

НЕОНАТОЛОГИЯ

Дифференциальная диагностика и стратегии лечения ихтиоза в неонатальном периоде

Шокурова Ю. М.^{3,4}, Орлова О. С.^{1,2,3}, Марычева Н. М.^{3,5,6}, Куратова А. А.³, Поленова В. С.³

- 1 Государственное бюджетное Учреждение Здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства Здравоохранения Московской области», (ул. Большая Серпуховская, 62, г. Москва, 115093, Россия)
- 2 Федеральное Государственное Автономное Учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, (Ломоносовский пр-кт, д. 2, стр. 1, 119991, г. Москва, Россия)
- 3 Благотворительный фонд «БЭЛА. Дети-бабочки», (Фурманский переулок, дом 3, г. Москва, 105062, Россия)
- 4 СПб ГБУЗ «Городской кожно-венерологический диспансер», (наб. реки Волковки, д. 3, 192102, г. Санкт-Петербург, Россия)
- 5 Государственное бюджетное Учреждение Здравоохранения «Московский Научно-практический Центр Дерматовенерологии и Косметологии» Департамента Здравоохранения Москвы, (Ленинский проспект д. 17, г. Москва, 119071, Россия)
- 6 Федеральное Государственное бюджетное Учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова» Минздрава России, (ул. Академика Опарина, д. 4, г. Москва, 117997, Россия)

Резюме

Врожденный ихтиоз – группа гетерогенных наследственных кожных заболеваний, для которых характерно генерализованное нарушение кератинизации по типу гиперкератоза, обусловленное аномалиями дифференцировки эпидермиса. Период новорожденности имеет решающее значение для пациентов с ихтиозом из-за риска развития осложнений, сопутствующих заболеваний и летального исхода. Большинство осложнений возникает в результате нарушения барьерной функции кожи. В статье рассматриваются проявления ихтиоза у новорожденных, описываются риски и осложнения, а также предлагаются стратегии наблюдения и лечения пациентов.

Цель работы: Представить современные данные о дифференциальной диагностике и стратегиях лечения новорожденных пациентов с врожденным ихтиозом.

Материалы и методы: Проведен обзор российских и зарубежных источников, посвященных этиологии, диагностике и лечению ихтиоза.

Основные результаты: Дифференциальная диагностика ихтиоза в неонатальном периоде является важной задачей, в связи с чем рассмотрены наиболее жизнеугрожающие подтипы. Самое тяжелое течение с высоким риском летального исхода характерно для ихтиоза Арлекин. Коллодиевый плод сопровождается менее

выраженной симптоматикой, не является окончательным диагнозом и в дальнейшем может приобретать клиническую картину, характерную для ихтиозиформной эритродермии, ламеллярного ихтиоза или врожденного саморазрешающегося ихтиоза. Для синдрома Нетертона свойственно сочетание врожденного ихтиоза со структурными аномалиями волосяного стержня и склонностью к атопии. Эпидермолитический ихтиоз, сопровождающийся образованием пузырей и эрозий на коже, требует дифференциальной диагностики не только с ихтиозами, но и с буллезным эпидермолизом, синдромом ошпаренной стафилококковой кожи и токсическим эпидермальным некролизом. Каждому новорожденному с описанными проявлениями необходима поддержка со стороны мультидисциплинарной команды специалистов и своевременное проведение лечебно-диагностических мероприятий, направленных на предотвращение развития осложнений и ухудшения состояния пациента.

Заключение: Анализ данных мировой литературы и практический опыт наблюдения авторов, свидетельствуют о сложностях дифференциальной диагностики форм ихтиоза в неонатальном периоде. В целях улучшения состояния кожи, профилактики инфекционных осложнений, коррекции электролитных и дыхательных нарушений необходимо начинать симптоматическое лечение до установления окончательного диагноза.

Ключевые слова: ихтиоз у новорожденных; генетические дерматозы; коллодийный плод; ихтиоз Арлекин; врожденная ихтиозиформная эритродермия; эпидермолитический ихтиоз; ихтиоз Нетертона

Для цитирования: Шокурова Ю. М., Орлова О. С., Марычева Н. М., Куратова А. А., Поленова В. С. Дифференциальная диагностика и стратегии лечения ихтиоза в неонатальном периоде. Архив педиатрии и детской хирургии. 2024; 2(2):55–64. doi: 10.31146/2949-4664-apps-2-2-55-64

Информация об авторах / Information about authors

✉ Шокурова Юлия Михайловна, консультант Благотворительного фонда; врач-дерматовенеролог; e-mail: ydyakonova@deti-bela.ru

Орлова Ольга Сергеевна, врач-дерматовенеролог; младший научный сотрудник лаборатории патологии кожи у детей; консультант Благотворительного фонда

Марычева Наталия Михайловна, консультант Благотворительного фонда; врач-дерматовенеролог

Куратова Алёна Александровна, руководитель Благотворительного фонда

✉ Yulia M. Shokurova, dermatovenerologist; consultant of Charitable Foundation; e-mail: ydyakonova@deti-bela.ru; ORCID: 0000-0001-8405-8223, SPIN: 3287-9933
Olga S. Orlova, dermatovenerologist; researcher at Laboratory of Skin Pathology; consultant of Charitable Foundation; ORCID: 0009-0002-6642-5776, SPIN: 3508-6982
Nataliya M. Marycheva, consultant Charitable Foundation; Dermatologist; ORCID: 0000-0001-7755-6358

Alena A. Kuratova, CEO of Charitable Foundation, ORCID: 0009-0001-6562-3140

NEONATOLOGY

Strategies for Differential Diagnosis and Management of Ichthyosis in Newborns

Yu. M. Shokurova^{3,4}, O. S. Orlova^{1,2,3}, N. M. Marycheva^{3,5,6}, A. A. Kuratova³, V. S. Polenova³

- ¹ Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region, (62, Bolshaya Serpukhovskaya st., Moscow, 115093, Russia)
- ² National Medical Research Centre for Children's Health, (2, bldg. 1, Lomonosovsky Prospekt, Moscow, 119991, Russia)
- ³ Charitable Foundation «BELA. Butterfly Children», (3, Furmanny lane, Moscow, 105062, Russia)
- ⁴ City Dermatovenereologic Dispensary, (3, Volkovka River Embankment, 192102, St. Petersburg, Russia)
- ⁵ Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, (17, Leninsky Prospekt, Moscow, 119071, Russia)
- ⁶ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov, (4, Academician Oparina, st, Moscow, 117997, Russia)

Summary

Congenital ichthyosis represents a group of heterogeneous inherited skin diseases characterized by generalized keratinization disorder in the form of hyperkeratosis, caused by abnormalities in epidermal differentiation. The neonatal period is crucial for patients with ichthyosis due to the risk of developing complications, comorbidities, and fatal outcomes. Most complications arise from impaired skin barrier function. This article discusses the manifestations of ichthyosis in newborns, describes risks and complications, and suggests strategies for monitoring and treating patients.

Purpose of the study: to present contemporary data on differential diagnosis and treatment strategies for newborn patients with congenital ichthyosis.

Materials and Methods: review of Russian and international sources dedicated to the etiology, diagnosis, and treatment of ichthyosis was conducted.

Results: Differential diagnosis of ichthyosis in the neonatal period is a crucial task, hence the most life-threatening subtypes are considered. The most severe progression with a high risk of fatal outcomes is characteristic of Harlequin ichthyosis. Collodion baby presents with less

pronounced symptoms, is not a final diagnosis, and may later develop clinical manifestations typical of ichthyosiform erythroderma, lamellar ichthyosis, or self-resolving congenital ichthyosis. Netherton syndrome is characterized by a combination of congenital ichthyosis with structural abnormalities of the hair shaft and a propensity for atopy. Epidermolytic ichthyosis, accompanied by the formation of blisters and erosions on the skin, requires differential diagnosis not only with other forms of ichthyosis but also with bullous epidermolysis, staphylococcal scalded skin syndrome, and toxic epidermal necrolysis. Every newborn with described manifestations requires support from a multidisciplinary team of specialists and timely therapeutic and diagnostic measures aimed at preventing the development of complications and deterioration of the patient's condition. **Conclusion:** An analysis of global literature data and the practical experience of the authors indicate the complexities of differential diagnosis of ichthyosis forms in the neonatal period. To improve skin condition, prevent infectious complications, and correct electrolyte and respiratory disturbances, symptomatic treatment should begin before a definitive diagnosis is established.

Keywords: ichthyosis in newborns; genetic dermatoses; collodion baby; Harlequin ichthyosis; congenital ichthyosiform erythroderma; epidermolytic ichthyosis; Netherton's ichthyosis

For citation: Shokurova Yu. M., Orlova O. S., Marycheva N. M., Kuratova A. A., Polenova V. S. Strategies for Differential Diagnosis and Management of Ichthyosis in Newborns. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2024; 2(2):55–64. doi: 10.31146/2949-4664-apps-2-2-55-64

Введение

Врожденный ихтиоз – генетическое заболевание из группы генодерматозов, при котором нарушается процесс ороговения кожи. В результате дефектов генов, отвечающих за синтез белков (кератинов, коннексинов, филлагрина, лорикрина) и трансглутаминазы 1 (фермент для синтеза филлагрина и лорикрина), изменяются функциональные способности клеток эпидермиса. Это вызывает наруше-

ние барьерной функции кожи и снижает ее способность всасывать воду. Заболевание характеризуется сухостью кожи, ее обильным шелушением и гиперкератозом. Фенотипическое проявление этих нарушений можно наблюдать только на коже (несиндромальный ихтиоз) или в сочетании с поражением других органов (синдромальный ихтиоз) [1].

Информация об авторах / Information about authors

Поленова Виктория Сергеевна, к.м.н., президент Международной ассоциации руководителей и участников сферы управления, организации здравоохранения и фармакологии

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Victoria S. Polenova, Ph.D, head of scientific projects department; ORCID: 0000-0001-5618-7490

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest

Рисунок 1.
Коллодиевый плод (фото подопечного БФ «БЭЛА. Дети-бабочки») **Figure 1.**
Collodion baby (photo of the ward of the Charitable Foundation "BELA. Butterfly Children")



Распространенность врожденного ихтиоза также отличительна своей вариабельностью и зависит от типа заболевания. Вульгарный ихтиоз является наиболее распространенным фенотипом врожденного ихтиоза (частота 1:300 общей популяции), реже обнаруживается рецессивный χ -сцепленный ихтиоз (частота 1:3000 мужчин в общей популяции), еще реже – аутосомно-рецессивный врожденный ихтиоз (включая ихтиоз Арлекин, частота 1:100 000 общей популяции) и кератинопатический ихтиоз (включая эпидермолитический ихтиоз, частота 1:300 000 общей популяции). Распространенность синдромальных типов врожденного ихтиоза составляет в среднем 1:100 000 общей популяции, встречаются и редкие типы, например, частота синдрома Нетертона оценивается как 1:200 000 общей популяции [2, 3].

Как правило, клинические проявления врожденного ихтиоза заметны уже при рождении, или вскоре после него, и обычно сохраняются на протяжении всей жизни. В зависимости от основного генотипа интенсивность заболевания варьируется от легкой до тяжелой, в последнем случае заметно снижается качество жизни пациентов [1].

Особое внимание по определению стратегии лечения, тактики ведения и ухода за пациентом в период новорожденности, уделяется следующим формам врожденного ихтиоза [4]:

- коллодийный плод;
- ихтиоз Арлекин;
- врожденная ихтиозиформная эритродермия;
- эпидермолитический ихтиоз;
- синдром Нетертона.

Дифференциальная диагностика наиболее частых форм врожденного ихтиоза представлена в табл. 1.

1. Коллодийный плод или коллодиевая мембрана – это описательный термин для временного состояния у новорожденных, без указания на конкретный диагноз или расстройство. Коллодиевая мембрана представляет собой блестящую, плотную, похожую на плотный целлофан, пленку (рис. 1). Наличие коллодиевой мембраны вокруг глаз и рта из-за ее поверхностного натяжения часто приводит к эктропиону (вывороту век) и эклабиуму (выворот губ). Коллодиевая мембрана регрессирует в течение 3–4 недель. В 10% случаях коллодиевая мембрана отслаивается, не оставляя никаких признаков ихтиоза, и называется саморазрешающимся коллодиевым плодом или саморазрешающимся врожденным ихтиозом [5, 6, 7].

Коллодиевый плод чаще является проявлением ламеллярного ихтиоза или врожденной ихтиозиформной эритродермии. Другие заболевания, которые могут

Таблица 1.
Дифференциальная диагностика ихтиоза в периоде новорожденности **Table 1.**
Strategies for differential diagnosis of ichthyosis in newborns

	Коллодиевый плод	Ихтиоз Арлекин	Врожденная ихтиозиформная эритродермия	Эпидермолитический ихтиоз	Синдром Нетертона	
Первые симптомы при рождении	+	+	+	+	-/+	The first symptoms at birth
Коллодиевая мембрана	+	-	+/-	-	-	The collodion membrane
Плотный роговой слой на поверхности кожи	-	+	-	-	-	Hyperkeratosis
Эктропион	+/-	+	-/+	-	-	Ectropion
Эклабиум	+/-	+	-/+	-	-	Eclabium
Эритродермия	+/-	+	+	-/+	-/+	Erythroderma
Образование пузырей и эрозий	-	-	-	+	-	Blisters and erosions
Влагалищный трихорексис («бамбуковые» волосы)	-	-	-	-	+/-	Trichorrhexis invaginata
	Collodion baby	Harlequin ichthyosis	Congenital ichthyosiform erythroderma	Epidermolytic ichthyosis	Netherton syndrome	

Рисунки 2, 3, 4 и 5

Динамическое наблюдение плода Арлекин (фото подопечного БФ «БЭЛА. Дети-бабочки»)

Figures 2–5

Dynamic monitoring of Harlequin ichthyosis (photo of the ward of the Charitable Foundation “BELA. Butterfly Children”)



проявляться в виде коллодиевого плода, включают триходистрофию, болезнь накопления нейтральных липидов и синдром Шегрена-Ларсона [1, 6].

В процессе наблюдения за коллодиевой мембраной можно клинически предположить заключительный диагноз: для ламеллярного ихтиоза характерен ксероз, темные грубые чешуйки кожи, гиперкератоз; для врожденной ихтиозиформной эритродермии характерно наличие эритемы кожи и на ее фоне тонкие светлые чешуйки; кольцевидное шелушение характерно для синдрома Нетертона; образование корок вокруг ротовой полости, шелушение, нарушение общего самочувствия и образование пузырей характерно для синдрома обожженной стафилококковой кожи [8, 9].

2. Плод Арлекина – чрезвычайно редкий тип врожденного ихтиоза, который может сочетаться с врожденными патологиями развития иных органов. Дети часто рождаются недоношенными и при рождении заключены в массивные блестящие пластинки рогового слоя, пересеченные глубокими красными трещинами, что является входными воротами для инфекции. У младенцев наблюдается эктропион, эклабиум, недоразвитые уши и нос, кисти и стопы отечные и часто покрыты плотной мембраной, напоминающей варежку, брови и ресницы отсутствуют (рис. 2–5) [10]. Самые высокие показатели летального исхода были зарегистрированы в первые три месяца после рождения из-за дыхательной недостаточности или сепсиса (75% случаев). В случае переживания

раннего неонатального периода средний возраст жизни пациентов составил от 10 месяцев до 25 лет [11, 12]. После отслойки плотного рогового слоя развивается пожизненная тяжелая ихтиозиформная эритродермия, на волосистой части головы часты проявления рубцовой алопеции, брови и ресницы могут отсутствовать [4].

3. Врожденная ихтиозиформная эритродермия, проявления которой также отмечаются при рождении. Ребёнок покрыт тонкой коллодиевой мембраной. После отторжения мембраны обнажается эритематозная кожа с генерализованным шелушением в виде тонких белых чешуек на туловище, и с более крупными, плотно прикреплёнными и темноокрашенными чешуйками на конечностях и в кожных складках (рис. 6). В отличие от коллодийного плода, при классической врожденной ихтиозиформной эритродермии эктропион, эклабиум и алопеция выражены слабо или отсутствуют. В неонатальном периоде наиболее часто развиваются такие осложнения, как бактериальные инфекции, аспирационная пневмония, гипотермия, электролитные нарушения и острая почечная недостаточность. В старшем возрасте отмечается дистрофия ногтей, иногда проявления рубцовой алопеции, гипогидроз, гипоплазия носовых и слуховых хрящей, ладонно-подошвенный гиперкератоз, низкая прибавка веса и роста [5, 7, 9].

4. Эпидермолитический ихтиоз, также известный как буллезная ихтиозиформная эритродермия, переименован после реклассификации ихтиоза в 2009 году [13] – это

Рисунок 6

Врожденная ихтиозиформная эритродермия (фото подопечного БФ «БЭЛА. Дети-бабочки»)

Figure 6

Congenital ichthyosiform erythroderma (photo of the ward of the Charitable Foundation "BELA. Butterfly Children")

**Рисунки 7 и 8**

Эпидермолитический ихтиоз (фото подопечного БФ «БЭЛА. Дети-бабочки»)

Figures 7, 8

Epidermolytic ichthyosis (photo of the ward of the Charitable Foundation "BELA. Butterfly Children")



заболевание чаще с аутосомно-доминантным типом наследования, которое сопровождается образованием пузырей и эрозий на фоне участков гиперкератоза (рис. 7 и 8). В неонатальном периоде отмечается наличие обширных поверхностных эрозий с обрывками эпидермиса по краям (рис. 9), а также высокий риск

Рисунок 9

Эрозии при эпидермолитическом ихтиозе (фото подопечного БФ «БЭЛА. Дети-бабочки»)

Figure 9

Erosions in the patient with epidermolytic ichthyosis (photo of the ward of the Charitable Foundation "BELA. Butterfly Children")



развития электролитных нарушений и бактериальных осложнений, которые могут привести к летальному исходу. Симптом Никольского положительный, так как нарушение ороговения сопровождается дискератозом [1]. В периоде новорожденности необходимо проводить дифференциальную диагностику с буллезным эпидермолизом, синдромом стафилококковой обожженной кожи и токсическим эпидермальным некролизом [4, 14]. С возрастом эритема разрешается, образование пузырей и эрозий происходит реже, преимущественно в теплое время года, отмечается наличие участков гиперкератоза в области крупных суставов, а также гиперкератоз ладоней и подошв [1, 6, 15].

- Синдром Нетертона – это редкое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, сопровождается проявлениями при рождении или вскоре после него, характеризуется эритродермией (рис. 10), линейным огибающим ихтиозом, аномалиями волосяного стержня (влагалищный трихорексис, узелковый трихорексис / трихози́зис, скрученные волосы), склонностью к атопическим заболеваниям и нарушениями иммунной регуляции (повышение иммуноглобулина E и эозинофилов, дефицит В-клеток и селективных антител) [4, 16, 17]. Для линейного огибающего ихтиоза характерны серпигинозные и полициклические эритематозные бляшки с двойным ободком шелушения. На волосистой части головы проявления по типу себорейного дерматита (рис. 11) сочетаются с характерными изменениями волосяного стержня – волосы короткие, ломкие, сухие. Брови и ресницы часто отсутствуют. Если у пациента неполная клиническая картина, то диагноз установить сложнее. Дифференциальную диагностику необходимо проводить с врожденной ихтиозиформной эритродермией, псориатической эритродермией, ламеллярным ихтиозом, иммунодефицитными состояниями (синдром Вискотта-Олдрича, синдром гипериммуноглобулинемии E), атопическим и себорейным дерматитом [17, 18].

Период новорожденности имеет решающее значение для пациентов с врожденным ихтиозом из-за риска развития осложнений и летального исхода. Большинство осложнений возникает в результате нарушения барьерной

Рисунок 10

Поражение кожи при синдроме Нетертона (фото подопечного БФ «БЭЛА. Дети-бабочки»)

Figure 10

Skin lesions in Netherton syndrome (photo of the ward of the Charitable Foundation "BELA. Butterfly Children")



функции кожи. К частым осложнениям врожденного ихтиоза в неонатальном периоде можно отнести нарушения терморегуляции и электролитного баланса, дыхательную недостаточность, поражения органов зрения (особенно при наличии эктропиона) и органов слуха (вследствие закупорки наружного слухового прохода роговыми массами) [7, 9, 14].

1. Трансэпидермальные потери. Большинство осложнений при ихтиозе связаны с трансэпидермальной потерей жидкости и нарушением барьерной функции кожи. В поддержании водного баланса принимают участие многочисленные структуры, которые регулируют скорость трансэпидермальной потери воды и осуществляют поступление воды из дермы в эпидермис. Например, корнеоциты, содержащие кератин, отвечают за способность рогового слоя удерживать воду. Межклеточный матрикс принимает участие в барьере проницаемости, который препятствует потере влаги. Вследствие трансэпидермальной потери жидкости и нарушений электролитного баланса, возникает клиническая картина дефицитных состояний, связанных с потерей ионов натрия, хлора, магния и других веществ. Тяжелые, своевременные не купированные нарушения водно-электролитного баланса, могут приводить к отеку головного мозга, нарушениям сердечного ритма, судорогам и шоку. Стратегия диагностики и лечения – контроль уровня электролитов, гидратации и поддержания оптимальной влажности в кувезе новорожденного (70–80% влажности), использование увлажняющих средств от 3-х до 8 раз в сутки для предотвращения трансэпидермальной потери жидкости [4, 14, 16].

2. Нарушения теплообмена. Из-за повышенной трансэпидермальной потери жидкости для новорожденных детей характерен перегрев, в то время как дети старшего возраста подвержены гипертермии за счет закупорки потовых желез роговыми массами. Гипотермия в неонатальном периоде может приводить к кровоизлияниям в головной мозг. Для коррекции нарушения теплообмена

Рисунок 11

Волосистая часть головы ребёнка с синдромом Нетертона (фото подопечного БФ «БЭЛА. Дети-бабочки»)

Figure 11

Lesions of the scalp in Netherton's syndrome (photo of the ward of the Charitable Foundation "BELA. Butterfly Children")



необходимо поддерживать оптимальный температурный режим и уровень влажности в кувезе (32–34 градуса Цельсия) [4, 7, 19].

3. Дыхательная недостаточность при ихтиозе возникает из-за нарушения продукции сурфактанта и аспирации новорожденным околоплодных вод, в которых может содержаться ороговевший эпителий, что может приводить к закупорке альвеол и присоединению вторичной инфекции. При ихтиозе Арлекина, когда на коже имеется выраженный гиперкератотический панцирь, возникает ограничение движения грудной клетки. Закупорка верхних дыхательных путей и носовых ходов ороговевшим эпителием препятствует непрерывному потоку воздуха, поступающему в легкие [4, 5, 7, 12].

4. Нутритивная недостаточность, возникающая вследствие повышенного обмена веществ, усиленной трансэпидермальной потери жидкости, ускоренного теплообмена и метаболического стресса достаточно часто встречается в неонатальном периоде у пациентов с врожденным ихтиозом [4, 7]. Зачастую недостаточность питания при врожденном ихтиозе носит многофакторный характер и усугубляется наличием очагов вторичной инфекции, что дополнительно повышает потребность младенца в калориях. При этом сужение челюстей и эклабиум, которые чаще встречаются при синдроме Арлекина, препятствуют нормальному оральному питанию. В этом случае кормление осуществляется через назогастральный или орофарингеальный зонд. Как только состояние периоральной области и физиологические рефлексы (сосательные и глотательные) будут восстановлены, грудное вскармливание может быть возобновлено для получения необходимых питательных веществ и укрепления связи между ребенком и матерью [20–23].

5. Офтальмологические осложнения. При развитии эктропиона, который встречается при коллодиевом плоде и синдроме Арлекина, младенцы подвергаются более высокому риску развития косоглазия, конъюнктивита

и кератита. Стратегии коррекции включают нанесение офтальмологической мази на основе 5% декспантенола или увлажняющего гидрофильного крема на край век, в крайне тяжелых случаях – хирургическое вмешательство (аутотрансплантации из искусственной кожи чело- века и из кожи задней аурикулярной области) [4, 5, 20, 24].

6. **Оториноларингологические осложнения.** Интенсивное шелушение способствует скоплению в наружном слуховом проходе чешуек и блокирует его, влияя на слух. Пациенты испытывают боль в ухе, зуд и снижение

слуха в дальнейшей перспективе (кондуктивная тугоухость) [4, 21, 24].

7. **Хирургические осложнения.** При коллодиевом плоде и синдроме Арлекин нередко происходит образование стягивающих полос из мембраны вокруг пальцев и конечностей, при выраженном сужении происходит пережатие питающих сосудов, приводящее к развитию некроза и как следствие, гангрены. Своевременное хирургическое вмешательство и устранение стягивающих полос препятствует ее развитию [4, 19, 25, 26].

Стратегии лечения пациентов с ихтиозом в неонатальном периоде

Сопровождением и лечением новорожденных пациентов с тяжелыми формами ихтиоза должна заниматься мультидисциплинарная команда врачей, которая помимо неонатолога и дерматолога, включает в себя офтальмолога для контроля состояния роговицы и хирургической коррекции эктропиона (при необходимости), оториноларинголога для удаления роговых масс из слухового прохода и оценки аудиологического скрининга, диетолога для коррекции суточного калоража при ускоренном энергетическом обмене, хирурга для оперативного лечения ишемии в дистальных участках конечностей вследствие развития стягивающих полос [1, 5, 14, 19, 20].

Клинические проявления ихтиоза в неонатальном периоде отличаются от проявлений в более старшем возрасте. Это связано с изменениями факторов окружающего микроклимата при переходе из внутриутробной среды к внешней среде. Лечение начинают сразу после рождения ребенка с подозрением на ихтиоз еще до установления окончательного диагноза. При выборе метода и тактики лечения опираются на клинические проявления заболевания, состояние пациента, данные лабораторных и инструментальных методов обследования и анамнез [10, 25, 27].

Действия медицинского персонала сразу после рождения ребёнка включают в себя:

1. Санацию воздухоносных путей. Носовые ходы могут быть закупорены гиперкератотическими массами, что является дополнительным фактором риска для возникновения дыхательной недостаточности [7, 20].
2. Обработку глаз с использованием антибактериальных глазных капель (например, 20% раствора сульфацила натрия) для предотвращения вторичной инфекции, особенно при наличии эктропиона [4, 7, 16].
3. Создание благоприятных условий и микроклимата. Рекомендуется исключить обтирание хлопковым одеялом, для сведения к минимуму риска травматизации кожи. В палату интенсивной терапии новорожденный транспортируется в одеяле из алюминиевой фольги, предварительно завернутый в хлопчатобумажную пеленку. Новорожденный помещается в кувез с влажностью 70–80% (при влажности более 80% возможен рост плесневых грибов) и оптимальным температурным режимом 32–34 градуса Цельсия [4, 5, 16, 20, 24].
4. Обеспечивается внутривенный доступ путем катетеризации пупочной вены [1, 4, 5, 16].

5. Проводится регулярный контроль уровня электролитов – ежедневно на 1-й неделе жизни, далее – в зависимости от тяжести состояния пациента. При неосложненном течении после первого месяца жизни рекомендуется повторное определение уровня электролитов еженедельно [5, 11, 17, 21, 28].

6. Проводится непрерывная пульсоксиметрия. Для контроля сатурации кислорода в периферической крови и профилактики повреждения кожного покрова пульсоксиметр желательно накладывать на неадгезивную сетчатую контактную накладку, преимущественно на основе силикона [5, 10, 20, 29].

7. **Нутритивная поддержка.** При наличии у новорожденного эклабиума питание осуществляется через oro- или назогастральный зонд, который перед постановкой необходимо смазать вазелиновым маслом. Новорожденные с тяжелыми формами ихтиоза нуждаются в повышенном потреблении белка, в среднем это 2г/кг/сут [14, 16, 20, 23, 30, 31].

8. **Местное лечение.** После стабилизации состояния новорожденного начинают местное и /или системное лечение ихтиоза.

Местная терапия включает в себя гигиенические процедуры, использование увлажняющих средств и, при некоторых формах ихтиоза, влажное обертывание. Основные цели местной терапии – увлажнение кожи, щадящее отшелушивание и предотвращение образования новых чешуек [1, 14, 16, 17, 19].

8.1. Гигиенические процедуры

При тяжелых формах врожденного ихтиоза, таких как эпидермолитический ихтиоз рекомендовано чередование ванн с растворами антисептиков на водной основе и эмолентами. Ванны можно принимать если нет признаков вторичного инфицирования кожи и подъема температуры тела. При врожденной ихтиозиформной эритродермии и синдроме Нетертона такие ванны будут способствовать снижению дискомфорта и зуда вследствие эритродермии [3, 4, 5, 14, 30]. При ихтиозе Арлекина, коллодийном плоде рекомендованы ежедневные ванны с эмолентами и гидрофильными маслами для поддержания уровня гидратации и отторжения роговых масс [9, 10]. Купание в щелочной морской воде (рН 8,1), пищевой соде или экстракте овса в течение 30–60 минут не реже одного раза в неделю может облегчить удаление

чешуек и гиперкератоза. Ванны с октенидином 0,1% профилактируют присоединение вторичной инфекции [7, 24].

Механический кератолиз с помощью мягких губок и мочалок из микрофибры возможен в более старшем возрасте и не рекомендован в период новорожденности [4, 20, 21].

8.2. Поддержание водного баланса кожи

Эмоленты обладают очень важными свойствами – поддерживают защитную функцию кожи и снижают риск трансэпидермальной потери жидкости. Выбор мазевой основы зависит от состояния кожи, например, чем сильнее выражена эритродермия, тем более легкой текстурой должна обладать местная терапия. В первые дни жизни, которые новорожденный проводит в кувезе, лучше выбирать эмоленты по типу гидрофильного крема, далее можно выбирать эмоленты с более насыщенной текстурой. Кратность нанесения эмолентов от 3 до 8 раз в день [4, 14, 18, 24].

Рекомендовано избегать кератолитических средств на основе мочевины, салициловой и молочной кислоты в связи с риском системной абсорбции. Добавление к местной терапии этих средств возможно лишь со второго года жизни и начинается с использования препаратов с низкими концентрациями мочевины (7–10%) и салициловой кислоты (2–2,5%) [19, 20, 27, 32].

При наличии признаков вторичной инфекции, кожа обрабатывается антисептиками на водной основе, далее наносится увлажняющее средство и только после него, через 10–15 минут, можно использовать местные антибактериальные или противогрибковые препараты [4, 7].

8.3. Использование высокотехнологичных медицинских изделий при эпидермолитическом ихтиозе

Для предотвращения риска травматизации кожи и ускорения процессов репарации используются перевязочные средства на неадгезивной основе [33]:

1. Сетчатые повязки
 - контактные накладки, преимущественно на основе силикона.
2. Губчатые повязки
 - контактные накладки, преимущественно на основе силикона.
3. Бинты
 - немарлевые, дышащие бинты из вискозы с добавлением эластана;
 - трубчатые бинты для фиксации.
4. Салфетки из нетканного материала.
5. Пластыри с силиконовой основой.

При необходимости использования пластыря для фиксации зонда, центрального венозного или мочевого катетера следует остановить свой выбор на пластыре с силиконовой основой. В случае если использование таких пластырей невозможно, то при снятии или замене пластыря на клейкой основе необходимо использовать вазелиновое масло [7, 16, 20].

Неадгезивные перевязочные средства легко накладываются и снимаются с кожи, способствуют

быстрому заживлению раневых поверхностей, создают дополнительную защиту от вторичной инфекции и не травмируют кожу при снятии [5, 20, 33].

9. Системная терапия

Включает в себя применение:

1. ретиноидов;
2. антисептических препаратов (при присоединении вторичной инфекции);
3. НПВС и наркотических анальгетиков (при выраженном болевом синдроме).

9.1. Применение системных ретиноидов при тяжелых формах ихтиоза, преимущественно при ихтиозе Арлекина, является достаточно эффективным методом терапии, с помощью которого можно быстрее добиться регресса рогового панциря и /или коллодиевой пленки, а также эктропиона, однако, в меньшей степени системные ретиноиды влияют на течение эритродермии [10, 34]. При тяжелом течении заболевания необходим продолжительный непрерывный прием данной группы препаратов, при котором могут отмечаться такие побочные эффекты, как остеотоксичность (преждевременное закрытие эпифизов, гиперостоз скелета, внекостная кальцификация) и гепатотоксичность, а также тератогенный эффект, что очень важно учитывать при назначении ретиноидов пациентам детородного возраста [32, 34].

Использование низких доз системных ретиноидов позволяет достичь наиболее приемлемого соотношения риск-польза. Назначаются в дозировке 0,25–1 мг/кг/сут, при этом дозировка корректируется для подбора минимальной эффективной дозы для пациента. Ретиноиды для местного применения имеют меньший риск побочных эффектов и поэтому их следует рассматривать для использования при более легком течении заболевания и /или когда риски системной терапии перевешивают преимущества [1, 32, 34, 35, 36].

При назначении ретиноидов требуется контроль показателей крови (общего анализа крови, печеночных ферментов, сывороточных липидов, мочевины, креатинина и электролитов) каждые 2 недели в течение первых 2-х месяцев приема. Начиная с третьего месяца контроль проводится ежемесячно [32, 34, 36].

9.2. Системные антибактериальные и антимикотические средства назначаются при наличии очагов вторичной инфекции с учетом данных результатов посевов отделяемого, выявленных возбудителей и их чувствительности к лекарственным средствам. В профилактических целях препараты назначаются только при ихтиозе Арлекина [4, 12, 21, 25].

Новорожденные с тяжелыми формами врожденного ихтиоза имеют высокий риск септических осложнений, при этом основной причиной грибкового сепсиса являются грибы рода *Candida* [19, 29, 37], а бактериального – *Pseudomonas aeruginosa*, что может быть связано с нарушением врожденного иммунитета и специфичной внутрибольничной микрофлорой [38, 39]. Стоит отметить, что исследования о пользе антибактериальной или антимикотической профилактики у пациентов

с врожденными ихтиозами ограничены, при этом имеются описанные случаи летального исхода вследствие псевдомонадного сепсиса, несмотря на применение антибактериальных препаратов широкого спектра действия [26].

9.3. Нестероидные противовоспалительные средства и наркотические анальгетики назначаются при тяжелых формах врожденного ихтиоза, если имеет место выраженный болевой синдром, который определяют по шкале боли для новорожденных и детей первого года жизни (шкала боли N-PASS). Шкала боли включает в себя оценку плача, дыхания, выражения лица ребенка, состояния возбуждения и напряженность верхних и нижних конечностей [40, 41]. Седации подлежат дети с количеством баллов >3, или на усмотрение курирующего врача, в зависимости от клинических проявлений у конкретного пациента [4, 5, 27, 40].

Заключение

Врожденный ихтиоз – это редкое генетическое заболевание, значительно влияющее на качество жизни и возникновение медико-социальных проблем на протяжении всей последующей жизни у пациента и его семьи. Наиболее серьезные проблемы возникают в периоде новорожденности. Медицинским сопровождением новорожденного с ихтиозом должна заниматься мультидисциплинарная команда специалистов. Своевременная стратегия использования местной и системной симптоматической терапии может снизить риск

Глюкокортикостероидные средства (ГКС) для улучшения состояния кожного покрова не рекомендовано использовать у новорожденных пациентов с ихтиозом без дополнительных показаний к их применению: при синдроме недоношенности и ихтиозе или при тяжелой гипернатриемической дегидратации [7, 10, 42]. ГКС нарушают нормальную функцию клеток эпидермиса, что приводит ко многим кожным проявлениям [43]. Этот эффект частично опосредован высокой экспрессией глюкокортикоидных рецепторов, обнаруженных на базальных кератиноцитах, и подавлением фактора роста кератиноцитов, который важен для заживления ран. При врожденных ихтиозах воздействие супрафизиологических глюкокортикоидов, вероятно, приводит к дальнейшему ингибированию уже нарушенной функции кератиноцитов, что усугубляет кожные проявления врожденного ихтиоза [43, 44, 45].

летального исхода, уменьшить вероятность развития осложнений, способствует улучшению качества жизни пациента. Лечение необходимо начинать в ранний неонатальный период, учитывая данные клинической картины заболевания, результаты лабораторных и инструментальных методов обследования. В настоящее время активно разрабатываются методы патогенетического и таргетного лечения ихтиоза, генная и клеточная терапия, расширяются возможности применения биологических препаратов.

Литература | References

- Lilly E., Bunick C.G. Congenital Ichthyosis: A Practical Clinical Guide on Current Treatments and Future Perspectives. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023 Sep 11;16:2473–2479. doi: 10.2147/CCID.S388608.
- Melnichenko O.O., Zhukova O.V., Novozhilova O.L., Korsunskaya I.M. On epidemiology of congenital ichthyosis in Moscow. *Medical alphabet*. 2021;(18):59–62. (In Russ.) doi: 10.33667/2078–5631–2021–18–59–62.
Мельниченко О.О., Жукова О.В., Новожилова О.Л., Корсунская И.М. К вопросу об эпидемиологии врожденного ихтиоза в Москве. *Медицинский алфавит*. 2021;(18):59–62. doi: 10.33667/2078–5631–2021–18–59–62.
- Jaffar H., Shakir Z., Kumar G., Ali I.F. Ichthyosis vulgaris: An updated review. *Skin Health Dis*. 2022 Nov 25;3(1): e187. doi: 10.1002/ski2.187.
- Craiglow B.G. Ichthyosis in the newborn. *Semin Perinatol*. 2013 Feb;37(1):26–31. doi: 10.1053/j.semperi.2012.11.001.
- Ivich J.M. Ichthyosis in the Neonatal Setting. *Adv Neonatal Care*. 2015;(15):253–60. doi: 10.1097/ANC.000000000000106.
- Murashkin N.N., Avetisyan K.O., Ivanov R.A., Makarova S.G. Congenital Ichthyosis: Clinical and Genetic Characteristics of the Disease. *Current Pediatrics* 2022;(5):362–377. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v21i5.2459.
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: 10.15690/vsp.v21i5.2459.
- Dyer J.A., Spraker M., Williams M. Care of the newborn with ichthyosis. *Dermatol Ther*. 2013;(26):1–15. doi: 10.1111/j.1529–8019.2012.01555.x.
- Harting M., Brunetti-Pierri N., Chan C.S., Kirby J., Dishop M.K., Richard G. et al. Self-healing collodion membrane and mild non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma due to 2 novel mutations in the ALOX12B gene. *Arch Dermatol*. 2008;(144):351–6. doi: 10.1001/archderm.144.3.351.
- Zdraveska N., Kostovski A., Sofijanov A., Jancevska S., Damevska K. Collodion phenotype remains a challenge for neonatologists: A rare case of self-healing collodion baby. *Clin Case Rep*. 2022;10(7): e6158. doi: 10.1002/ccr3.6158.
- Tsilivika M., Kavvadas D., Karachrysafti S., Sioga A., Papamitsou T. Management of Harlequin Ichthyosis: A Brief Review of the Recent Literature. *Children (Basel)*. 2022;(9):893. doi: 10.3390/children9060893.
- Jilumudi U.B. Harlequin ichthyosis: A medico legal case report & review of literature with peculiar findings in autopsy. *J Forensic Leg Med*. 2012;19(6):352–354. doi: 10.1016/j.jflm.2012.02.019.
- Olmos Jiménez M.J., González Fernández A., Valverde-Molina J., Díez Lorenzo M.P. Harlequin ichthyosis. *An Pediatr (Barc)*. 2014;(80):263. doi: 10.1016/j.anpedi.2013.06.019.
- Oji V., Tadini G., Akiyama M., Blanchet Bardon C., Bodemer C., Bourrat E. 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):607–641. doi: 10.1016/j.jaad.2009.11.020.
- Avril M., Riley C. Management of Epidermolytic Ichthyosis in the Newborn. *Neonatal Netw* 2016;(35):19–28. doi: 10.1891/0730–0832.35.1.19.
- Peter Rout D., Nair A., Gupta A., Kumar P. Epidermolytic hyperkeratosis: clinical update. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019;(12):333–344. doi: 10.2147/CCID.S166849.

16. Orlovskaya I.V., Ryumina I.I., Perepyolkina A.E. Congenital ichthyosis. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr.* 2009;54(6):22–5. (in Russ.) Орловская И.В., Рюмина И.И., Перепелкина А.Е. Врожденный икhtiоз. *Рос вестн перинатол и педиат.* 2009; 54(6): 22–25.
17. Barbati F., Giovannini M., Oranges T., Lodi L. Netherton Syndrome in Children: Management and Future Perspectives. *Front Pediatr.* 2021;(9):645259. doi: 10.3389/fped.2021.645259.
18. Van Smeden J., Al-Khakany H., Wang Y. Skin barrier lipid enzyme activity in Netherton patients is associated with protease activity and ceramide abnormalities. *J Lipid Res.* 2020;61(6):859–869. doi: 10.1194/jlr.RA120000639.
19. Dias J.V., Cardoso K., Prado S.N., Cavaco H. Congenital ichthyosis: a multidisciplinary approach in a neonatal care unit. *BMJ Case Rep.* 2023;16(2): e250077. doi:10.1136/bcr-2022–250077.
20. Moraes E.L.L., Freire M.H.S., Rocha F., Secco I.L., Costa T., Afonso R.Q. Nursing care for a newborn with Lamellar Ichthyosis: a case study in a neonatal unit. Assistência de enfermagem ao recém-nascido com Ictiose Lamelar: um estudo de caso em unidade neonatal. *Rev Esc Enferm USP.* 2019;53: e03519. doi: 10.1590/S1980-220X2018031603519.
21. Heap J., Judge M., Padmakumar B. Harlequin ichthyosis from birth to 12 years. *BMJ Case Rep.* 2020 Aug 26;13(8): e235225. doi: 10.1136/bcr-2020–235225.
22. Fowler A.J., Moskowitz D.G., Wong A., Cohen S.P., Williams M.L., Heyman M.B. Nutritional status and gastrointestinal structure and function in children with ichthyosis and growth failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;38(2):164–169. doi: 10.1097/00005176-200402000-00012.
23. Rodríguez-Manchón S., Pedrón-Giner C., Cañedo-Villarroya E., Muñoz-Codoco R.A., Hernández-Martín Á. Malnutrition in children with ichthyosis: Recommendations for monitoring from a multidisciplinary clinic experience. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(1):144–151. doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.064.
24. Abeni D., Rotunno R., Diociaiuti A. et al. The Burden of Autosomal Recessive Congenital Ichthyoses on Patients and their Families: An Italian Multicentre Study. *Acta Derm Venereol.* 2021;101(6): adv00477. doi: 10.2340/00015555-3822.
25. Diaz L.Z., Browning J.C., Smidt A.C., Rizzo W.B., Levy M.L. Complications of ichthyosis beyond the skin. *Dermatol Ther.* 2013;26(1):39–45. doi: 10.1111/j.1529-8019.2012.01517.x.
26. Gunes T., Akcakus M., Kurtoglu S., Cetin N., Karakukcu M. Harlequin baby with ecthyma gangrenosum. *Pediatr Dermatol.* 2003;20(6):529–530. doi: 10.1111/j.1525-1470.2003.20616.x.
27. 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: 10.1007/s40257-017-0313-x.
28. Di Nora A., Consentino M.C., Messina G., Timpanaro T., Smilari P., Pavone P. Severe Hypernatremia as Presentation of Netherton Syndrome. *Glob Med Genet.* 2023 Nov 22;10(4):335–338. doi: 10.1055/s-0043-1776983.
29. Murgu A.M., Crişcov I.G., Fotea S. et al. Particularities of the management and the treatment in a rare sepsis with *Candida tropicalis* of a Collodion baby: Case report. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(51): e9387. doi: 10.1097/MD.00000000000009387.
30. Bellon N., Hadj-Rabia S., Moulin F. et al. The challenging management of a series of 43 infants with Netherton syndrome: unexpected complications and novel mutations. *Br J Dermatol.* 2021;184(3):532–537. doi: 10.1111/bjd.19265.
31. Ripmeester P., Dunn S. Against all odds: breastfeeding a baby with harlequin ichthyosis. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2002;31(5):521–525. doi: 10.1111/j.1552-6909.2002.tb00076.x.
32. Nassif P.W., Nakandakari S., Fogagnolo L., Contin L.A., Alves C.J. Epidermolytic hyperkeratosis: a follow-up of 23 years of use of systemic retinoids. *An Bras Dermatol.* 2011;86(4 Suppl 1): S72-S75. doi: 10.1590/s0365-05962011000700018.
33. Murashkin N.N., Epishev R.V., Materikin A.I., Ambarchian E.T., Opryatin L.A., Ivanov R.A. Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences". *Current Pediatrics.* 2020;19(6):420–431. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v19i6.2143.
- Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т., Опрятин Л.А., Иванов Р.А. Современные перьевязочные средства в лечении заболеваний кожи. Вопросы современной педиатрии. 2020;19(6):420–431. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2143.
34. Zaenglein A.L., Levy M.L., Stefanko N.S. et al. Consensus recommendations for the use of retinoids in ichthyosis and other disorders of cornification in children and adolescents. *Pediatr Dermatol.* 2021;38(1):164–180. doi: 10.1111/pde.14408.
35. Ogawa M., Akiyama M. Successful topical adapalene treatment for the facial lesions of an adolescent case of epidermolytic ichthyosis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(3): e103-e105. doi: 10.1016/j.jaad.2014.04.010.
36. Singh M., Kaur M., Kaur R., Singh S. Severe ectropion in lamellar ichthyosis managed medically with oral acitretin. *Pediatr Dermatol.* 2018;35(2): e117-e120. doi: 10.1111/pde.13410.
37. Haase R., Kreft B., Foell J., Kekulé A.S., Merkel N. Successful treatment of *Candida albicans* septicemia in a preterm infant with severe congenital ichthyosis (Harlequin baby). *Pediatr Dermatol.* 2009;26(5):575–578. doi: 10.1111/j.1525-1470.2009.00989.x.
38. Erol S., Zenciroglu A., Dilli D. et al. Evaluation of nosocomial blood stream infections caused by *Pseudomonas* species in newborns. *Clin Lab.* 2014;60(4):615–620. doi: 10.7754/clin.lab.2013.130325.
39. Jefferies J.M.C., Cooper T., Yam T., Clarke S.C. *Pseudomonas aeruginosa* outbreaks in the neonatal intensive care unit—a systematic review of risk factors and environmental sources. *J Med Microbiol.* 2012;61(Pt 8):1052–1061. doi: 10.1099/jmm.0.044818-0.
40. Andreev A.V., Kharlamova N.V., Mezhinskiy S.S., Shylova N.A., Karpova A.L., Mostovoy A.V., Pesenkina A.A. Clinical assessment of pain in newborns. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr.* 2020; 65(4): 5–15. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-5-15.
- Андреев А.В., Харламова Н.В., Межинский С.С., Шилова Н.А., Карпова А.Л., Мостовой А.В., Песенкина А.А. Проблемы клинической оценки боли у новорожденных детей. *Рос вестн перинатол и педиатр.* 2020; 65(4): 5–15. doi: 10.21508/1027-40652020-65-4-5-15.
41. Troitskaya K.S., Golyaeva M.N., Orlova O.S. The problem of pain and its assessment in children with epidermolysis bullosa. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery.* 2023;1(2):76–82. (In Russ.) doi: 10.31146/2949-4664-apps-2-2-76-82.
- Троицкая К.С., Голяева М.Н., Орлова О.С. Проблема боли и ее оценки у детей с буллезным эпидермолизом. *Архив педиатрии и детской хирургии.* 2023;1(2):76–82. doi: 10.31146/2949-4664-apps-2-2-76-82.
42. Stoll C., Alembik Y., Tchomakov D. et al. Severe hypernatremic dehydration in an infant with Netherton syndrome. *Genet Couns.* 2001;12(3):237–243.
43. Slominski A.T., Manna P.R., Tuckey R.C. Cutaneous glucocorticosteroidogenesis: securing local homeostasis and the skin integrity. *Exp Dermatol.* 2014;23(6):369–374. doi: 10.1111/exd.12376.
44. Stratakis C.A. Skin manifestations of Cushing's syndrome. *Rev Endocr Metab Disord.* 2016;17(3):283–286. doi: 10.1007/s11154-016-9399-3.
45. Chedid M., Hoyle J.R., Csaky K.G., Rubin J.S. Glucocorticoids inhibit keratinocyte growth factor production in primary dermal fibroblasts. *Endocrinology.* 1996;137(6):2232–2237. doi: 10.1210/endo.137.6.8641170.

