

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ БУЛЛЕЗНЫЙ ЭПИДЕРМОЛИЗ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ

Черствая Е.В., Чепелев С.Н.

Белорусский государственный медицинский университет,
кафедра патологической физиологии
г. Минск

Ключевые слова: наследственный буллезный эпидермолиз, этиология, патогенез.

Резюме. Представлено описание редкого заболевания для нашей страны – наследственного буллезного эпидермолиза. Приведена его современная классификация, рассмотрены современные представления о наиболее часто встречающихся формах, молекулярно-генетические, биохимические, патоморфологические особенности данного заболевания.

Resume. The article presents a description of a rare disease in our country – the hereditary epidermolysis bullosa. Shows his current classification, are considered modern-representation of the most common forms, molecular genetic, biochemical, pathological and morphological features of the disease.

Актуальность. Проблема наследственного буллезного эпидермолиза (НБЭ) по настоящий день является плохо изученной из-за крайне ограниченной информации в литературных источниках, недостаточно изученных методах диагностики и лечения.

Цель: Обобщить литературные данные по НБЭ, определить современные особенности его этиологии и патогенеза.

Задачи:

1. Используя данные литературы обобщить современные представления об этиологии и патогенезе НБЭ.
2. Проанализировать результаты лабораторных исследований: общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови у пациентов с данной патологией.
3. Изучить частоту встречаемости патологий органов и систем у пациентов с НБЭ.
4. Провести статистическую обработку полученных результатов.

Материал и методы. При выполнении работы использовались общенаучные методы обзора, анализа и обобщения современных литературных данных и научных статей по НБЭ, а также проведен анализ клинических и лабораторных данных историй болезней пациентов с НБЭ на базе УЗ «Городской клинический кожно-венерологический диспансер» за период с 2008 по 2015 гг.

Результаты и их обсуждение.

Наследственный буллезный эпидермолиз (НБЭ) – группа генетически и клинически гетерогенных заболеваний, характеризующаяся образованием пузырей и эрозий на коже и слизистых оболочках, преимущественно на местах незначительного механического воздействия («механобуллезная болезнь», наследственная пузырчатка), в простонародье – «болезнь бабочки». Характеризуется тяжелым течением, инвалидностью и высокой летальностью. Средняя распространенность НБЭ в мире составляет 1,7 на 100 тыс. населения. Один из 227

человек имеет мутацию в гене, отвечающем за развитие НБЭ. Оба пола поражаются одинаково. Наследуется НБЭ как по аутосомно-доминантному, так аутосомно-рецессивному типу. НБЭ – группа заболеваний, при которых мутации являются основным этиологическим фактором: миссенс-мутации, нонсенс-мутации, делеции, мутации рамки считывания, инсерции, мутации сайта сплайсинга, молчащие мутации. Установлено, что мутации в основном происходят в генах: KRT5, KRT14, DSP, PKP-1, PLEC, ITGA6, ITGB4, LAMB3, LAMA3, LAMC2, COL17A1, COL7A1 и KIND1, которые отвечают за синтез белков: кератин 5, кератин 14, десмоплакин, плакофилин I, плектин, интегрин $\alpha\beta 4$, ламинин 332, коллаген 17-го типа, коллаген 7-го типа, киндлин 1 [1,4]. Дефект того или иного белка и будет определять форму НБЭ (таблица 1).

Таблица 1. Гены, подвергающиеся мутациям, при разных формах буллезного эпидермолиза

Основные типы БЭ	Основные подтипы БЭ	Гены, кодирующие белки-мишени
Простой БЭ (ПБЭ)	Супрабазальный	PKP1 (плакофиллин-1); DSP (десмоплакин); Возможно другие.
	Базальный	KRT5 (кератин 5) KRT14 (кератин 14) PLEC1 (плектин) ITGA6 ITGB4 ($\alpha\beta 4$ интергин)
Пограничный БЭ (ПоБЭ)	тип Херлитц	LAMA3 LAMAB3 LAMC2 (ламинин – 332)
	другие типы	LAMA3 LAMAB3 LAMC2 (ламинин – 332) COL17A1 (коллаген 17 тип) ITGA6 ITGB4 ($\alpha\beta 4$ интергин)
Дистрофический БЭ (ДБЭ)	Доминантный ДБЭ	COL7A1 (коллаген 7 типа)
	Рецессивный ДБЭ	COL7A1 (коллаген 7 типа)

Синдром Киндлера		KIND1 (киндлин-1)
------------------	--	-------------------

НБЭ делится на 4 основных типа: простой, пограничный, дистрофический и синдром Киндлера. Данное разделение происходит в зависимости от уровня образования пузырей в слоях кожи на ультраструктурном уровне. Первые 3 типа НБЭ подразделены еще на подтипы, которых выделено более 30 в зависимости от расположения в коже структурного дефекта и иммуногистохимических данных согласно рабочей классификации НБЭ, утвержденной в 2008 г. на 3-й Международной согласительной встрече по диагностике и классификации НБЭ (Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB) (таблица 2) [4].

Таблица 2. Классификация наследственного буллезного эпидермолиза

Основная группа НБЭ	Основной подтип НБЭ	Дефектный белок
Простой НБЭ	Супрабазальный: летальный акантолитический отсутствие плакофилина 1 поверхностный БЭ	Десмоплакин Плакофилин 1 Нет данных
	Базальный: локализованный герпетиформный Доулинг-Меара (Dowling-Meara) другие генерализованные формы с пятнистой пигментацией с мышечной дистрофией с атрезией пилоруса аутосомно-рецессивная форма Огна (Ogna) кольцевидный мигрирующий	Кератин 5, кератин 14 Кератин 5, кератин 14 Кератин 5, кератин 14 Кератин 5 Плектин Плектин, интегрин αβ4 Кератин 14 Плектин Кератин 5
Пограничный НБЭ	Острый летальный Герлитца (Herlitz)	Ламинин 332
	Генерализованная форма (неостропротекающая) Локализованная форма не-Герлитца (non-Herlitz) С атрезией пилоруса Инверсная форма С поздней манифестацией ЛОК-синдром (ларинго-онихо-кожный синдром)	Ламинин 332, коллаген 17-го типа Коллаген 17-го типа Интегрин αβ4 Ламинин 332 Нет данных Ламинин 332, α3-цепь
Доминантный дистрофический НБЭ	Генерализованная форма Акральная форма Узловая форма (претибиальный)	Коллаген 7-го типа Коллаген 7-го типа Коллаген 7-го типа

	<p>Пруригинозная форма С поражением только ногтевых пластинок Буллезный дермолиз новорожденных</p>	<p>Коллаген 7-го типа Коллаген 7-го типа Коллаген 7-го типа</p>
<p>Рецессивный дистрофический НБЭ</p>	<p>Рецессивный дистрофический БЭ, острая генерализованная форма Аллопо—Сименса (Halleoreau — Siemens) Другие генерализованные формы (неостропротекающие) Инверсная форма Узловая форма (прептибиальный) Пруригинозная форма Центростремительная форма Буллезный дермолиз новорожденных</p>	<p>Коллаген 7-го типа Коллаген 7-го типа Коллаген 7-го типа Коллаген 7-го типа Коллаген 7-го типа Коллаген 7-го типа Коллаген 7-го типа</p>
<p>Синдром Киндлера</p>		<p>Киндлин 1</p>

В ходе нашего исследования проводился анализ клинических и лабораторных данных историй болезней пациентов с НБЭ на базе УЗ «Городской клинический кожно-венерологический диспансер» за период с 2008 по 2015 года. Было зарегистрировано 13 пациентов (46,2 % мужчины и 53,8% женщины), из которых 2-е повторно наблюдались 4 раза, 3-е – 6 раз, остальные – 2-3 раза.

После проведения анализа лабораторных данных пациентов были выявлены: относительный лимфоцитоз, относительная, реже и абсолютная, моноцитопения. Встречаемость различных форм НБЭ и сопутствующей патологии органов и систем можно увидеть на рисунках 1 и 2.

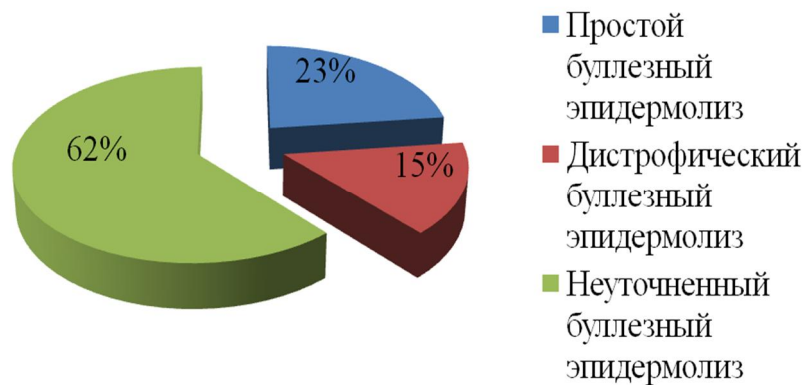


Рис. 1 – Распределение пациентов с НБЭ по клиническим формам, находящихся на учете в УЗ «Городской клинический кожно-венерологический диспансер» за период с 2008 по 2015 года

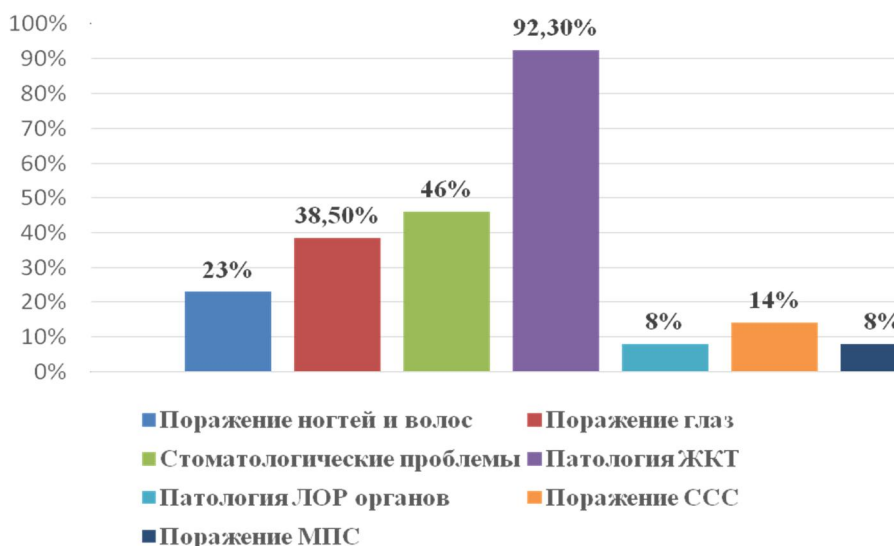


Рис. 2 – Распределение патологии органов и систем у пациентов с НБЭ, находящихся на учете в УЗ «Городской клинический кожно-венерологический диспансер» за период с 2008 по 2015 года

Выводы:

1. На сегодняшний день проблема НБЭ по-прежнему остается актуальной.
2. В основе развития НБЭ лежат различного рода мутации.
3. Доля пациентов с неуточненной клинической формой НБЭ составляет 62%.

Литература

1. Альбанова В.И., Чикин В.В., Епишев Р.В. К вопросу о диагностике врожденного буллезного эпидермолиза/ И. Альбанова// Вестник дерматологии. – 1995. – №3. – с. 53-59;
2. Альбанова В.И. Клиническая характеристика доминантного дистрофического буллезного эпидермолиза/ В.И. Альбанова// Вестник дерматологии. – 1994. – №1. – с. 48-52;
3. Альбанова В.И. Буллезный эпидермолиз/ В.И. Альбанова// Моногенные дерматозы. – Йошкар-Ола, 1993. – с. 104-26;

4. Вельтицев Ю.Е. Наследственная патология человека/ Ю.Е. Вельтцев, Н.П.Бочкова. – М., 1992.– с. 134-139.

Репозиторий БГМУ