

Ковалева Алина Андреевна,
студентка 6 курса педиатрического факультета,
Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Ярославский государственный
медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Ярославль

Мамонтова Анна Андреевна
студентка 6 курса педиатрического факультета,
Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Ярославский государственный
медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Ярославль

Поликарпова Ирина Ивановна,
к.м.н., доцент кафедры педиатрия №1 ЯГМУ,
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Ярославский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Ярославль

Ткаченко Валентина Викторовна, врач неонатолог
отделения патологии новорожденных и недоношенных детей,
ГБУЗ ЯО «Областной перинатальный центр»

Моругина Анна Николаевна, врач неонатолог
отделения патологии новорожденных и недоношенных детей,
ГБУЗ ЯО «Областной перинатальный центр»

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ВРОЖДЁННЫМ ИХТИОЗОМ.

Аннотация: рассматривается ихтиоз, как одно из тяжело протекающих кожных заболеваний с шелушением. Представлен обзор научной литературы. В качестве клинического случая выступает пациент с диагнозом: Врождённый ихтиоз в сочетании с тяжелым комбинированным иммунодефицитом с ретикулярным дисгенезом. В статье отображён опыт врачей в диагностике и лечении этого редкого заболевания.

Ключевые слова: Ихтиоз, аутосомно-рецессивный врожденный ихтиоз, функция эпидермального барьера, ихтиоз Арлекина, врожденная ихтиозоформная эритродермия, самовостанавливающийся коллодионовый младенец, мутации в генах, пренатальная диагностика, постановка диагноза, симптоматическое лечение, увлажняющие средства, ретиноиды, хирургическая коррекция, аутологичная трансплантация

Ихтиоз относится к кожным заболеваниям с шелушением, несколько напоминающим рыбу чешую (греч. *ichthus* = рыба). Существует более 50 генетических типов, в основном несиндромных, ихтиоза, которые по степени тяжести и частоте встречаются от легких и распространенных (распространенность < 1%) до тяжелых и редких (< 0,001%) [1].



Как правило, проблемы с кожей начинаются при рождении или вскоре после него и обычно сохраняются на протяжении всей жизни. Как было сказано уже выше интенсивность заболевания варьируется от легкой до тяжелой, в последнем случае заметно снижая качество жизни пациентов [2].

Аутосомно-рецессивные врожденные ихтиозы (ARCI) – это пожизненные заболевания кожи с генерализованным шелушением и переменной эритемой, которые обычно проявляются при рождении или в раннем младенчестве. ARCI охватывает несколько форм несиндромального ихтиоза, которые значительно различаются по клинической картине и тяжести, включая самую тяжелую и иногда фатальную форму – ихтиоз Арлекина; пластинчатый ихтиоз (LI); (небуллезную) врожденную ихтиозоформную эритродермию (СIE); и промежуточные фенотипы с различной степенью эритемы, размером и качеством чешуек. Хотя эти фенотипы попадают в континуум, фенотипические описания клинически полезны для уточнения прогноза и лечения пораженных лиц [3].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ:

Совместная распространенность LI и СIE оценивается в 1 случай на 138 000–300 000 населения. В некоторых странах или регионах, таких как Норвегия и побережье Галисии, распространенность может быть выше из-за эффекта основателя. ARCI генетически очень гетерогенен и на сегодняшний день связан с 6 генами: TGM1, ALOXE3, ALOX12B, NIPAL4, CYP4F22 и ABCA12.

ПАТОГЕНЕЗ:

Несмотря на множество путей патогенеза, каждый из них характеризуется нарушенной барьерной функцией.

Функция эпидермального барьера поддерживается регулярным паттерном эпидермального обновления, в котором кератиноциты, первичный тип клеток кожи, возникают из обновляющегося пула стволовых клеток и подвергаются строго регулируемому паттерну дифференциации по мере их перехода от самого внутреннего базального слоя к самому внешнему роговому слою, где они в конечном итоге отшелушиваются. Эта программа дифференциации характеризуется сайт-специфической экспрессией белков и, в супрабазальных слоях, выработкой компонентов, необходимых для создания липидного барьера [5-6].

Общий процесс дифференциации приводит к формированию прочного барьера в роговом слое, состоящего из кератиноцитов (отдельных кирпичиков барьера) и межкератиноцитарных липидов (цемент) [7].

Мутации в белках, необходимых для формирования этого барьера (т. е. кератинов и ферментов, участвующих в синтезе липидов), приводят к нарушению целостности барьера, что приводит к ихтиозу [8].

КЛАССИФИКАЦИЯ

В неонатологической практике наиболее часто встречаемый тип ихтиоза – аутосомно-рецессивный врожденный ихтиоз. Который подразделяется на: ихтиоз Арлекина, врожденная ихтиозоформная эритродермия, самовостанавливающийся коллодионовый младенец [9].

КЛИНИКА

Ихтиоз Арлекина – наиболее тяжелый аутосомно- рецессивный врожденный ихтиоз, вызванный гомозиготными мутациями в гене ABCA12 [10].

Он вызван мутациями в транспортере ABC ABCA12, транспортере клеточной мембраны, связанном с транспортировкой липидов. У плодов, несущих эту мутацию, нарушена секреция липидов в эпидермальных кератиноцитах, что приводит к потере липидного барьера кожи и развитию ихтиоза арлекина.

Данный ихтиоз состоит из наличия эктропиона; наличия аномальной двойной ушной раковины; спинка носа плоская; утолщенная кожа может быть видна на участках кожи,



которая выглядит как броня; утолщенная вальгусная деформация двойной губы, присутствует устойчивое состояние открытого рта, похожего на рот рыбы; присутствует контрактура конечности, фиксация сгибания; нет явного движения плода во время обследования [11].

В 45 случаях возраст выживших варьировал от 10 месяцев до 25 лет, при этом общая выживаемость составила 56%. Смерть обычно наступала в первые 3 месяца и в 75% случаев объяснялась сепсисом и / или дыхательной недостаточностью. Раннее введение пероральных ретиноидов может улучшить выживаемость, поскольку 83% получавших лечение выжили, тогда как 76% тех, кому не давали ретиноиды, умерли. Рецидивирующие кожные инфекции в младенчестве поражали треть пациентов. Проблемы с поддержанием веса затронули 44%. У троих детей развился воспалительный артрит, а у 32% отмечена задержка развития. Мутационный анализ показал, что у 52% выживших были сложные гетерозиготные мутации, тогда как все смерти были связаны с гомозиготными мутациями [12].

Врожденная ихтиозиформная эритродермия (ВИР) – это генерализованное заболевание кожи, при котором преобладает более или менее выраженная эритродермия.

Аутосомно-рецессивный врожденный ихтиоза (ARCI) в основном вызывается мутациями в известных генах, связанных с ARCI (*ABCA12*, *ALOX12B*, *ALOXE3*, *СYP4F22*, *NIPAL4*, *TGM1*, *PNPLA1*). Эритема и тяжесть заболевания тесно связаны с экспрессией IL-17 у пациентов с ихтиозом.

При рождении иногда может присутствовать коллодиевая мембрана и через несколько дней изменится в ихтиозиформную эритродермию. В дополнение к эритродермии обычно наблюдается генерализованное, мелкое, белое или серое шелушение. Фенотипическое выражение очень изменчиво и зависит от пораженного гена пациента и окружающей среды. Пациенты с ВИР особенно склонны к сильному зуду и непереносимости тепла. Могут наблюдаться дополнительные осложнения (особенно у пациентов, у которых при рождении была коллодиевая мембрана), такие как эктропион и связанные с ним глазные осложнения (кератит, рубцевание роговицы), эклабиум, ладонно-подошвенная кератодермия, дистрофия ногтей и алопеция. Может наблюдаться задержка развития и низкий рост, а также нарушение слуха из-за накопления чешуек в наружном ухе [13].

Коллодионный ребенок

Термин «коллодийный ребенок» был предложен Халлопо и Вателе [14-15].

Это чрезвычайно редкая дерматологическая чрезвычайная ситуация с предполагаемой частотой от 1 на 50 000 до 1 на 100 000 рождений [16].

Самовосстанавливающийся коллодионный ребенок связан с мутациями гена трансглутаминазы-1 (*TGM1*), и исследователи предположили, что заживление этого ограниченного неонатального состояния обусловлено ферментативной активностью *TGM1*, которая слишком низка в утробе матери, но достаточно высока в более позднем возрасте, чтобы сформировать нормальный эпидермис.

Спонтанное заживление отличает самовосстанавливающегося коллодионного ребенка [17].

Коллодийный ребенок описывается как врожденное состояние, характеризующееся наличием пергаментно- или целлофаноподобной мембраны, охватывающей все тело. Это вторично по отношению к нарушению ороговения. Обычно они рождаются недоношенными и диагностируются только во время рождения. Из-за наличия плотной мембраны у этих детей развивается множество осложнений, таких как эктропион, эклабиум, ограниченные движения конечностей и пальцев из-за псевдоконтрактур, отсутствие бровей, редкие волосы на голове, деформированный нос и уши из-за гипоплазии носовых и ушных хрящей. У детей наблюдается плохое сосание, дистальная ишемия конечностей и отек конечностей [18].

Потеря целостности кожи может привести к гипотермии, повышенной неощутимой потере воды и нарушениям электролитного баланса, кожным инфекциям и сепсису [19].



ДИАГНОСТИКА

Постановка генетического диагноза ихтиоз Арлекина (ИА) обычно не представляет собой затруднений из-за его выраженных симптомов. Пренатальное обнаружение мутаций гена ABCA 12 – критические диагностические критерии. Для идентификации ABCA 12 как гена, вызывающего заболевание, пренатальную проверку ИА с помощью электронной микроскопии образцов биопсии кожи плода. Ультраструктура зернистого слоя эпидермиса пациента с ИА нарушена из-за накопления аномальных ламеллярных гранул [20]

Проведение трехмерной эхографии у беременной может быть использовано для выявления тяжёлых ОРВИ, в том числе ИА, диагностическим признаком при этом будет наличие в амниотической жидкости плотных плавающих частиц («признак снежинки»), что указывает на аномальное отторжение ороговевших кератиноцитов (дисадгезию) [21].

Диагностика врожденной ихтиозиформной эритродермии также основывается на анализе структуры клеток, который показывает лёгкий или умеренный гиперкератоз, нормальный или умеренно утолщённый зернистый клеточный слой, лёгкий акантоз и переменный паракератоз [22].

В связи с отсутствием устойчивой корреляции генотип–фенотип и с генетической гетерогенностью ARCI для точной диагностики требуется идентификация гена, мутация в котором привела к развитию заболевания [23].

Развитие методов пренатальной диагностики в последнее время позволяет проводить ДНК-анализ большинства распространённых форм ARCI с использованием биопсии ворсин хориона и амниоцентеза на ранних сроках беременности с меньшим риском как для матери, так и для ребёнка. Сегодня обычным в процессе диагностики является анализ ДНК на основании мультигенной панели, охватывающей известные гены, связанные с развитием ихтиоза [24].

Если нет возможности выявить уже известные мутации, то с помощью современных ДНК-технологий можно провести частичное секвенирование экзона [25].

Да, как описано выше биопсия кожи может помочь в диагностике врожденного ихтиоза. Однако для диагностики самовосстанавливающегося коллоидного младенца диагностические тесты не проводятся. Это диагноз, который ставится при клиническом наблюдении [26].

ЛЕЧЕНИЕ АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНОГО ВРОЖДЁННОГО ИХТИОЗА

Симптоматическая терапия

В настоящее время терапия ОРВИ направлена на снижение симптомов, улучшение качества жизни пациента без устранения основной причины заболевания, поэтому она не даёт длительного эффекта. Лечение включает применение увлажняющих средств, кератолитиков, ретиноидов, аналогов витамина D, кортикостероидов и ингибиторов кальциневрина [27].

Глицерин, мочевины и пропиленгликоль являются часто используемыми увлажняющими веществами. Вещества можно смешивать с местным кератолитиком для повышения эффективности терапии.

В более тяжелых случаях можно добавлять антикератинизирующие средства, такие как тазаротен и производное витамина D (кальцитриол), однако их следует применять осторожно, чтобы предотвратить системную абсорбцию.

Ретиноиды позволяют улучшить состояние кожи пациентов благодаря своей способности снижать адгезию ороговевших клеток, а следовательно, усиливать их отшелушивание, тормозить пролиферацию эпителия, способствовать нормализации терминальной дифференцировки клеток кожи. Кроме того, ретиноиды взаимодействуют с белками различных сигнальных путей, например с белком-активатором-1 [28].

Этот белок регулирует экспрессию генов, индуцирующих дифференцировку кератиноцитов, таких как TGM1, лорикрин, KRT1 и IVL [29–31].



Часто используемый пероральный ретиноид – изотретиноин (дозировка 1 мг/кг массы тела/день) или ацитретин (0,5 мг/кг массы тела/день) [32].

Глицерин, мочевины и пропиленгликоль являются наиболее часто используемыми увлажняющими ингредиентами и обычно применяются в косметологии для симптоматического лечения ихтиоза [33,34].

Местные противовоспалительные препараты (стероиды, ингибиторы кальциневрина) часто неэффективны и вызывают привыкание [35,36].

Лечение с использованием кожного трансплантата

Наиболее значимой аномалией век при врожденном ихтиозе является рубцовый эктропион. Прогрессирующее рубцевание и аномальное ороговение кожи век приводят к прогрессирующему вывороту обоих век, лагофтальму и обнажению роговицы. Пример успешного применения аутологичной трансплантации описан D. Uthoff с соавт [37] при лечении рубцового эктропиона. Хирургическую коррекцию эктропиона проводили трансплантатами, взятыми с кисти, век, заушной области кожи и паха. После трансплантации клинические проявления ихтиоза на глазах были успешно устранены [38].

Клинический случай

АНАМНЕЗ:

Ребенок М, 2020 года рождения, от беременности, протекавшей со слов мамы без особенностей. Исход предыдущих беременностей: 2015 год- девочка, с массой 3700 здорова, 2016 год- самопроизвольный выкидыш, 2017 год- самопроизвольный выкидыш, 2018 год – мальчик, с массой 3800, умер в возрасте 4 мес в стационаре в Таджикистане, отмечалось поражение кожи, увеличение печени, вскрытие не проводилось, в 2019 году- самопроизвольный выкидыш на сроке 20 недель. Роды 6 срок гестации 38 недель. Предлежание головное, 1 пер- 8 ч 15 мин, 2 пер-15 мин, безводный промежуток 2 ч 45 мин. Воды светлые. С рождением ребенка, у мамы Covid (+). Послед без особенностей. Апгар 9 \ 9 баллов. Масса при рождении 3220 г, длина- 55 см, окр гол-34 см, окр гр-33 см. Раствор менадиона натрия бисульфат 1% в родильном доме введен в дозе 1мг\кг в\м однократно. БЖЖ -М от вируса (из-за матери, Covid +). Гепатит В " не вакцинирован.

ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ:

Состояние ребенка в родильном доме: среднетяжелое, спонтанная двигательная активность удовлетворительная. Очаговой неврологической симптоматики нет.

Кожа розовая, слизистые розовые. Подкожно-жировой слой развит умеренно, симметрично на всем теле. В легких дыхание пуэрильное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Живот мягкий, безболезненный. Диурез достаточный, стул самостоятельный. Максимальная убыль массы на 3 сутки – 3020, выписан на 5 сутки с весом – 3124

С 1.12 (10 сутки жизни) появилась краснота, сыпь мелкопапулезная, корочки на туловище, волосистой части головы, гнойное отделяемое из глаз, температура тела не повышалась, кормления усваивал.

С 4.12.2020 (13 сутки жизни) по 10.12.2020 (19 сутки жизни) лечился в инфекционной больнице с диагнозом: Распространенный кандидоз кожи, атопический дерматит, обследовался на covid (дважды мазки отрицательные)

Переведен в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей в возрасте 19 суток

При поступлении в отделение состояние среднетяжелое. Масса 3540 Чд 44 ЧСС 140

На осмотре в сознании, реагирует адекватно. Спонтанная двигательная активность удовлетворительная. Мышечный тонус физиологический. Кожные покровы ярко- розовые, сухие, пергаментные, с микротрещинами, корочками на волосистой части головы и туловище. В



подмышечных и паховых складках микроэрозии с неровными краями и папулезной сыпью. Слизистые розовые. Носовое дыхание свободное. Веки отечны, гиперемированы, гнойное отделяемое из глаз. Над легкими дыхание пуэрильное, проводится симметрично во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумы не выслушиваются. живот мягкий. Пупочная область эпителизирована. Энтеральное кормление усваивает. Стул желтый, кашицеобразный. Мочеиспускание свободное, безболезненное, моча насыщенно-желтая. Стул окрашен, желтый.

За время наблюдения в ОПНИНД на основании анализа анамнеза и проведенного обследования (эритродермия, сухость кожи, распространенный кандидоз кожи, блефарит, гнойный конъюнктивит с 10 дня жизни, лейкоцитоз с эозинофилией, моноцитоз, отсутствие иммуноглобулина А, к 1 месяцу жизни значительное снижение иммуноглобулина G, повышение иммуноглобулина Е – 30, при норме до 1,5, гипоплазия тимуса, увеличение печени и селезенки, гибель сибса мужского пола в 2019 году в возрасте 4 месяцев (поражение кожи по типу ихтиоза, заболевание печени – со слюа матери)) нельзя исключить ТКИНЮ манифестации болезни Гоше.

В ОРИТНИНД: поступил в возрасте 1 месяца 24 дня жизни, в тяжелом состоянии за счет ОРВИ и основного заболевания. В сознании, реакция на осмотр негативная, раздраженный крик. Глаза открывает. Судорог нет. Кожные покровы бледно-розовые, чистые, сухие, с шелушением, с грязно-серыми корочками признаками вторичного инфицирования. Отеков нет. Дыхание самостоятельное, равномерно проводится во все отделы, хрипов нет, кислородная зависимость минимальная. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Гемодинамика стабильная. Живот вздут, болезненный при пальпации. Гепатоспленомегалия. Из желудка по зонду светлая слизь в небольшом количестве. В динамике на 15.01 нарастание катальных явлений – гиперемия зева, нарастание отека носа, слизистые выделения из носа, температура 38 С0. Консилиумом врачей в составе гематологов, клинического фармаколога, реаниматолога, зам. Гл.врача по лечебной части решено перелить иммуноглобулин 1 г/кг, продолжить АБТ: цефепим, ко-тримаксазол, противогрибковую терапию, выполнить КТ грудной клетки и головного мозга, пробу Кумбса, мочу на бактериурию. По данным КТ грудной клетки и головной мозг без патологии. 16.01 отмечена остановка дыхания, переведен на ИВЛ. ИВЛ проводилась 9 часов 15 минут, затем О2 воронка с потоком 2 л/мин. С 18.01 без О2 терапии. Катаральные явления выраженные. Кормления по 20 мл смесью Пепти-гастро. 18.01 учитывая критическую тромбоцитопению (17x10⁹/л) перелит тромбоконцентрат. На фоне обработки кожи акридерм ГС кожа с улучшением.

На сегодняшний день: состояние стабильное, тяжелое. В сознании, на осмотр реагирует негативно. Судорог нет. Кожные покровы бледно-розовые, сухие, чистые, мелкие сухие корочки на голове, лице. Сохраняются катаральные явления сохраняются, выраженное затруднение носового дыхания, гиперемия зева, подкашливание. Отеков нет. Дыхание самостоятельное, равномерно проводится во все отделы, хрипов нет. Кислородной зависимости нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Живот умеренно подвздут, стул отходит самостоятельно, зеленого цвета. Энтеральное питание смесью Пепти-гастро по 20 мл, усваивает. Моча светлая. Диурез 4,8 мл/кг/час.

Респираторная терапия:

О2 терапия 14.01.21 1805 по 15.01.2021 0900

ИВЛ 16.01.21 0515 по 16.01.2021 1500

С 16.01.21 1500 без респираторной терапии, без О2 терапии.

Результаты исследований:

Обследования:

Rg легких от 14.01.2021: легкие без очаговых и инфильтративных изменений. Усиление легочного рисунка.



УЗИ ОБП 14.01.21: Увеличение селезенки.

НСГ 14.01.21: Расширение межполушарной борозды. Скопление ликвора по конвекситальной поверхности мозга. Расширение ц. Магна.

КТ головного мозга 15.01.21: патологических изменений не определяется.

КТ грудной клетки 15.01.21: патологических изменений органов грудной полости не выявлены.

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА 16.01.2021 7:00

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: ЭХО – патологии не выявлено.

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ И ПОЧЕК 16.01.2021 7:00

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Увеличение селезенки. Диффузные изменения паренхимы почек.

Свободная жидкость в брюшной полости.

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА 18.01.2021

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: ЭХО – патологии не выявлено.

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ И ПОЧЕК 18.01.2021

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Увеличение селезенки. Диффузные изменения паренхимы почек.

Свободная жидкость в брюшной полости.

Осмотр хирурга 18.01.2021: данных за хирургическую патологии органов брюшной полости нет, выпот в брюшной полости.

Доплер сосудов брюшной полости 19.01.21

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Воротная вена, печеночные и селезеночная вены не расширены, кровоток монофазный, скоростные показатели в пределах нормы.

Кровоток в брюшной аорте магистральный. Общие, наружные и внутренние подвздошные артерии – кровоток магистрального типа, достаточный, симметричный. Нижняя полая вена, общие, наружные и внутренние подвздошные вены не расширены, кровоток фазный, данных за тромбоз не выявлено.

ОАМ:

Заключение:

От 15.01: Ураты +++++, кристаллы мочевой кислоты ++, белок 0,15, лейкоциты 9-5-6, бактер.+++

От 19.01: белок 0,3, лейкоциты 0-2, эпителий 0-2-1-4

ОАК:

Заключение:

14.01: снижение эритроцитов (2,59), снижение гемоглобина (78), лейкоцитоз (34,02), тромбоцитопения (102)

15.01: снижение эритроцитов (2,48), снижение гемоглобина (75), лейкоцитоз (22,12), повышение п/я (6), эозинофилов (11), тромбоцитопения (66)

16.01: снижение эритроцитов (2,2), снижение гемоглобина (67), лейкоцитоз (51,37), повышение п/я (5), эозинофилия (8), тромбоцитопения (65)

17.01: эритроцитопения (2,51), снижение гемоглобина (79), лейкоцитоз (22,92), тромбоцитопения (20)

18.01: эритроцитопения (2,51), снижение гемоглобина (80), тромбоцитопения (17)

19.01: эритроцитопения (2,62), снижение гемоглобина (79), лейкоцитоз (24,25), тромбоцитопения (142)

Примечание в КАК от 16.01: лимфоциты атипичной формы.



Биохимия крови:

Заключение:

15.01: повышено СРБ (34,62), снижен общий белок (52,3), снижен креатинин (19,0), повышена мочевины (12,5) и АЛТ (62,8) повышение Ig A (26,2), IgG (1249,01), IgM (254,8), гипернатриемия (172), гипокальциемия (1,14)

18.01: повышено СРБ (8,19), повышение креатинина (11,7), мочевины (10,5), ГГТ (39,5), АЛТ (73,0), повышение Ig A (15,1), IgG (1542, 86), IgM (224,1), гипокальциемия (1,09), повышение ТГЦ (8,75)

R/w экспресс методом от 15.01.2021: отрицательно.

Кал на энтеропатогенные бактерии в работе.

Посев из ротоглотки на флору и чувствительность к а/б от в работе.

Анализ крови методом ПЦР к ДНК CMV от 16.01.2021: отрицательно.

Проба Кумбса от 18.01 в работе

Моча на бактериурию от 18.01 в работе.

Коагулограмма: 15.01: повышение АЧТВ (56,2), снижение протромбина по Квику (57,1), снижение фибриногена (1,0), повышение ТВ (25,5), снижение IX (31,1)

ЭКГ от 15.01.2021: Синусовая тахикардия ЧСС 193 в мин. Электрическая ось сердца отклонена вправо. Нарушение проведения по ПНПГ.

ЭКГ от 18.01.2021: Синусовая тахикардия ЧСС 171 в мин. Электрическая ось сердца отклонена вправо.

Лечение

Препарат	Начало	Отмена	Доза	Частота	Путь
Цефтазидим	14.01	15.01	60 мг/кг/сут	2	в/в
Флуконазол	14.01	15.01	6 мг/кг/сут	1	ч/зонд
Викасол	14.01	17.01	1мг/кг/сут	1	в/м
Этамзилат	14.01	Наст.вр	0,5 мл	4	в/в
СЗП В (III) Rh (+)	14.01	-	54 мл	1	в/в
Цефепим	15.01	наст.вр	150 мг/кг/сут	2	в/в
Ко-тримаксазол	15.01	16.01	5 мг/кг/сут	1	ч/зонд
Флуконазол	15.01	16.01	12 мг/кг/сут	1	ч/зонд
Октагам	15.01	-	1 г/кг/сут	1	в/в
Бисептол	16.01	наст.вр	5 мг/кг/сут	2	в/в
Биннофлуназол	16.01	наст.вр	12 мг/кг/сут	1	в/в
Тромбоцитарная масса	18.01	-	130 мл	1	в/в

Другие препараты: глюкоза 10%, глюкоза 40 %, аминовен 10%, ардуан, фуросемид, электролиты, смолф липид 20%. На кожу получал Акридерм ГК 2 раза в сутки.

Вес: 3946гр.

По тактике:

1. Продолжить АБТ: цефепим 150 мг/кг/сут, бисептол 5 мг/кг/сут.

2. Противогрибковая терапия: флуконазол 12 мг/кг/сут

3. Иммуноглобулин 1 г/кг/сут 1 раз в неделю

4. На пораженные участки кожи волосистой части головы – тонким слоем Бетаметазон + Гентамицин + клотримазол (тридерм, акридерм ГК) или гидрокортизон + натамицин + неомицин (пимафукорт) 2 раза в день, на пораженные участки кожи тонким слоем 2 раза в день – 14 дней. На тело Адвантан 1 раз в день до 14 дней.

5. На 19.01 получает парентеральное питание: белок 1 г/кг/сут, СУГ 5 мг/кг/мин. СПЖ 70 мл/кг/сут



6. Кормления смесью "Пепти-гастро" по 20 мл через зонд через 3 часа.

7. Контроль КАК, СРБ, трансаминаз, электролитов.

Контакта с инфекционными больными в отделение не было.

Переводится с подключичным катетером справа, функционирует.

Переводится по согласованию с зам. гл. врача по лечебной работе.

Инструментальные исследования: УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА 14.01.2021

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Расширение межполушарной борозды. Скопление ликвора по конвекситальной поверхности мозга. Расширение ц. Магна. Не исключается САК.

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ И ОМС 14.01.2021

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Увеличение селезенки.

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА 16.01.2021

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: ЭХО – патологии не выявлено.

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ И ПОЧЕК 16.01.2021

НА МЕСТЕ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Увеличение селезенки. Диффузные изменения паренхимы почек.

Свободная жидкость в брюшной полости.

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА 19.01.2021

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: ЭХО – патологии не выявлено.

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ И ПОЧЕК

16.01.2021

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Увеличение селезенки. Диффузные изменения паренхимы почек.

Свободная жидкость в брюшной полости.

ЭКГ от 18/01/2021

ФИО: М, 2020

RQ=0,10 QT=0,21

Синусовый ритм, тахикардия ЧСС 171 в мин. Электрическая ось сердца отклонена вправо. Протокол дуплексного сканирования брюшной аорты и её висцеральных ветвей

УЗИ аппарат: Philips Affiniti 70 Портативный SonoScape S8 Exp

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Воротная вена, печеночные и селезеночная вены не расширены, кровоток монофазный, скоростные показатели в пределах нормы.

Кровоток в брюшной аорте магистральный. Общие, наружные и внутренние подвздошные артерии – кровоток магистрального типа, достаточный, симметричный. Нижняя полая вена, общие, наружные и внутренние подвздошные вены не расширены, кровоток фазный, данных за тромбоз не выявлено.

Обсуждение: Клинический случай представляет классическую картину врожденного ихтиоза, для определения конкретного типа и формы врожденного ихтиоза необходимо провести генетическое тестирование для определения поломки в геноме. Лечение проводилось только симптоматическое, ребенок выписан на 6 день.

Заключение: Таким образом ребенку поставлен диагноз врожденный ихтиоз на неблагоприятном преморбидном фоне (тяжелый комбинированный иммунодефицит с ретикулярном дисгенезом), что в свою очередь обуславливает тяжесть состояния данного пациента.

Благодаря симптоматическому лечению удалось достичь улучшения состояния кожи.

Можно сделать вывод о том, что ихтиоз продолжает оставаться предметом исследований, так как до сих пор не удалось разработать эффективного лечения и профилактики.



Список литературы:

1. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9128938/#cit0004>.
2. Oji V, Tadini G, Akiyama M, Blanchet Bardon C, Vodemer C, Bourrat E и др. Пересмотренная номенклатура и классификация наследственных ихтиозов: результаты Первой консенсусной конференции по ихтиозу в Сорезе в 2009 г. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 607–641 [DOI] [PubMed] [Google Scholar].
3. <http://www.genereviews.org/> и авторские права (© 1993-2024 University of Washington).
4. https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/23562412/Autosomal_recessive_congenital_ichthyosis_; (© 2000–2024 Unbound Medicine, Inc.)
5. Feingold KR: Внешняя граница: важность липидного метаболизма в коже. *J Lipid Res*. 2009;50 (Suppl):S417–22. 10.1194/jlr.R800039-JLR200 [DOI] [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar].
6. Madison KC: Барьерная функция кожи: «смысл существования» эпидермиса. *J Invest Dermatol*. 2003;121 (2):231–41. 10.1046/j.1523-1747.2003.12359.x [DOI] [PubMed] [Google Scholar].
7. Немеш З., Штайнерт П.М.: Кирпичи и раствор эпидермального барьера. *Exp Mol Med*. 1999;31 (1):5–19. 10.1038/emm.1999.2 [DOI] [PubMed] [Google Scholar].
8. Оджи В., Тадини Г., Акияма М. и др.: Пересмотренная номенклатура и классификация наследственных ихтиозов: результаты Первой согласительной конференции по ихтиозу в Сорезе в 2009 г. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63 (4):607–41. 10.1016/j.jaad.2009.11.020 [DOI] [PubMed] [Google Scholar].
9. <https://www.uptodate.com/contents/overview-and-classification-of-the-inherited-ichthyoses>.
10. Treatment of Harlequin Ichthyosis With Acitretin-Ictiosis arlequin tratada con acitretino C. Arjona-Aguilera,* C. Albarrán-Planelles, D. Jiménez-Gallo Servicio de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, Spain Received 24 January 2015; accepted 1 March 2015.
11. Чжоу, И., Ли, Л., Ван, Л. И др. Пренатальная диагностика редкого варианта ихтиоза арлекина с обзором литературы. *BMC Med Imaging* 21, 56 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12880-021-00586-4>
12. Ихтиоз арлекина: обзор клинических и молекулярных результатов в 45 случаях Шефали Раджплат et al. *Архидерматол.* Июнь 2011 г..
13. <https://www.orpha.net/en/disease/detail/79394>.
14. Халлопо Х., Уотлет Р. Sur une forme atténuée de la dite ichthyose foetale. *Энн Дерматол Сифилигр.* 1884 г.; 3: 149-152.
15. Ван Гайзель Д., Лийнен Р.Л., Моекти СС, Де Лаат ПК, Оранж А.П. Коллодионный ребенок: последующее исследование 17 случаев. *J Eur Acad Дерматол Венереол.* 2002 г.; 16: 472-5.
16. Дайер А.Дж., Спаркер М., Уильям М. Уход за новорожденными с ихтиозом. *Dermatol Ther.* 2013; 26:1- 15.
17. https://journals.lww.com/ijwd/fulltext/2016/12000/acral_self_healing_collodion_baby__a_case_series.6.aspx.
18. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4963732/>.
19. Гуласи С. Врожденный ихтиоз: случай успешного лечения ацитретином. *Iran J Pediatr.* 2016; 26: e2442.
20. Akiyama M., Sakai K., Sato T., et al. Compound heterozygous ABCA12 mutations including a novel nonsense mutation underlie harlequin ichthyosis // *Dermatology.* 2007. Vol. 215, N 2. P. 155–159. Doi: 10.1159/000104269.



21. Zhou X.-J., Lin Y.-J., Chen X.-W., et al. Prenatal diagnosis of harlequin ichthyosis by ultrasonography: a case report // *Ann Transl Med.* 2021. Vol. 9, N 2. P. 183. doi: 10.21037/atm-20-8223.
22. Akiyama M. Severe congenital ichthyosis of the neonate // *Int J Dermatol.* 1998. Vol. 37, N 10. P. 722–728. doi: 10.1046/j.1365-4362.1998.00488.x.
23. Simpson J.K., Martinez-Queipo M., Onoufriadis A., et al. Genotype-phenotype correlation in a large english cohort of patients with autosomal recessive ichthyosis // *Br J Dermatol.* 2020. Vol. 182, N 3. P. 729–737. doi: 10.1111/bjd.18211.
24. Cheng R., Liang J., Li Y., et al. Next-generation sequencing through multi-gene panel testing for diagnosis of hereditary ichthyosis in Chinese // *Clin Genet.* 2020. Vol. 97, N 5. P. 770–778. doi: 10.1111/cge.13704.
25. Fioretti T., Auricchio L., Piccirillo A., et al. Multi-gene next-generation sequencing for molecular diagnosis of autosomal recessive congenital ichthyosis: a genotype-phenotype study of four Italian patients // *Diagnostics (Basel).* 2020. Vol. 10, N 12. P. 995. Doi: 10.3390/diagnostics10120995.
26. <https://obgynkey.com/desquamating-and-hyperkeratotic-disorders-in-the-neonatal-period/>
27. T., He H., Leonard A., et al. The major orphan forms of ichthyosis are characterized by systemic T-cell activation and Th-17/Tc-17/Th-22/Tc-22 polarization in blood // *J Invest Dermatol.* 2018. Vol. 138, N 10. P. 2157–2167. doi: 10.1016/j.jid.2018.03.1523.
28. Bastien J., Rochette-Egly C. Nuclear retinoid receptors and the transcription of retinoid-target genes // *Gene.* 2004. Vol. 328. P. 1–16. Doi: 10.1016/j.gene.2003.12.005.
29. Brown L.J., Geesin J.C., Rothnagel J.A., et al. Retinoic acid suppression of loricrin expression in reconstituted human skin cultured at the liquid-air interface // *J Invest Dermatol.* 1994. Vol. 102, N 6. P. 886–890. doi: 10.1111/1523-1747.ep12382905.
30. Khalil S., Bardawil T., Stephan C., et al. Retinoids: a journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects // *J Dermatolog Treat.* 2017. Vol. 28, N 8. P. 684–696. doi: 10.1080/09546634.2017.1309349.
31. DiGiovanna J.J., Mauro T., Milstone L.M., et al. Systemic retinoids in the management of ichthyoses and related skin types // *Dermatol Ther.* 2013. Vol. 26, N 1. P. 26–38. doi: 10.1111/j.1529-8019.2012.01527.x.
32. Дигиованна Дж. Дж., Мауро Т., Милстоун Л. М., Шмут М., Торо Дж. Р. Системные ретиноиды в лечении ихтиоза и связанных с ним типов кожи. *Dermatol Ther.* 2013;26 (1):26-38.
33. Oji V., Traupe H. Ichthyosis: clinical manifestations and practical treatment options // *Am J Clin Dermatol.* 2009. Vol. 10, N 6. P. 351–364. doi: 10.2165/11311070-000000000-00000
34. Tadani G., Giustini S., Milani M. Efficacy of topical 10% urea-based lotion in patients with ichthyosis vulgaris: a two-center, randomized, controlled, single-blind, right-vs.-left study in comparison with standard glycerol-based emollient cream // *Curr Med Res Opin.* 2011. Vol. 27, N 12. P. 2279–2284. doi: 10.1185/03007995.2011.628381
35. Allen A., Siegfried E., Silverman R., et al. Significant absorption of topical tacrolimus in 3 patients with Netherton syndrome // *Arch Dermatol.* 2001. Vol. 137, N 6. P. 747–750.
36. Halverstam C.P., Vachharajani A., Mallory S.B. Cushing syndrome from percutaneous absorption of 1% hydrocortisone ointment in Netherton syndrome // *Pediatr Dermatol.* 2007. Vol. 24, N 1. P. 42–45. doi: 10.1111/j.1525-1470.2007.00331.x.
37. Uthoff D., Gorney M., Teichmann C. Cicatricial ectropion in ichthyosis: a novel approach to treatment // *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 1994. Vol. 10, N 2. P. 92–95. doi: 10.1097/00002341-199406000-00004.
38. Uthoff D., Gorney M., Teichmann C. Cicatricial ectropion in ichthyosis: a novel approach to treatment // *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 1994. Vol. 10, N 2. P. 92–95. doi: 10.1097/00002341-199406000-00004.

