<b>Основные типы KPI</b>		
EI	<i>KPT1</i> , <i>KPT10</i> (чаще); <i>TGM1</i> , <i>ABCA12</i> (реже)	Эритродермия, множественные пузыри и эрозии, гиперкератоз при рождении. Ладонно-подошвенная кератодермия, гиперкератотическое генерализованное поражение кожи с периодически возникающими пузырями, гиперкератотическими бляшками желтоватого цвета с четкими границами и наличием эритематозного венчика по периферии на коже в области ладоней, подошв и тыльных поверхностей всех межфаланговых суставов. Также отмечается деформация ушных раковин, гипертрихоз, гипоплазия сосков. Выраженное снижение качества жизни за счет болевых ощущений, значимого ограничения деятельности и неприятного запаха кожи [49, 50]
SEI	<i>KPT2</i>	Более легкий характер поражения. Умеренный эпидермальный гиперкератоз в области сгибов, белесоватые чешуйки и эрозии на туловище и конечностях, характерно образование вялых пузырей и появление участков гиперкератотической кожи. Кожа ладоней, подошв и лица, как правило, свободна от высыпаний [51, 52]
<b>Второстепенные типы KPI</b>		
AEI	<i>KPT1</i> , <i>KPT10</i>	Периодическое развитие кольцевидных, полициклических, эритематозно-сквамозных бляшек в области проксимальных отделов конечностей и туловища [53]
ICM	<i>KPT1</i>	Распространенный шиповидный или веррукозный гиперкератоз, поражающий кожу в области крупных суставов и туловища, с ладонно-подошвенной кератодермией или без нее [54, 55]
AREI	<i>KPT10</i>	Характеризуется полным отсутствием белка (кератина 10). Фенотип AREI варьирует от легких до летальных форм. Ладонно-подошвенные поражения отсутствуют [56]
EN	<i>KPT1</i> , <i>KPT10</i>	Ограниченные бородавчатые поражения любого размера, представленные одиночно или множественно, на любом участке кожного покрова, часто по линиям Блашко, гиперкератоз по типу EI, только ограниченный [57]
CRIE («ихтиоз с конфетти», эритродермия Брока)	<i>KPT1</i> , <i>KPT10</i>	Десквамативная эритродермия, ладонно-подошвенная кератодермия. В раннем возрасте по всей поверхности тела появляются множество бледных пятен, похожих на «конфетти», число и размер которых увеличиваются с возрастом [58]
<b>Другие формы KPI</b>		
LK (синдром Камисы)	<i>LOR</i>	Ген кодирует лорикрин — основной компонент ороговевшей клеточной оболочки, участвует в терминальной дифференцировке эпидермальных кератиноцитов. LK проявляется трансгредивной кератодермией с узорчатой картиной в виде «пчелиных сот», которая приводит к аннулярному поражению пальцев рубцующимися перетяжками и самоампутации. Наблюдается легкая степень генерализованного ихтиоза, иногда коллодиевый плод при рождении. Глухота нехарактерна [59]
EKV	<i>GJB3</i> , <i>GJB4</i>	Четко очерченные кератотические поражения и мигрирующие эритематозные очаги. Изменения в структуре генов вызывают нарушение переноса белков на плазматическую мембрану, негативно влияют на коннексины, что приводит к активации функциональных каналов и гибели клеток [60]
PSD	<i>CDSN</i>	Ген кодирует корнеодесмосин — гликопротеин внеклеточной адгезии, расположенный в десмосомах и корнеодесмосомах. Нарушение функции эпидермального барьера приводит к зуду, восприимчивости к кожным инфекциям и высокому риску развития сенсibilизации к аллергенам внешней среды. Часто сочетается с атопическим дерматитом (отмечаются повышение концентрации общего иммуноглобулина класса E и эозинофилия) [61]
KLICK	<i>POMP</i>	Изменения в структуре гена вызывают снижение концентрации белка созревания протеасом, что приводит к протеасомной недостаточности в дифференцирующихся кератиноцитах. Недостаточность протеасом нарушает конечную дифференцировку эпидермиса, предположительно, вследствие повышенного стресса эндоплазматического ретикулума, что приводит к нарушению обработки профиллагрина [8]. Клиническое описание представлено в табл. 6

*Примечание.* AEI — annular epidermolytic ichthyosis (кольцевидный эпидермолитический ихтиоз); EI — epidermolytic ichthyosis (эпидермолитический ихтиоз); SEI — superficial epidermolytic ichthyosis (поверхностный эпидермолитический ихтиоз); ICM — ichthyosis Curth – Macklin (иглистый ихтиоз Курта – Маклина); AREI — autosomal recessive exfoliative epidermolytic ichthyosis (аутосомно-рецессивный эпидермолитический ихтиоз); EN — epidermolytic nevus (эпидермолитический невус); CRIE — congenital reticular ichthyosiform erythroderma (врожденная ретикулярная ихтиозоформная эритродермия); LK — loricrin keratoderma (лорикриновая кератодермия); EKV — erythrokeratoderma variabilis (вариабельная эритрокератодермия); KLICK — keratosis linearis with ichthyosis congenita and sclerosing keratoderma (линейный кератоз с врожденным ихтиозом и склерозирующей кератодермией); PSD — peeling skin disease (синдром отслаивающейся кожи / пилинг-синдром типа В).

*Note.* AEI — annular epidermolytic ichthyosis; EI — epidermolytic ichthyosis; SEI — superficial epidermolytic ichthyosis; ICM — ichthyosis Curth – Macklin; AREI — autosomal recessive exfoliative epidermolytic ichthyosis; EN — epidermolytic nevus; CRIE — congenital reticular ichthyosiform erythroderma; LK — loricrin keratoderma; EKV — erythrokeratoderma variabilis; KLICK — keratosis linearis with ichthyosis congenita and sclerosing keratoderma; PSD — peeling skin disease.

**Рис. 3.** Фенотипическое разнообразие врожденного ихтиоза  
**Fig. 3.** Phenotypic diversity of congenital ichthyosis



*Примечание.* А — NS (синдром Нетертона); Б — CHILD (врожденная гемидисплазия с ихтиозиформной эритродермией и дефектами конечностей); В — TTD (трихотиодистрофия); Г — CRIE (врожденная ретикулярная ихтиозиформная эритродермия); Д — EI (эпидермолитический ихтиоз); Е — коллодиевая мембрана, эктропион.

Источник: Мурашкин Н.Н., 2021.

*Note.* А — NS (Netherton syndrome); Б — CHILD (congenital hemidysplasia with ichthyosiform erythrodermia and limb defects); В — TTD (trichothiodystrophy); Г — CRIE (congenital reticular ichthyosiform erythrodermia); Д — EI (epidermolytic ichthyosis); Е — collodion membrane, ectropion.

Source: Murashkin N.N., 2021.

Еще одна подгруппа синдромальных ихтиозов — так называемые нейроихтиозы, большая и гетерогенная группа, которую объединяют не только кожные проявления ихтиоза, но и симптомы поражения центральной нервной системы (ЦНС). Неврологические симптомы неспецифичны (табл. 5). Основными являются глухота, нарушение зрения, спастичность и/или судороги, задержка физического развития, нарушение когнитивных функций, снижение интеллекта. Кожные проявления variabelьны и иногда могут быть невыраженными. Это затрудняет дифференциальную диагностику с другими заболеваниями с поражением нервной системы. По этой причине для постановки диагноза в данной группе необ-

ходимы обязательные подтверждающие биохимические тесты и/или генетическая верификация.

Другие клиническо-генетические варианты синдромальных ихтиозов с поражением других органов и систем представлены в табл. 6.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Врожденный ихтиоз характеризуется большим разнообразием клинико-генетических вариантов болезни. Представленная нами обзорная информация необходима клиническим специалистам для оценки симптомов заболевания, внешних признаков, анамнестических данных с целью принятия решения о направлении больных на

**Таблица 4.** Клинико-генетические характеристики синдромальных форм врожденного ихтиоза с аномалиями волос  
**Table 4.** Clinical and genetic characteristics of syndromic forms of congenital ichthyosis with hair abnormalities

Вовлеченные органы и системы	Клинический фенотип или синдром	Распространенность	Гены	Тип наследования	Клиническая характеристика
Кожа и ее придатки (волосы), дисрегуляция иммунной системы с развитием atopических заболеваний	Синдром Нетертона (Netherton syndrome; NS)	1 : 200 000	<i>SPINK5</i> (кодирует ингибитор сериновых протеаз LEKTI)	AP	Триада: врожденная ихтиозиформная эритродермия или линейный ихтиоз (linearis circumflexa; ILC), аномалии волосяного стержня (бамбуковые волосы), atopический дерматит. Коллодиевая мембрана при рождении. Высокая концентрация IgE, эозинофилия периферической крови. Другие atopические заболевания: аллергический ринит, бронхиальная астма, поллиноз, крапивница, ангионевротические отеки. Зуд выраженный. Частые инфекции. Летальность невысокая [62–64]
Кожа и ее придатки (волосы и ногти), ЦНС, задержка физического развития, орган зрения	Трихотиодистрофия (trichothiodystrophy; TTD), включает в себя синдромы IBIDS (ichthyosis, brittle hair, impaired intelligence, decreased fertility, and short stature — ихтиоз, ломкость волос, нарушение интеллекта, снижение фертильности и низкий рост), Тея (Tay syndrome) и PIBIDS (IBIDS с фоточувствительностью)	1 : 1 000 000	<i>LXR</i> , <i>ERCC2/ XPD</i> , <i>ERCC3/ XPB</i> , <i>GTF2H5</i> , <i>TTDN1</i>	AP	Коллодиевая мембрана, генерализованное шелушение, ломкость волос, ониходистрофия, нарушение фертильности, низкорослость, частые инфекции, поражение глаз, умственная отсталость легкой или средней степени тяжести, фотофобия. Поляризационная микроскопия волос показывает чередующиеся светлые и темные полосы, которые придают волосам вид «хвоста тигра» более чем у 90% пациентов (может отсутствовать до 3-месячного возраста). Высокая летальность в неонатальном периоде [65, 66]
Кожа и ее придатки (волосы и ногти), аномалии интеллекта	Ихтиоз с гипотрихозом (ichthyosis-hypotrichosis syndrome; IHS)	< 1 : 1 000 000	<i>ST14</i>	AP	У младенцев генерализованный нерубцовый гипотрихоз, генерализованное крупнопластинчатое шелушение, чешуйки коричневатого цвета, отмечается отсутствие бровей, ресниц, светобоязнь (не всегда). Снижение интеллекта, фертильности, низкий рост. Могут быть фенотипы с пушистыми волосами. Летальность невысокая [67]
Кожа и ее придатки (волосы и ногти), аномалии зубов и гепатобилиарной системы	Неонатальный ихтиоз со склерозирующим холангитом и гипотрихозом (ichthyosis – hypotrichosis – sclerosing cholangitis; IHSC)	< 1 : 1 000 000	<i>CLDN1</i>	AP	У новорожденных наблюдаются легкое шелушение кожи, неонатальная желтуха с гепатомегалией, фронтальная или тотальная алопеция, гипотрихоз скальпа, склерозирующий холангит, гиподонтия и гипоплазия эмали. Высокая летальность вследствие поражения печени [68]

Примечание. AP — аутосомно-рецессивный; LXR — X-рецептор печени; ЦНС — центральная нервная система.

Note. AR (AP) — autosomal-recessive; LXR — liver X receptor; CNS (ЦНС) — central nervous system.

целевую молекулярную диагностику и генетическое консультирование. Результаты генетического исследования необходимы для завершения диагностики посредством учета ассоциации «генотип-фенотип» и установления окончательного диагноза. При отсутствии возможности генетической верификации диагноза представленные в статье сведения помогут правильно оценить фенотипические проявления врожденного ихтиоза и провести диагностику на основании клинических данных. Знания о многообразии и гетерогенности врожденного ихтиоза необходимы для оптимизации, усовершенствования и разработки новых терапевтических стратегий, учитывающих молекулярные механизмы и патогенез заболевания, что в конечном итоге позволит улучшить прогноз болезни.

#### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителей пациентов (см. рис. 3) было получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию изображений пациентов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: А — 26.05.2021, Б — 31.05.2021, В — 04.02.2020, Г — 29.07.2022, Д — 23.08.2022, Е — 19.08.2022).

#### INFORMED CONSENT

Patient's parents (Fig. 3) have signed informed voluntary consent on publication of patients' images in medical journal, electronic version included (signed on: A — 26.05.2021, B — 31.05.2021, V — 04.02.2020, G — 29.07.2022, D — 23.08.2022, E — 19.08.2022).

**Таблица 5.** Клинико-генетические характеристики нейроихтиозов  
**Table 5.** Clinical and genetic characteristics of neuro-ichthyoses

Вовлеченные органы и системы	Клинический фенотип или синдром	Распространенность	Гены	Тип наследования	Клиническая характеристика
Кожа, ЦНС, полиорганная патология	Церебральная дисгенезия, нейропатия, ихтиоз и ладонно-подошвенная кератодермия (cerebral dysgenesis, neuropathy, ichthyosis and keratoderma; CEDNIK)	1 : 3000–1 : 6000	SNAP29	AP	Начало ихтиоза в неонатальном периоде. Пороки развития головного мозга, эпилепсия, тяжелая умственная отсталость, дисморфизм, включая тяжелую задержку развития, микроцефалию и лицевой дисморфизм (длинные ресницы, плоская широкая переносица, низко посаженные уши), блуждающие движения глаз в младенчестве, гипотония туловища, атрофия зрительного нерва, глухота, психоневрологические расстройства вместе с кожными поражениями. Генерализованное мелкопластинчатое шелушение (включая лицо) с более крупными чешуйками, плотно прикрепленными на локтях и пятках. Легкая ладонно-подошвенная кератодермия с отсутствием дерматоглифики. Летальность очень высокая [69–71]
Кожа, ЦНС, печень, когнитивная функция	Синдром Чанарина – Дорфмана (Chanarin – Dorfman syndrome; CDS)	Очень редкий генотип	ABHD5/ CGI-58	AP	Аномальное накопление липидов, капли внутриклеточного жира в лейкоцитах (аномалия Джордана). Поражение множества тканей (скелетных мышц, костей, ЦНС, костного мозга, глаз и уха), тяжелое поражение печени — стеатоз, нейросенсорная тугоухость, катаракта, миопия, ихтиоз в виде небуллезной ихтиозиформной эритродермии и мелкопластинчатого ихтиоза, дистрофические изменения ногтей, волос (поредение, перекрученные волосы или узловатый трихорексис), зубов (гипоплазия моляров). Коллодиевая мембрана, иногда сопровождается двусторонним эктропионом и эклабионом. Иногда отмечается микроцефалия, задержка умственного развития. Летальность высокая [72]
Кожа и ее придатки (волосы), ЦНС, орган слуха	Синдром кератита-ихтиоза-глухоты (keratitis-ichthyosis-deafness; KID)	Редкий генотип	GJB2 (кодирует коннексин 26 – трансмембранный белок полуканалов)	AD	Глухота или тугоухость, неопластические осложнения, тотальная алопеция или редкие волосы, в том числе в лобковой области, кератит, нарушение когнитивной функции. Начало ихтиоза в неонатальном периоде. Бородавчатый гиперкератоз с темными чешуйками, красновато-оранжевые сетчатые бляшки, ладонно-подошвенная кератодермия [73–75]
Кожа, ЦНС, орган слуха, орган зрения	Аутосомно-рецессивный синдром кератита-ихтиоза-глухоты (autosomal recessive keratitis-ichthyosis-deafness syndrome; KIDAR)	Редкий генотип	AP1	AP	Начало ихтиоза в неонатальном периоде. Эритродермия, гиперкератоз, глухота, сопровождающиеся задержкой развития и возникновением кератита с возрастом [76–78]
Кожа, волосы, ЦНС, когнитивная функция	Шегрена – Ларссона синдром (Sjogren – Larsson syndrome; SLS)	Редкий генотип	ALDH3A2	AP	Дефицит микросомальной жирной альдегиддегидрогеназы (FALDH) приводит к полиорганной патологии. Триада симптомов: ихтиоз (коричневые прилипшие чешуйки на нижних конечностях и животе), спастичность и умственная отсталость. Возможны задержка развития и нарушение роста волос. Прогноз благоприятный [79]
Кожа, ЦНС, печень, почки, тяжелая задержка развития, опорно-двигательная система	Синдром артрогрипоза – почечной дисфункции – холестаза (arthrogryposis – renal dysfunction – cholestasis syndrome; ARC)	Очень редкий генотип	VPS33B, VIPAR	AP	Врожденные контрактуры суставов, дисфункция почечных канальцев, холестаз с низкой активностью гамма-глутамилтрансферазы, цирроз печени, ихтиоз. Дополнительные признаки: пороки развития ЦНС, аномалии тромбоцитов, тяжелая задержка развития, возможна глухота, рецидивирующий сепсис, гипотиреоз, нефрогенный несахарный диабет. Сухость кожи, выраженный зуд, шелушение. Летальность очень высокая [80]

Таблица 5. Продолжение  
Table 5. Continuation

Вовлеченные органы и системы	Клинический фенотип или синдром	Распространенность	Гены	Тип наследования	Клиническая характеристика
Кожа и ее придатки (волосы), ЦНС, орган слуха, светобоязнь, желудочно-кишечный тракт, интеллект	Умственная отсталость, энтеропатия, глухота, периферическая невропатия, икhtiоз и кератодермия (mental retardation, enteropathy, deafness, peripheral neuropathy, ichthyosis, and keratoderma; MEDNIK)	Редкий генотип	AP1S1, AP1B1	AP	Нарушение метаболизма меди приводит к умственной отсталости, глухоте, светобоязни, периферической невропатии, нарушению когнитивной функции, энтеропатии, ладонно-подошвенной кератодермии, икhtiозиформной эритродермии. Летальность высокая [81]
Кожа, ЦНС, сердечно-сосудистая система	Классическая (взрослая) форма болезни Рефсума (classic/adult Refsum disease; CRD/ARD)	Редкий генотип	PHYH, PEX7	AP	Дебют в возрасте от 7 мес и старше. Снижение экспрессии пероксисомального фермента приводит к повышению концентрации фитановой кислоты в плазме. Пигментный ретинит, различные комбинации аносмии, полинейропатии, снижение слуха, глухота, атаксия и икhtiоз с раннего или подросткового возраста, кардиомиопатия у взрослых, сердечная аритмия. Летальность невысокая (смерть может наступить по причине сердечной патологии) [82]
Кожа, ЦНС, мульти-системное поражение	Множественная сульфатазная недостаточность (multiple sulfatase deficiency; MSD)	Редкий генотип	SUMF1	AP	Глухота, задержка развития, дисморфизм, гипотония, лизосомальные нарушения накопления, множественная сульфатазная недостаточность, персистирующая легочная гипертензия новорожденных, судороги, тетраплегия, висцеромегалия, дизостоз, икhtiоз. Летальность очень высокая [83]
Кожа, ЦНС, мульти-системное поражение	Болезнь Гоше, тип II (острый нейрорпатический/инфантильный), перинатально-летальная форма (perinatal lethal Gaucher disease; PLGD)	Редкий генотип	GBA	AP	«Коллодиеподобный» отек, дисморфизм лица, икhtiоз, микроцефалия, макроглоссия, гепатоспленомегалия, асцит, респираторный дистресс-синдром, контрактуры суставов, миоклонус, рефрактерная тромбоцитопения, анемия, повышенный уровень печеночных ферментов, желчных кислот и прямого билирубина, холестаза, легочная гипоплазия, внутричерепное кровоизлияние, нарушения ЭЭГ. Высокий риск смерти во внутриутробном и неонатальном периодах [84]
Кожа и ее придатки (волосы), печень, ЦНС	Фолликулярный икhtiоз с атрихией и фотофобией (ichthyosis follicularis, atrichia, and photophobia; IFAP)	< 1 : 1 000 000	MBTPS2	XP	Легкая коллодиевая мембрана, генерализованный фолликулярный кератоз (легкий или тяжелый), эритема, алопеция, атрихия, белые тонкие чешуйки, неправильный рост ногтей, тяжелая светобоязнь. Возможно развитие синдрома BRESHECK: множественный врожденный порок развития, характеризующийся наличием IFAP наряду с аномалиями головного мозга, умственной отсталостью, эктодермальной дисплазией, деформациями скелета, аномалиями ушей или глаз, дисплазией почек с или без болезни Гиршпрунга, расщелиной неба или крипторхизмом. Высокая летальность в неонатальном периоде [85]

Примечание. AP — аутомно-рецессивный; АД — аутомно-доминантный; XP — X-сцепленный рецессивный; ЦНС — центральная нервная система; ЭЭГ — электроэнцефалография.

Note. AR (AP) — autosomal-recessive; AD (АД) — autosomal-dominant; XR (XP) — X-linked recessive; CNS (ЦНС) — central nervous system; EEG (ЭЭГ) — electroencephalography.

**Таблица 6.** Клинико-генетические характеристики синдромальных форм врожденного ихтиоза с мультисистемными поражениями  
**Table 6.** Clinical and genetic characteristics of syndromic forms of congenital ichthyosis with multisystem lesions

Вовлеченные органы и системы	Клинический фенотип или синдром	Гены	Тип наследования	Клиническая характеристика
Кожа, дыхательная система при рождении	Синдром ихтиоза недоношенности (ichthyosis prematurity syndrome; IPS)	<i>SLC27A4</i>	АР	Клиническая триада у недоношенных: перинатальная асфиксия, толстые первородные казеозные чешуйки по всему телу и генерализованная эритема. Всегда наличие многоводия с отделением плодных оболочек и кератиновых остатков (причина асфиксии). Также наблюдаются эритема и отек кожи с серьезными вторичными осложнениями. На фоне интенсивной терапии у многих детей состояние кожи быстро улучшается, признаки болезни регрессируют до легкого фенотипа ихтиоза в более позднем периоде детства [13, 17]. Поздние изменения кожи у детей — сухая атопическая экзема с более легким ихтиозом, генерализованный ксероз с фолликулярным кератозом [86, 87]
Кожа, опорно-двигательный аппарат, сердечно-сосудистая система	Врожденная гемидисплазия с ихтиозиформной эритродермией и дефектами конечностей (congenital hemidysplasia with ichthyosiform erythroderma and limb defects syndrome; CHILD)	<i>NSDHL</i>	ХД	Одностороннее поражение конечностей и кожи, ихтиозиформный невус (односторонний воспалительный), врожденный порок сердца, дефекты конечностей, которые могут варьировать от гипоплазии до агенезии, сколиоз [88, 89]
Кожа и ее придатки (волосы), опорно-двигательный аппарат, орган зрения	Синдром Конради – Хюнермана – Гаппла (Conradi – Hünemann – Nappale syndrome; CHN)	<i>EBP</i>	ХД	Гипопигментация, фолликулярная атрофия и рубцовая алопеция на коже волосистой части головы по линиям Блашко, ихтиозиформная эритродермия при рождении, которая спонтанно проходит в возрасте до 1 года [90]. Также отмечаются точечная хондродисплазия, низкий рост, черепно-лицевые аномалии, асимметричные дефекты конечностей, пороки развития позвонков, дисплазия тазобедренного сустава. Глазные аномалии включают катаракту, микрофтальмию, микрокорнею, глаукому и атрофию сетчатки и зрительного нерва
Кожа и ее придатки (волосы), аутовоспаление	Линейный кератоз с врожденным ихтиозом и склерозирующей кератодермией (keratosis linearis with ichthyosis congenita and sclerosing keratoderma; KCLICK)	<i>POMP</i>	АР	Ладонно-подошвенная кератодермия, линейные гиперкератотические бляшки, ихтиозиформное шелушение, круговые сужения вокруг пальцев с многочисленными папулами, линейно расположенными в складках рук и на запястьях. Относится к недавно сформированной группе аутовоспалительных заболеваний кератинизации (autoinflammatory keratinization diseases; AIKD) [91, 92]

Примечание. АР — аутосомно-рецессивный; ХД — X-сцепленный доминантный.

Note. AR (AP) — autosomal-recessive; XD (ХД) — X-linked dominant.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

#### FINANCING SOURCE

Not specified.

#### РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

**Н.Н. Мурашкин** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Janssen, Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie.

**Р.А. Иванов** — получение исследовательских грантов от фармацевтической компании Pfizer. Получение гонораров за научное консультирование от компании Pierre Fabre.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### DISCLOSURE OF INTEREST

**Nikolay N. Murashkin** — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc. Receiving fees for scientific counseling from companies Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie.

**Roman A. Ivanov** — receiving fees for scientific counseling from company Pfizer. Receiving fees for scientific counseling from company Pierre Fabre.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

#### ORCID

**Н.Н. Мурашкин**

<https://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

**К.О. Аветисян**

<https://orcid.org/0000-0002-7335-6329>

**Р.А. Иванов**

<https://orcid.org/0000-0002-0081-0981>

**С.Г. Макарова**

<https://orcid.org/0000-0002-3056-403X>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Oji V, Tadini G, Akiyama M, et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(4):607–641. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.11.020>
2. Vahlquist A, Törmä H. Ichthyosis: A Road Model for Skin Research. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(7):adv00097. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-3433>
3. Sun Q, Burgren NM, Cheraghlou S, et al. The Genomic and Phenotypic Landscape of Ichthyosis: An Analysis of 1000 Kindreds. *JAMA Dermatol*. 2022;158(1):16–25. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.4242>
4. Kim Y, Lim KM. Skin barrier dysfunction and filaggrin. *Arch Pharm Res*. 2021;44(1):36–48. doi: <https://doi.org/10.1007/s12272-021-01305-x>
5. Ихтиоз у детей: клинические рекомендации. — Союз педиатров России; 2016. — С. 6. [Ikhtioz u detei: clinical guidelines. Union of Pediatricians of Russia; 2016. p. 6. (In Russ.)]
6. Mazereeuw-Hautier J, Vahlquist A, Traupe H, et al. Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care, part one. *Br J Dermatol*. 2019;180(2):272–281. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.17203>
7. Dabas G, Mahajan R, De D, et al. Managing syndromic congenital ichthyosis at a tertiary care institute-Genotype-phenotype correlations, and novel treatments. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e13816. doi: <https://doi.org/10.1111/dth.13816>
8. Takeichi T, Akiyama M. Inherited ichthyosis: Non-syndromic forms. *J Dermatol*. 2016;43(3):242–251. doi: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13243>
9. Paller AS, Renert-Yuval Y, Suprun M, et al. An IL-17-dominant immune profile is shared across the major orphan forms of ichthyosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(1):152–165. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.07.019>
10. Fischer J, Bourrat E. Genetics of Inherited Ichthyoses and Related Diseases. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(7):adv00096. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-3432>
11. Mohamad J, Samuelov L, Malchin N, et al. Molecular epidemiology of non-syndromic autosomal recessive congenital ichthyosis in a Middle-Eastern population. *Exp Dermatol*. 2021;30(9):1290–1297. doi: <https://doi.org/10.1111/exd.14345>
12. Richard G, Choate K, Milstone L, Bale S. Management of ichthyosis and related conditions gene-based diagnosis and emerging gene-based therapy. *Dermatol Ther*. 2013;26(1):55–68. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2012.01553.x>
13. Vahlquist A, Fischer J, Törmä H. Inherited Nonsyndromic Ichthyoses: An Update on Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(1):51–66. doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-017-0313-x>
14. Fischer J. Autosomal recessive congenital ichthyosis. *J Invest Dermatol*. 2009;129(6):1319–1321. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2009.57>
15. Bourrat E, Blanchet-Bardon C, Derbois C, et al. Specific TGM1 mutation profiles in bathing suit and self-improving collodion ichthyoses: phenotypic and genotypic data from 9 patients with dynamic phenotypes of autosomal recessive congenital ichthyosis. *Arch Dermatol*. 2012;148(10):1191–1195. doi: <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2012.1947>
16. Marukian NV, Hu RH, Craiglow BG, et al. Expanding the Genotypic Spectrum of Bathing Suit Ichthyosis. *JAMA Dermatol*. 2017;153(6):537–543. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.0202>
17. Kiely C, Devaney D, Fischer J, et al. Ichthyosis prematurity syndrome: a case report and review of known mutations. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(4):517–518. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.12320>
18. Seidl-Philipp M, Schatz UA, Gasslitter I, et al. Spectrum of ichthyoses in an Austrian ichthyosis cohort from 2004 to 2017. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020;18(1):17–25. doi: <https://doi.org/10.1111/ddg.13968>
19. Blunder S, Köks S, Köks G, et al. Enhanced Expression of Genes Related to Xenobiotic Metabolism in the Skin of Patients with Atopic Dermatitis but Not with Ichthyosis Vulgaris. *J Invest Dermatol*. 2018;138(1):98–108. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.08.036>
20. Richard G. Autosomal Recessive Congenital Ichthyosis. In: *GeneReviews® [Internet]*. Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al, eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1420>. Accessed on October 27, 2022.
21. Traupe H, Fischer J, Oji V. Nonsyndromic types of ichthyoses — an update. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014;12(2):109–121. doi: <https://doi.org/10.1111/ddg.12229>
22. Youssefian L, Vahidnezhad H, Saeidian AH, et al. Autosomal recessive congenital ichthyosis: Genomic landscape and phenotypic spectrum in a cohort of 125 consanguineous families. *Hum Mutat*. 2019;40(3):288–298. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.23695>
23. Sugiura K, Akiyama M. Update on autosomal recessive congenital ichthyosis: mRNA analysis using hair samples is a powerful tool for genetic diagnosis. *J Dermatol Sci*. 2015;79(1):4–9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2015.04.009>
24. Simpson JK, Martinez-Queipo M, Onoufriadi A, et al. Genotype-phenotype correlation in a large English cohort of patients with autosomal recessive ichthyosis. *Br J Dermatol*. 2020;182(3):729–737. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.18211>
25. Elias PM, Williams ML, Feingold KR. Abnormal barrier function in the pathogenesis of ichthyosis: therapeutic implications for lipid metabolic disorders. *Clin Dermatol*. 2012;30(3):311–322. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2011.08.017>
26. Zhang H, Ericsson M, Westrom S, et al. Patients with congenital ichthyosis and TGM1 mutations overexpress other ARCI genes in the skin: Part of a barrier repair response? *Exp Dermatol*. 2019;28(10):1164–1171. doi: <https://doi.org/10.1111/exd.13813>
27. Anker P, Kiss N, Kocsis I, et al. Report of a Novel ALOX12B Mutation in Self-Improving Collodion Ichthyosis with an Overview of the Genetic Background of the Collodion Baby Phenotype. *Life (Basel)*. 2021;11(7):624. doi: <https://doi.org/10.3390/life11070624>
28. Scott CA, Rajpopat S, Di WL. Harlequin ichthyosis: ABCA12 mutations underlie defective lipid transport, reduced protease regulation and skin-barrier dysfunction. *Cell Tissue Res*. 2013;351(2):281–288. doi: <https://doi.org/10.1007/s00441-012-1474-9>
29. Elkhatib AM, Omar M. Ichthyosis Fetalis. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560492>. Accessed on October 27, 2022.
30. Akiyama M. ABCA12 mutations and autosomal recessive congenital ichthyosis: a review of genotype/phenotype correlations and of pathogenetic concepts. *Hum Mutat*. 2010;31(10):1090–1096. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.21326>
31. Ahmad F, Ahmed I, Alam Q, et al. Variants in the PNPLA1 Gene in Families with Autosomal Recessive Congenital Ichthyosis Reveal Clinical Significance. *Mol Syndromol*. 2021;12(6):351–361. doi: <https://doi.org/10.1159/000516943>
32. Esperón-Moldes U, Ginarte Val M, Rodríguez-Pazos L, et al. Novel and Recurrent PNPLA1 Mutations in Spanish Patients with Autosomal Recessive Congenital Ichthyosis; Evidence of a Founder Effect. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(10):894–898. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-3227>
33. Yamamoto M, Sassa T, Kyono Y, et al. Comprehensive stratum corneum ceramide profiling reveals reduced acylceramides in ichthyosis patient with CERS3 mutations. *J Dermatol*. 2021;48(4):447–456. doi: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15725>
34. Hotz A, Oji V, Bourrat E, et al. Expanding the Clinical and Genetic Spectrum of KRT1, KRT2 and KRT10 Mutations in Keratinopathic Ichthyosis. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(4):473–478. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-2299>
35. Mo R, Lin M, Lee M, et al. Nonsense mutations in KRT1 caused recessive epidermolytic palmoplantar keratoderma with knuckle pads. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(10):1857–1862. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.18189>
36. Sato J, Denda M, Nakanishi J, et al. Cholesterol sulfate inhibits proteases that are involved in desquamation of stratum corneum. *J Invest Dermatol*. 1998;111(2):189–193. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.1998.00244.x>
37. Fozia F, Nazli R, Alam Khan S, et al. Novel Homozygous Mutations in the Genes TGM1, SULT2B1, SPINK5 and FLG in Four Families

- Underlying Congenital Ichthyosis. *Genes (Basel)*. 2021;12(3):373. doi: <https://doi.org/10.3390/genes12030373>
38. Borská R, Pinková B, Réblová K, et al. Inherited ichthyoses: molecular causes of the disease in Czech patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):92. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1076-7>
39. Ilchshyn A, Goldstraw N, Cork MJ, et al. Genotype-phenotype correlation in a large English cohort of patients with autosomal recessive ichthyosis. *Br J Dermatol*. 2020;182(3):729–737. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.18211>
40. Frommherz L, Krause A, Kopp J, et al. High rate of self-improving phenotypes in children with non-syndromic congenital ichthyosis: case series from south-western Germany. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(11):2293–2299. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.17524>
41. Hake L, Süßmuth K, Komlosi K, et al. Quality of life and clinical characteristics of self-improving congenital ichthyosis within the disease spectrum of autosomal-recessive congenital ichthyosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(4):582–591. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.17873>
42. Vahlquist A, Bygum A, Gånemo A, et al. Genotypic and clinical spectrum of self-improving collodion ichthyosis: ALOX12B, ALOXE3, and TGM1 mutations in Scandinavian patients. *J Invest Dermatol*. 2010;130(2):438–443. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2009.346>
43. Diociaiuti A, Angioni A, Pisaneschi E, et al. X-linked ichthyosis: Clinical and molecular findings in 35 Italian patients. *Exp Dermatol*. 2019;28(10):1156–1163. doi: <https://doi.org/10.1111/exd.13667>
44. Emmert H, Baurecht H, Thielking F, et al. Stratum corneum lipidomics analysis reveals altered ceramide profile in atopic dermatitis patients across body sites with correlated changes in skin microbiome. *Exp Dermatol*. 2021;30(10):1398–1408. doi: <https://doi.org/10.1111/exd.14185>
45. Hotz A, Kopp J, Bourrat E, et al. Meta-Analysis of Mutations in ALOX12B or ALOXE3 Identified in a Large Cohort of 224 Patients. *Genes (Basel)*. 2021;12(1):80. doi: <https://doi.org/10.3390/genes12010080>
46. Ennouri M, Zimmer AD, Bahloul E, et al. Clinical and genetic investigation of ichthyosis in familial and sporadic cases in south of Tunisia: genotype-phenotype correlation. *BMC Med Genomics*. 2022;15(1):4. doi: <https://doi.org/10.1186/s12920-021-01154-z>
47. Chamcheu JC, Siddiqui IA, Syed DN, et al. Keratin gene mutations in disorders of human skin and its appendages. *Arch Biochem Biophys*. 2011;508(2):123–137. doi: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2010.12.019>
48. Diociaiuti A, Castiglia D, Corbeddu M, et al. First Case of KRT2 Epidermolytic Nevus and Novel Clinical and Genetic Findings in 26 Italian Patients with Keratinopathic Ichthyoses. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):7707. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21207707>
49. Oji V. Clinical presentation and etiology of ichthyoses. Overview of the new nomenclature and classification. *Hautarzt*. 2010;61(10):891–902; quiz 903–904. doi: <https://doi.org/10.1007/s00105-010-2018-4>
50. Smith FJD, Kreuser-Genis IM, Jury CS, et al. Novel and recurrent mutations in keratin 1 cause epidermolytic ichthyosis and palmoplantar keratoderma. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44(5):528–534. doi: <https://doi.org/10.1111/ced.13800>
51. Ang-Tiu CU, Nicolas ME. Ichthyosis bullosa of Siemens. *J Dermatol Case Rep*. 2012;6(3):78–81. doi: <https://doi.org/10.3315/jdc.2012.1107>
52. Li Y, Cheng R, Liang J, et al. The first case of a mosaic superficial epidermolytic ichthyosis diagnosed by Ultra-Deep Sequence. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;8(11):e1457. doi: <https://doi.org/10.1002/mgg3.1457>
53. Reolid A, Carrasco L, Noguera-Morel L, et al. Annular epidermolytic ichthyosis: An exceptional mild subtype of epidermolytic ichthyosis without genotype and phenotype correlation. *JAAD Case Rep*. 2019;6(1):46–50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2019.10.026>
54. Aivazian AA. Acicular ichthyosis (the Curth-Macklin type). *Vestn Dermatol Venerol*. 1990;(9):64–67.
55. Cook-Norris R, Shook BA, Wells MJ, Stetson CL. Seborrhic distributed papules with palmoplantar hyperkeratosis — quiz case. Diagnosis: Ichthyosis hystrix, Curth-Macklin type. *Arch Dermatol*. 2005;141(6):779–784. doi: <https://doi.org/10.1001/archderm.141.6.779-b>
56. Gutierrez JA, Hannoush ZC, Vargas LG, et al. A Novel non-sense Mutation in Keratin 10 Causes a Familial Case of Recessive Epidermolytic Ichthyosis. *Mol Genet Genomic Med*. 2013;1(2):108–112. doi: <https://doi.org/10.1002/mgg3.6>
57. Adya KA, Inamadar AC, Janagond AB, Palit A. Epidermolytic Nevus: An Instance of Mosaic Epidermolytic Ichthyosis. *Indian Dermatol Online J*. 2020;11(2):272–273. doi: [https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ\\_254\\_19](https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_254_19)
58. Guerra L, Diociaiuti A, El Hachem M, et al. Ichthyosis with confetti: clinics, molecular genetics and management. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:115. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0336-4>
59. Nomura T. Recombination-induced revertant mosaicism in ichthyosis with confetti and lorincrin keratoderma. *J Dermatol Sci*. 2020;97(2):94–100. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2019.12.013>
60. Shah M, Baral S, Adhikari RC. Erythrokeratoderma variabilis (EKV) — First Nepalese case documenting GJB3 mutation. *Skin Health Dis*. 2021;1(4):e63. doi: <https://doi.org/10.1002/ski2.63>
61. Teye K, Hamada T, Krol RP, et al. Homozygous deletion of six genes including corneodesmosin on chromosome 6p21.3 is associated with generalized peeling skin disease. *J Dermatol Sci*. 2014;75(1):36–42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2014.04.003>
62. Utsumi D, Yasuda M, Amano H, et al. Hair abnormality in Netherton syndrome observed under polarized light microscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(3):847–853. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.08.024>
63. Sarri CA, Roussaki-Schulze A, Vasilopoulos Y, et al. Netherton Syndrome: A Genotype-Phenotype Review. *Mol Diagn Ther*. 2017;21(2):137–152. doi: <https://doi.org/10.1007/s40291-016-0243-y>
64. Sillanpää V, Soratto TAT, Eränkö E, et al. Skin Microbiota and Clinical Associations in Netherton Syndrome. *JID Innov*. 2021;1(2):100008. doi: <https://doi.org/10.1016/j.xjidi.2021.100008>
65. Hashimoto S, Takamari H, Compe E, Egly JM. Dysregulation of LXR responsive genes contribute to ichthyosis in trichothiodystrophy. *J Dermatol Sci*. 2020;97(3):201–207. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2020.01.012>
66. Jambhekar SD, Dhongade AR. Tay syndrome. *Indian J Pediatr*. 2008;75(3):288–290. doi: <https://doi.org/10.1007/s12098-008-0062-1>
67. Youssefian L, Touati A, Saeidian AH, et al. A novel mutation in ST14 at a functionally significant amino acid residue expands the spectrum of ichthyosis-hypotrichosis syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):176. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0728-8>
68. Nagtzaam IF, Peeters VPM, Vreeburg M, et al. Novel CLDN1 mutation in ichthyosis-hypotrichosis-sclerosing cholangitis syndrome without signs of liver disease. *Br J Dermatol*. 2018;178(3):e202–e203. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.15996>
69. Poojary S, Shah KS, Bhalala KB, Hegde AU. CEDNIK syndrome in an Indian patient with a novel mutation of the SNAP29 gene. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(3):372–376. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.13761>
70. Karunakaran S, Thomas B, Menon R, et al. Cerebral Dysgenesis, Neuropathy, Ichthyosis, and Keratoderma (CEDNIK) Syndrome with Brain Stem Malformation. *Ann Indian Acad Neurol*. 2021;24(6):979–981. doi: [https://doi.org/10.4103/aian.AIAN\\_673\\_20](https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_673_20)
71. Fuchs-Telem D, Stewart H, Rapaport D, et al. CEDNIK syndrome results from loss-of-function mutations in SNAP29. *Br J Dermatol*. 2011;164(3):610–616. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.10133.x>
72. Cakmak E, Alagozlu H, Yonem O, et al. Steatohepatitis and liver cirrhosis in Chanarin-Dorfman syndrome with a new ABDH5 mutation. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012;36(2):e34–e37. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2011.12.007>
73. van Steensel MA, van Geel M, Nahuys M, et al. A novel connexin 26 mutation in a patient diagnosed with keratitis-ichthyosis-deafness syndrome. *J Invest Dermatol*. 2002;118(4):724–727. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2002.01735.x>
74. Asgari T, Najji M, Mansouri P, et al. Keratitis-ichthyosis-deafness syndrome: Phenotypic heterogeneity and treatment perspective of patients with p.Asp50Asn GJB2 mutation. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e14493. doi: <https://doi.org/10.1111/dth.14493>

75. Coggshall K, Farsani T, Ruben B, et al. Keratitis, ichthyosis, and deafness syndrome: a review of infectious and neoplastic complications. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(1):127–134. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.12.965>

76. Vornweg J, Gläser S, Ahmad-Anwar M, et al. Identification of compound heterozygous mutations in AP1B1 leading to the newly described recessive keratitis-ichthyosis-deafness (KIDAR) syndrome. *Br J Dermatol.* 2021;184(6):1190–1192. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.19815>

77. Alter S, Hotz A, Jahn A, et al. Novel VPS33B mutation in a patient with autosomal recessive keratoderma-ichthyosis-deafness syndrome. *Am J Med Genet A.* 2018;176(12):2862–2866. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.40634>

78. Faghihi F, Khamirani HJ, Zoghi S, et al. Phenotypic spectrum of autosomal recessive Keratitis-Ichthyosis-Deafness Syndrome (KIDAR) due to mutations in AP1B1. *Eur J Med Genet.* 2022;65(3):104449. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2022.104449>

79. Bindu PS. Sjogren-Larsson Syndrome: Mechanisms and Management. *Appl Clin Genet.* 2020;13:13–24. doi: <https://doi.org/10.2147/TACG.S193969>

80. Del Brío Castillo R, Squires JE, McKiernan PJ. A novel mutation in VPS33B gene causing a milder ARC syndrome phenotype with prolonged survival. *JIMD Rep.* 2019;47(1):4–8. doi: <https://doi.org/10.1002/jimd.12027>

81. Ito Y, Takeichi T, Igari S, et al. MEDNIK-like syndrome due to compound heterozygous mutations in AP1B1. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2021;35(5):e345–e347. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.17098>

82. Waterham HR, Wanders RJA, Leroy BP. Adult Refsum Disease. In: *GeneReviews® [Internet]*. Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1353>. Accessed on October 27, 2022.

83. Staretz-Chacham O, Schlotawa L, Wormser O, et al. A homozygous missense variant of SUMF1 in the Bedouin population extends the clinical spectrum in ultrarare neonatal multiple sulfatase deficiency. *Mol Genet Genomic Med.* 2020;8(9):e1167. doi: <https://doi.org/10.1002/mgg3.1167>

84. Wei M, Han A, Wei L, Ma L. A Neonatal Case With Perinatal Lethal Gaucher Disease Associated With Missense G234E and H413P Heterozygous Mutations. *Front Pediatr.* 2019;7:201. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00201>

85. Irurzun I, Natale MI, Agostinelli ML, et al. Ichthyosis follicularis, atrichia and photophobia (IFAP) and hereditary mucoepithelial dysplasia: Two syndromes that share a common clinical spectrum. *Pediatr Dermatol.* 2021;38(3):568–574. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.14560>

86. Al Mandhari H, Al-Musalhi B, Al Mahroqi N, et al. Ichthyosis prematurity syndrome in two Omani siblings, caused by homozygous c.1A > G mutation in the FATP4 gene. *Int J Dermatol.* 2021;60(3):368–371. doi: <https://doi.org/10.1111/ijd.15367>

87. George R, Santhanam S, Samuel R, et al. Ichthyosis prematurity syndrome caused by a novel missense mutation in FATP4 gene — a case report from India. *Clin Case Rep.* 2015;4(1):87–89. doi: <https://doi.org/10.1002/ccr3.462>

88. van Leersum FS, Seyger MMB, Theunissen TEJ, et al. Recessive mosaicism in ABCA12 causes blaschkoid congenital ichthyosiform erythroderma. *Br J Dermatol.* 2020;182(1):208–211. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.18216>

89. Ramphul K, Kota V, Mejias SG. Child Syndrome. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507813>. Accessed on October 27, 2022.

90. Agud-Dios M, Ortiz Cabrera NV, Noguera-Morel L, et al. Conradi-Hünermann-Happle syndrome with minimal signs. *Pediatr Dermatol.* 2021;38(6):1592–1593. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.14852>

91. Takeichi T, Akiyama M. KCLICK Syndrome Linked to a POMP Mutation Has Features Suggestive of an Autoinflammatory Keratinization Disease. *Front Immunol.* 2020;11:641. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00641>

92. Dahlqvist J, Törmä H, Badhai J, Dahl N. siRNA silencing of proteasome maturation protein (POMP) activates the unfolded protein response and constitutes a model for KCLICK genodermatosis. *PLoS One.* 2012;7(1):e29471. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029471>

## РОТАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Серия «Болезни детского возраста от А до Я»

Авторы: А.А. Баранов, М.К. Бехтерева, Н.И. Брико и др.  
М.: ПедиатрЪ, 2021. — 52 с.

Руководство для врачей посвящено проблеме ротавирусной инфекции, являющейся основной причиной гастроэнтеритов у детей в возрасте младше 5 лет. Отечественными экспертами представлены актуальные данные по эпидемиологии ротавирусной инфекции как в Российской Федерации, так и во всем мире, освещены вопросы этиологии и патогенеза. С позиций доказательной медицины рассматриваются методы лечения и профилактики. Подробно изложена организация проведения вакцинации против ротавирусной инфекции — единственного эффективного метода контроля уровня заболеваемости.

