

## **Врождённый ихтиоз у детей. Часть 1.**

Белорусский государственный медицинский университет

Врождённый ихтиоз относится к наследственным дерматозам, основным признаком которых является нарушение процессов ороговения. Относительно высокая частота данной патологии в общей структуре дерматологической заболеваемости, его персистирующее течение, системный характер поражений, трудности в лечении и низкая эффективность последнего позволяют считать проблему врождённого ихтиоза одной из сложных и актуальных во врачебной практике в целом и педиатрии в частности.

Ключевые слова: врождённый ихтиоз, простой ихтиоз, ихтиоз, сцепленный с X-хромосомой, ламеллярный ихтиоз, ихтиозиформная эритродермия, ихтиоз плода, гиперкератоз, кератодермия, экслабион, эктропион.

Ихтиозы (син.: ихтиозиформные дерматозы, диффузная кератома, сауриаз) – гетерогенная группа наследственных заболеваний кожи, характеризующихся нарушениями процессов ороговения. Название происходит от греческого «ichthys» - «рыба», что в какой-то мере указывает на сходство кожи больных, покрытой чешуйчатыми роговыми наслоениями, с чешуёй рыб [6].

Первые описания поражения кожи, характерные для ихтиоза, встречаются ещё в IV – III тысячелетии до н.э. в Китае и во II – I тысячелетии до н.э. в Египте. Роберт Виллан впервые дал самое точное описание ихтиоза в англоязычной литературе в 1808 г. [25]. Термин «заболевание кожи в виде рыбьей чешуи» был предложен лондонским дерматологом W. Wilson в 1842 г. [35]. Современные дерматологи связывают заболевание с наследственной патологией, неправильным развитием зародышевого листка (эктодермы) [15]. Во всех случаях страдают процессы терминальной клеточной дифференцировки и ороговения эпидермиса, что

обусловлено мутациями или нарушениями экспрессии генов, кодирующих различные типы кератина [19], а также других маркеров дифференцировки: структурные протеины клеточной оболочки (лорикрин, инволюкрин), промежуточный филамент-ассоциированный протеин профилаггрин, ферменты, участвующие в кератинизации – трансглутаминаза. В пределах одного гена может быть несколько точек мутаций. Не исключена возможность вовлечения разноименных генов, что объясняет широкий спектр клинических проявлений при ВИ [3, 12, 15, 19, 22].

Выделены следующие клинические признаки, объединяющие все формы ВИ: проявление с рождения или в первые месяцы жизни; хроническое течение с небольшими обострениями в осенне-весенний период; универсальность или симметричность поражения; развитие гиперкератотических наслоений на эритематозном фоне; снижение потоотделения.

Единая общепринятая классификация ВИ отсутствует. С.С. Кряжева и соавт. [14] выделяют следующие клинические формы ихтиоза с учётом генетического фактора:

1. Наследственные формы: а) аутосомно-доминантный (вульгарный, простой); б) аутосомно-рецессивный (ламеллярный; ихтиоз плода; линейный огибающий ихтиоз Комеля; иглистый ихтиоз Ламберта); в) X-сцепленный рецессивный.

2. Наследственные синдромы, включающие ихтиоз: а) Нетертона; б) Рефсума; в) Руда; г) Шегрена-Ларссона; д) Юнга-Вогеля; е) Попова.

3. Ихтиозиформные приобретенные состояния: а) симптоматический (гиповитаминоз А, болезни крови, злокачественные новообразования и др.); б) сенильный ихтиоз; в) дисковидный ихтиоз.

Согласно другой классификации [16], в зависимости от вида чешуек выделяют следующие формы ВИ: ихтиоз простой (чешуйки мелкие, поражена вся кожа), ихтиоз блестящий (чешуйки располагаются в виде мозаики, серовато-прозрачные), ихтиоз змеевидный (чешуйки крупные, серовато-коричневые).

И.В. Шуцкий [20] различает, в соответствии с тяжестью клинической картины, три варианта течения ВИ: 1) тяжёлая форма (ребёнок рождается недоношенным и в

течение первых дней погибает); 2) средней тяжести (доброкачественная, т.е. совместимая с жизнью); 3) поздняя форма (первые проявления со 2-3 месяцев жизни, реже – 2-5 лет).

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), ВИ относится к классу «Врождённые аномалии, деформации и хромосомные нарушения», рубрике «Другие врождённые аномалии [пороки развития]», имеет код Q80 и включает в себя: Q80.0 «Ихтиоз простой»; Q80.1 «Ихтиоз, связанный с X-хромосомой [X-сцепленный ихтиоз]»; Q80.2 «Пластинчатый [ламеллярный] ихтиоз»; Q80.3 «Врождённая буллёзная ихтиозиформная эритродермия»; Q80.4 «Ихтиоз плода [«плод-Арлекин»]»; Q80.8 «Другой врождённый ихтиоз»; Q80.9 «Врождённый ихтиоз неуточнённый».

Ихтиоз простой (син.: обыкновенный ихтиоз, вульгарный ихтиоз, ксеродермия, *ichthyosis vulgaris*). Наиболее распространённая форма наследственных болезней ороговения. Частота, по различным данным, колеблется от 1:250 до 1:5000 населения. Поскольку симптомы заболевания улучшаются с возрастом, истинная его частота, вероятно, выше. Вульгарный ихтиоз встречается во всём мире, его распространённость зависит от географической зоны [2]. Наследование вульгарного ихтиоза аутосомно-доминантное, возможно, с полной пенетрантностью [3, 19, 30]. Следует заметить, что, по мнению некоторых авторов [5, 8], наследование носит полудоминантный характер (неполное доминирование), т.е. гетерозиготы или не имеют видимых проявлений, или имеют очень «мягкую» форму ихтиоза. Гомозиготы и компаунд-гетерозиготы, кроме выраженных фенотипических проявлений ВИ, обладают гистологически определяемым дефектом [5]. Наиболее вероятная локализация аномального гена - 1q21, MIM 135940 [5, 27].

Заболевание проявляется на первом году жизни в возрасте от 3 до 12 месяцев [1]. Клинически отмечаются выраженная сухость кожи, а также муковидное, отрубевидное или мелкопластинчатое шелушение, наиболее выраженное на разгибательных поверхностях конечностей, особенно на ногах [18]. При этом зона подгузников обычно не вовлекается. Лицо, как правило, не поражается, чаще всего из-за высокой здесь секреции сальных желез. Исключение составляют дети, у

которых повышенное ороговение может затрагивать кожу щёк, лба [9, 14] (рис. 1). Отсутствие поражения на сгибательных складках (например, шеи, подмышечной области, локтевых и подколенных впадин) объясняется относительно высокой температурой и влажностью на этих участках [2]. На ладонях и подошвах усилен кожный рисунок, наблюдается повышенная складчатость кожи, изредка – кератодермия. К 20-25 годам пластинчатое шелушение значительно уменьшается или исчезает полностью, однако сохраняются изменения ладоней и подошв [9].



Рисунок 1 – Внешний вид кисти при вульгарном ихтиозе

Для вульгарного ихтиоза характерен фолликулярный гиперкератоз. При пальпации очагов поражения определяется симптом «тёрки». После удаления роговой пробки в устье волосяного фолликула находят скрученный волос. Фолликулярный кератоз наиболее выражен в юношеском возрасте. К 30-40 годам у многих больных роговые пробки начинают выпадать, оставляя точечную атрофию [10, 13, 15, 16, 30, 32]. Фолликулярный кератоз может быть единственным признаком у членов семей с вульгарным ихтиозом [2].

У ряда больных наблюдается формирование на поверхности кожи толстых и плотных роговых щитков, отделённых друг от друга глубокими бороздками, напоминающих кожу змеи или ящерицы (*ichthyosis serpentina*), или даже конических выступов (*ichthyosis hystrux*, иглистый ихтиоз Ламберта) [14].

Больные вульгарным ихтиозом склонны к аллергическим заболеваниям. Так, частота сочетания обычного ихтиоза с атопическим дерматитом колеблется от 30,0

до 50,0% [12, 15, 19, 21]. Могут присутствовать проявления бронхиальной астмы, аллергического ринита, крапивницы, экземы, сенной лихорадки. Атопические состояния обнаруживаются у многих членов семей с симптомами вульгарного ихтиоза и без них [2].

У большинства больных вульгарным ихтиозом нередко диагностируется патология желудочно-кишечного тракта (гастрит, колит, дискинезия желчных путей) [9, 15, 16]. Описаны случаи сочетания данной формы ихтиоза с гепатоспленомегалией [23].

В основе простого ихтиоза лежит нарушение экспрессии профилагрина - основного белка кератогиалиновых гранул, ответственного за агрегацию кератиновых филаментов [27]. Имеющийся генетический дефект ведёт к увеличению проницаемости эпидермиса и трансэпидермальным потерям воды, обуславливая повышенную сухость и шелушение кожи.

При гистологическом исследовании кожи выявляются ретенционный гиперкератоз с образованием роговых пробок в устьях волосяных фолликулов, истончение или отсутствие зернистого слоя эпидермиса, уменьшение величины кератогиалиновых гранул [4, 13, 15, 19]. Мальпигиевый слой обычно не изменён, но сосочковая сеть уменьшена [2]. Однако зарубежные авторы не считают данные признаки достоверными диагностическими критериями [25]. Гиперкератоз распространяется и на эпителиальные фолликулы волос, образуя в их устьях большие кератотические пробки, что клинически выражается в фолликулярном гиперкератозе. Шиповатый слой истончён, количество эпидермоцитов снижено, в базальном слое увеличено количество меланина. В литературе имеются данные о наличии выраженного меж- и внутриклеточного отёка в базальном и шиповатом слоях при вульгарном ихтиозе [9].

При электронно-микроскопическом исследовании кератогиалиновые гранулы в единичных зернистых эпителиоцитах выглядят мелкими, незрелыми, локализуясь у краёв пучков филаментов [31, 33]. Примечательно, что при электронной микроскопии патологически ороговевающей слизистой носоглотки у больных вульгарным ихтиозом в сочетании с аллергическим ринитом

обнаруживается сходный дефект – аномалии кератогиалинового синтеза из-за нарушения продукции филаггрина [6, 19, 34]. Отмечено также, что выраженность клинических проявлений прямо коррелирует с отсутствием или истончением зернистого слоя и количеством гранул кератогиалина [26].

X-сцепленный ихтиоз (син.: ихтиоз, сцепленный с полом; чернеющий ихтиоз). Данной формой ихтиоза болеют только мальчики, однако сообщалось о нескольких случаях заболевания гетерозиготных девочек. Частота оценивается как 1:2 000 – 1:6 000 среди мальчиков без вариаций в зависимости от расы или географического положения [2]. Тип наследования рецессивный, сцепленный с X-хромосомой (Хр. 22.32) [27]. Проявления заболевания могут быть врожденными или дебютировать в первые месяцы жизни (чаще на второй – шестой неделе). Характеризуется формированием на коже крупных чешуек тёмно-коричневого цвета, напоминающих грязь (рис. 2). Чешуйки плотно прилегают к коже, муковидное шелушение нехарактерно. Поражение кожи, как правило, более обширное, чем при простом ихтиозе, однако не затрагивается кожа ладоней (по типу перчаток), подошв (по типу носков) и лица, отсутствует фолликулярный гиперкератоз [9].



Рисунок 2 – Поражение кожи задней поверхности шеи при X-сцепленном ихтиозе

Помутнение роговицы в форме цветка в задней строме может обнаружиться как у больных мужчин, так и у женщин-носителей (26,6%, по данным V. Ingordo et al. [28]). Крипторхизм диагностируется у 20,0% пациентов [2, 14].

Сравнительно с обыкновенным ихтиозом, данная форма протекает

неблагоприятнее и состояние кожи с возрастом не улучшается. Подобно другим формам ихтиоза, ухудшение состояния кожи происходит в холодное время года [14].

В основе заболевания лежит генетически обусловленная недостаточность стеролсульфатазы (STS), ведущая к упрочению связей между клетками эпидермиса и задержке отторжения роговых чешуек. Примерно у 90,0% пациентов с X-рецессивным ихтиозом имеет место полная или частичная делеция гена STS (Хр22.32). Рождение больного ребёнка обычно сопровождается слабостью родовой деятельности вследствие недостаточности плацентарной STS [2]. Реакция на внутривенное введение окситоцина практически отсутствует.

При гистологическом исследовании кожи определяются гиперкератоз, небольшой акантоз. Зернистый слой эпидермиса не изменён. Явления воспаления в дерме отсутствуют [9]. В целом, гистологические изменения едва заметны. Биопсии ихтиозной кожи со слабым шелушением могут иметь нормальную гистологическую картину.

Ультраструктурно кератогиалиновые гранулы увеличены в размере и количестве. Нормального вида кератиноциты связаны десмосомными дисками по всему пути в роговой слой, где безъядерные клетки имеют повышенное число меланосом. Последнее обстоятельство объясняет тёмную окраску шелушения при X-рецессивном ихтиозе [2].

Пластинчатый [ламеллярный] ихтиоз (син.: ихтиозиформная сухая эритродермия, пластинчатая эксфолиация новорождённых, коллодийная кожа новорождённых, «сальный ихтиоз», универсальная себорея новорождённого, *ichthyosis lamellaris*). Проявления заболевания врождённые. Тип наследования - аутосомно-рецессивный (гены ABCA12 (2q34), *ichthyin* (5q33), TGM1 (14q11), ALOXE3-ALOX12B (17p13), 19p12-q12, 19p13) [27]. Популяционная частота оценивается как менее 1:300 000. Кожа новорождённого обычно покрыта ригидной тонкой плёнкой, напоминающей коллодий (это состояние известно как «коллодийный плод») (рис. 3). Со временем плёнка превращается в крупные грубые чешуйки, которые покрывают всё тело, и в таком «панцире» тело остаётся «замурованным» в течение всей жизни. Чешуйки полигональные, от светлого до

тёмно-серого или коричневого цвета, толстые, плотные, «блюдцеобразные» (плотно прикреплённые в центре и приподнятые с краёв), образующие рисунок, похожий на мозаику или черепицу. На ладонях и подошвах формируются кератодермия и глубокие болезненные трещины. На пальцах рук могут появляться перетяжки, приводящие к истончению концевых фаланг или к их отторжению. Достаточно характерно наличие выворотов век (эктропион) и губ (экслабион). Для взрослых характерен монголоидный разрез глаз вследствие стягивания кожи на височных областях [17]. Ушные раковины деформированы, прижаты к голове [9]. У больных резко нарушено потоотделение из-за закупоривания протоков мерокриновых желез вследствие гиперкератоза, поэтому они плохо переносят физические нагрузки и жаркую погоду, которые приводят к гиперпирексии. Чрезмерные потери воды из-за трещин в коже приводят к быстрому обезвоживанию организма. Глубокие трещины способствуют также присоединению бактериальных инфекций, вплоть до развития септических состояний [14].



Рисунок 3 – «Коллодийный плод»

Вышеназванные множественные дефекты генов влекут недостаточность трансглутаминазы-1 (участвует в образовании ороговевшей клеточной оболочки) кератиноцитов и пролиферативный гиперкератоз (ускоренное продвижение кератиноцитов от базального слоя к поверхности кожи) [27].

При гистологическом исследовании выявляются гиперплазия базального слоя эпидермиса, акантоз, нерезко выраженный гранулёз и гиперкератоз. Зернистый слой эпидермиса не изменён или слегка утолщён и отделён от рогового слоя выраженной трансформирующей зоной, а чешуйки содержат повышенные уровни триглицеридов



и жирных кислот [9].

Врожденная буллезная ихтиозиформная эритродермия (син.: врождённая буллезная ихтиозиформная эритродермия Брока, эпидермолитический ихтиоз, ихтиоз буллезный, *ichthyosis epidermolytica*). Заболевание может быть врождённым или проявляется вскоре после рождения. Частота 1:100 000. Тип наследования - аутосомно-доминантный (гены 12q13, 17q21-q22) [27].



Рисунок 4 – Кисти при эпидермолитическом ихтиозе

Данная форма ВИ характеризуется возникновением на коже пузырей (рис.4). С рождения у ребёнка отмечается состояние влажной эритродермии. Отмечается положительный симптом Никольского (симптом отслойки эпидермиса). Пузыри вскрываются с образованием эрозий, которые заживают, не оставляя следов. Со временем развивается ороговение кожи, вплоть до бородавчатых наслоений в кожных складках. Чешуйки тёмные, плотно прикреплены к коже и образуют рисунок, похожий на вельвет. Высыпания сопровождаются неприятным зловонным запахом (фетор), который связан с вторичным бактериальным инфицированием. Поражение кожи обычно обширное. Повторное образование пузырей на ороговевшей коже, а также сдвигание роговых наслоений ведут к тому, что кожа в этих участках приобретает относительно нормальный вид [6]. Слизистые не поражены. Потоотделение не нарушено [9].

Эпидермолитический ихтиоз может протекать в тяжёлой форме со смертельным исходом. При данной форме ВИ, вследствие яркой гиперемии, кожа имеет вид

обваренной. Нет пузырей в прямом смысле, происходит лишь отторжение эпидермиса. Через несколько дней наступает смерть [14].

В настоящее время различают также эпидермолитический ихтиоз с поражением кожи ладоней и подошв и без поражения кожи ладоней и подошв (ладонно-подошвенный и безладонно-подошвенный типы соответственно) [24].

В основе заболевания лежит нарушение химизма кератина, связанного с дефектными генами (Keratins K1 – 12, K10 или K2e) 12-й и 17-й хромосом [27]. Дефект на этом уровне ослабляет структурную стабильность кератиноцитов, способствуя лёгкому образованию пузырей, гиперпролиферации и гиперкератозу [2].

При гистологическом исследовании отмечается наличие в зернистом слое эпидермиса гигантских гранул кератогиалина и вакуолизации. Наблюдаются гиперкератоз, акантоз, гранулёз, дистрофические изменения шиповатых клеток. Пузыри формируются за счёт лизиса клеток эпидермиса под роговым слоем. В местах поражения гистологически в слое шиповатых клеток наблюдается беспорядочное расположение эпителиальных клеток со стёртостью или отсутствием границ между клетками эпидермиса, среди которых обнаруживаются дискератотические тельца. В подобных участках эпидермиса, где шиповатые клетки находятся дистрофически изменёнными и лишены связи между собой, конгломерат шиповатых клеток подвергается «отторжению» в массивный роговой слой. Поэтому ороговение при этой форме заболевания заканчивается образованием в участках поражения не чешуек, а крошкоподобных эпидермальных масс и их отпадением при трении одеждой и движениях. В дерме имеется неспецифическое воспаление [9].

При электронной микроскопии выявляются большие зоны перинуклеарного цитоплазматического ретикулума, масса рибосом и митохондрий в клетках зернистого и в верхней части шиповатого слоёв, утолщение тонофиламентов, вертикальная ориентация эпидермоцитов в роговом слое, дефекты кератинизации [7].

"Ихтиоз плода ["плод-Арлекин"]". Развивается в эмбриональном периоде (на 4-5 мес. беременности). Тип наследования – аутосомно-рецессивный. При данном заболевании существуют мутации (предположительно локус 2q34) [27], не совместимые с жизнью (новорождённые погибают в первые дни и недели жизни).

Больные рождаются обычно недоношенными. Весь кожный покров новорождённого напоминает панцирь и инфильтрирован (рис. 5). Вскоре после рождения панциреподобная кожа растрескивается с образованием крупнопластинчатых чешуек коричневого и серого цвета. Роговые щитки серо-черного цвета, до 1 см толщиной, гладкие или зазубренные, разделенные глубокими трещинами. Характерна диффузная кератодермия ладоней и подошв. Волосы на голове редкие или отсутствуют. Рот раскрыт из-за сильного ороговения кожи вокруг, в углах рта глубокие трещины. Губы утолщены, а слизистая оболочка вывернута и гипертрофирована. Резко выражен эктропион, нос и ушные раковины деформированы. Иммуитет снижен, поэтому с первых дней жизни у таких новорождённых наблюдаются пневмония, гнойные отиты, абсцессы подкожной клетчатки. При исследовании тканей головного мозга на вскрытии выявляют незрелость и уменьшение количества нервных клеток. В различных участках коры головного мозга находят многочисленные двуядерные клетки, неправильное распределение клеток Пуркинье [9, 14]. Гистологические исследования выявляют в эпидермисе диффузный мощный гиперкератоз, отсутствие или наличие одного ряда клеток зернистого слоя [9].



Рисунок 5 – «Плод-Арлекин»

Таким образом, ВИ является гетерогенным по своим формам генетическим заболеванием, которое даже при самом лёгком течении оказывает определённые негативные последствия на организм человека, а в тяжёлых случаях приводит к инвалидности и летальным исходам. Учитывая относительно высокую частоту

данной патологии в общей структуре дерматологической заболеваемости, можно говорить о необходимости повышения диагностической настороженности в отношении врождённого ихтиоза.

#### Литература

1. Адашкевич, В. П. Клинические формы и методы лечения ихтиозиформных дерматозов / В. П. Адашкевич // Медицинские новости. Минск: ЮПОКОМ, 2005. № 12. С. 4–8.
2. Адашкевич, В. П. Системные ретиноиды в дерматологии: справочное пособие / В. П. Адашкевич. Минск: Светоч, 2005. 111 с.
3. Акимов, В. Г. Патология кожи / В. Г. Акимов [и др.]; под общ. ред. В. Н. Мордовцева, Г. М. Цветковой. М.: Медицина, 1993. 336 с.
4. Александрова, А. К. Вульгарный ихтиоз: современный взгляд на проблему / А. К. Александрова, В. А. Смольяникова, Г. И. Суколин // Вестн. дерматол. и венерол. 2007. № 2. С. 13–17.
5. Делеция 2282del4 в гене филаггрина в популяции жителей Новосибирска и у больных вульгарным ихтиозом / В. Н. Максимова [и др.] // Мед. генетика. 2007. Т. 6, № 8(62). С. 21–23.
6. Дерматология: учеб. пособие: в 2 ч. / В.Г. Панкратов [и др.]; под ред. В. Г. Панкратова. Минск: БГМУ, 2008. Ч. 2: Неинфекционная дерматология. 220 с.
7. Захарова, Е. К. Врождённые ихтиозиформные эритродермии: некоторые аспекты этиологии и патогенеза / Е. К. Захарова, А. М. Вавилов, В. Н. Мордовцев // Архив патологии. Курск, 1999. Вып. 2. С. 53–59.
8. Иванова, Е. Сухая кожа: причины и лечение / Е. Иванова // Косметика и медицина. 2007. № 5. С. 54–63.
9. Клиника, диагностика и лечение больных с генерализованными кератозами (ихтиозы, ихтиозиформные кератозами): метод. рекомендации / В. Т. Куклин [и др.]. Казань, 1992. 17 с.
10. Корсунская, И. М. Топикрем в уходе за детьми с нарушением кератинизации кожи / И. М. Корсунская, О. Б. Тамразова // Росс. вестник перинат. и педиатрии.

2006. Т. 51, № 2. С. 55–57.

11. Мордовцев, В. Н. Лечение больных наследственными заболеваниями кожи и псориазом: пособие по фармакотерапии для врачей / В. Н. Мордовцев, Н. И. Рассказов. Астрахань: Астраханская мед. академия, 1996. 165 с.

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

13. Патология кожи: в 2 т. / редкол.: В. Н. Мордовцев, Г. М. Цветкова. М.: Медицина, 1993. Т. 2.

14. Потоцкий, И. И. Ихтиоз / И. И. Потоцкий. Киев: Здоровья, 1981. 91 с.

15. Скрипкин, Ю. К. Кожные и венерические болезни: рук. для врачей. / Ю. К. Скрипкин, В. Н. Мордовцева. М.: Медицина, 1999. Т. 2. 880 с.

16. Суворова, К. Н. Генетически обусловленная патология кожи / К. Н. Суворова, А. А. Антоньев, В. А. Гребенников. Ростов н/Д: Изд-во Ростовского университета, 1990. 478 с.

17. Суворова, К. Н. Наследственные ихтиозы (клиника, диагностика и лечение): учеб. пособие / К. Н. Суворова, И. Е. Юдина. М.: ЦОЛИУВ, 1988. 40 с.

18. Третьяков, Г. П. Наследственные дерматозы у детей: учеб.-метод. пособие / Г. П. Третьяков; под ред. Ф. А. Зверьковой. Л.: ЛПМИ, 1982. 79 с.

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

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

21. Baden, H. P. Ichthyosiform dermatoses / *Dermatology in General Medicine* // Eds T. B. Fitzpatrick [et al.]. New York: McGraw-Hill, 1993. 499 p.

22. Christiano, A. M. Frontiers in keratodermas: pushing the envelope / A. M. Christiano // *TIG*. 1997. Vol. 13, issue 6. P. 227–232.

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

24. Epidermolitic hyperkeratosis: generalized form in children from parents with

systematized linear form / V. Nazzaro [et al.]. *Br O Dermatol*, 1990. P. 417–422.

25. Fitzpatrick, T. B. *Dermatology in General Medicine* / T. B. Fitzpatrick [et al.]. New York: McGraw-Hill, 1993. 499 p.

26. Fleckman, P. Management of the ichthyosis / P. Fleckman // *Skin Ther Let*. 2003. Vol. 8. P. 3–7.

27. Foundation for Ichthyosis and Related Skin Types [Electronic resource] / Jean Pickford. Mode of access: <http://www.scalyskin.org/index.cfm>. Date of access: 25.10.2010.

28. Frequency of X-linked ichthyosis in coastal southern Italy: a study on a representative sample of a young male population / V. Ingordo [et al.] // *Dermatology*. 2003. Vol. 207(2). P. 148–150.

29. Fuchs, E. Of mice and men genetic disorders of the cytoskeleton / E. Fuchs, R. Keith // *Mol Biol Cell*. 1997. Vol. 8, issue 2. P. 189–203.

30. Ichthyosis / eds. M. H. Beers, R. Berkow // *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*. Whitehouse Station, New York: Merck Research Laboratories. 2002. Section 10, chapter 121.

31. Lever, W. P. *Histopathology of the skin* / W. P. Lever // Philadelphia: Lippincott, 1983. P. 396–397.

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

33. Perrot, H. Ichthyosis paraneoplasique: etude ultrastructurale / H. Perrot, D. Schmitt, J. Triviolet // *Ann Dermatol Syphol*. 1976. Vol. 103. P. 413–421.

34. Reisser, C. Ozena and allergic rhinitis in ichthyosis vulgaris / C. Reisser [et al.] // *Laryngorhinootologie*. 1992. Vol. 71, issue 6. P. 302.

35. Sebastian, A. *A dictionary of the history of medicine* / A. Sebastian. NY, L.: The Parthenon Publ. Gr., 1999. 781 p