

Е. В. Черствая

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ БУЛЛЁЗНЫЙ ЭПИДЕРМОЛИЗ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ

Научный руководитель преподаватель-стажёр С. Н. Чепелев

Кафедра патологической физиологии,

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

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 заболевания.

Ключевые слова: наследственный буллезный эпидермолиз, простой буллезный эпидермолиз, дистрофический буллезный эпидермолиз, синдром Киндлера.

Resume. The article presents a description of an inherited disease for our country, hereditary bullous epidermolysis. Its modern classification, discusses the modern concepts of the most common types, the molecular genetics, biochemical and pathomorphological features of the disease.

Keywords: hereditary bullous epidermolysis, epidermolysis bullosa dystrophica, epidermolysis bullosa simplex, Kindler's syndrome.

Актуальность. Масштабы данной проблемы плохо изучены из-за недостаточной информированности пациентов и их родителей, а также медицинского персонала, работающего с новорожденными. Не существует единого подхода в диагностике и лечении буллезного эпидермолиза и его осложнений, что также оказывает неблагоприятное воздействие на ситуацию.

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

Задачи:

1. Используя данные литературы изучить этиологию, патогенез, клинические формы НБЭ.

2. Проанализировать общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови у данных пациентов.

3. Изучить встречаемость различных патологий органов и систем.

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 данных историй болезней пациентов с НБЭ на базе УЗ «Городской клинический кожно-венерологический дис-

пансер» за период с 2008 по 2015 гг.

Результаты и их обсуждение. 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. Наследственный БЭ – 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, интергрин $\alpha\beta 4$, 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 ($\alpha\beta 4$ интергрин)
Пограничный БЭ (ПоБЭ)	тип Херлитц	LAMA3 LAMAB3 LAMC2 (ламнин – 332)
	другие типы	LAMA3 LAMAB3 LAMC2 (ламнин – 332) COL17A1 (коллаген 17 тип) ITGA6 ITGB4 ($\alpha\beta 4$ интергрин)
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. Первых 3 типа НБЭ подразделены еще на подтипы, которых выделено более 30 в зависимости от расположения в коже структурного дефекта и иммуногистохимических данных [4].

Простой буллезный эпидермолиз

Данный тип буллезного эпидермолиза делится на 2 большие группы: локали-

зованный и генерализованный. При локализованной форме (ранее известная как болезнь Вебера-Кокейна) пузыри образуются на кистях и стопах. Первые клинические признаки появляются в период полового созревания. Но при данной форме заболевания в младенчестве на слизистой оболочке полости рта могут возникать бессимптомные пузыри и эрозии. Поэтому периодически необходимо осматривать слизистую оболочку рта младенцев.

Генерализованные формы разделяются на 2 подгруппы – герпетиформный буллезный эпидермолиз (Dowling-Meara) и негерпетиформный буллезный эпидермолиз (Кебнера). При первой форме заболевания пузыри располагаются в виде групп, а при второй форме такой особенности нет. Еще одно важное отличие этих двух подтипов то, что при буллезном эпидермолизе Кебнера, как правило, кисти и стопы не поражаются, а при Dowling-Meara, наоборот, пузыри есть, практически всегда, как на кистях руках, так и на стопах. При буллезном эпидермолизе Dowling – Meara характерен значительный риск развития рака кожи, при буллезном эпидермолизе Кебнера риск развития рака минимален. Милиумы, образование рубцов, а также повреждение ногтей обычно не характерны для простого буллезного эпидермолиза.

Пограничный буллезный эпидермолиз

Как было отмечено выше, основным характерным признаком данной формы заболевания является нарушение эмали. Данная группа буллезного эпидермолиза стоит на границе между простым и дистрофическим буллезным эпидермолизом. Пограничный буллезный эпидермолиз делится на 2 основных подтипа: Герлитца и Не-Герлитца. При обеих формах заболевания пузыри появляются на любом участке кожи, и обычно захватывают большие по площади участки кожи. При этих формах буллезного эпидермолиза очень часто возникают внекожные осложнения – микростомия (сужение ротового отверстия), анкилоглоссия (прирастание языка к нижней поверхности рта), анемия, сужение пищевода, поражения глаз, сужение и закупорка верхних дыхательных путей, задержка развития. Основное отличие между формами пограничного буллезного эпидермолиза заключается в том, что подтип Герлитца имеет более тяжелое течение и чаще приводит к смерти.

Дистрофический буллезный эпидермолиз

Данная группа буллезного эпидермолиза в зависимости от типа наследования делится на доминантный и рецессивный подтипы. При данных формах заболевания поражения кожи появляются сразу после рождения ребенка [3]. Пузыри занимают большие по площади участки. Со временем формируется милиум, атрофические рубцы, поражения ногтей. Повторяющиеся высыпания пузырей, а затем образование эрозий пищевода приводят к сильному нарушению глотания, а затем к сужению пищевода. Основное отличие пограничного буллезного эпидермолиза Герлитца и доминантной формы дистрофического буллезного эпидермолиза – отсутствие задержки развития и анемии. При доминантной форме дистрофического буллезного эпидермолиза очень низок риск развития рака кожи. Значительно ниже детская

смертность. Рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз делится на 2 основных подтипа – Hallopeau-Siemens и no - Hallopeau-Siemens, которые отличаются друг от друга тяжестью течения заболевания и выраженностью внекожных осложнений. При форме no-Hallopeau-Siemens наблюдается более легкое течение заболевания и меньшее количество внекожных осложнений, таких как сужение пищевода, поражение глаз, сращение пальцев, анемия. Но при любой форме рецессивного дистрофического буллезного эпидермолиза сохраняется высокий риск развития рака кожи.

Синдром Киндлера

При данной форме заболевания пузыри формируются к моменту рождения ребенка. Пузыри располагаются на разных уровнях эпидермиса – от нижних до верхних. Со временем развивается светочувствительность и атрофия и пигментация кожи с характерным испещренным видом (пойкилодермия). Часто возникают поражения ногтей и атрофические рубцы. Внекожные осложнения затрагивают желудочно-кишечный тракт (кишечник, желудок, пищевод) и мочеполовую систему.

Исследование проводилось 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 клинических данных историй болезней 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.

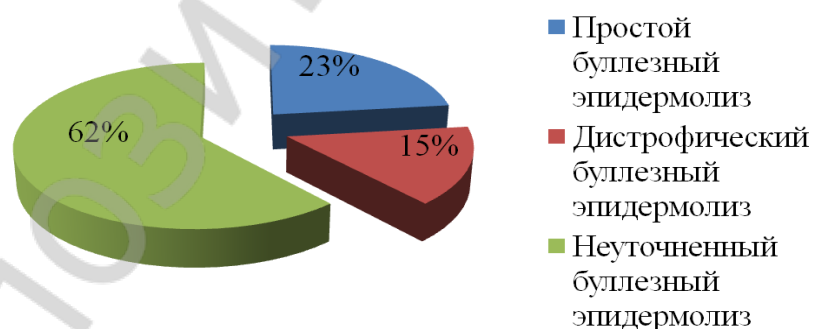


Рисунок 1 – Распределение пациентов с НБЭ по клиническим формам, находящихся на учете в УЗ «Городской клинический кожно-венерологический диспансер» за период с 2008 по 2015 года

70-я Международная научно-практическая конференция студентов и молодых учёных
"Актуальные проблемы современной медицины и фармации - 2016"

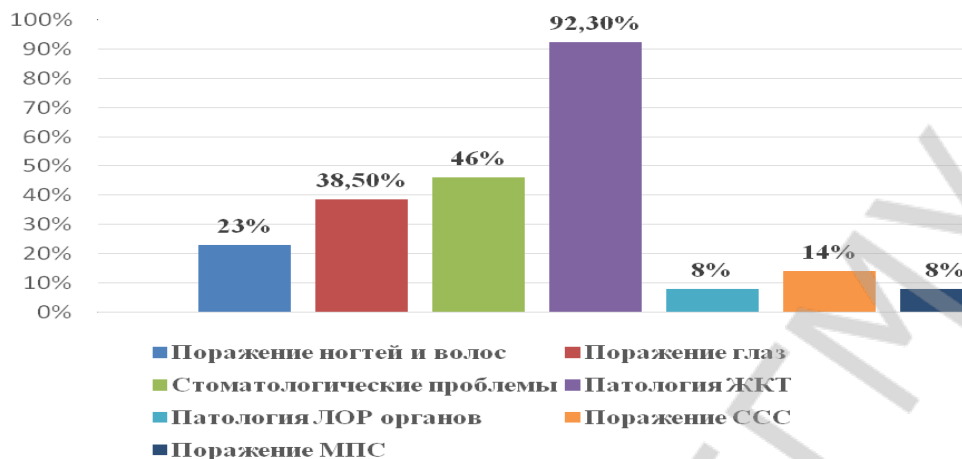


Рисунок 2 – Распределение патологии органов и систем у пациентов с НБЭ, находящихся на учете в УЗ «Городской клинический кожно-венерологический диспансер» за период с 2008 по 2015 года

Выводы:

1. Проблема буллезного эпидермолиза остается открытой.
2. До сих пор основным инструментом терапии является правильный уход за такими больными.
3. Разработка и производство лекарств для лечения таких заболеваний представляет собой наукоемкий, дорогостоящий процесс, невыгодный с коммерческой точки зрения из-за малого потребительского рынка.
4. С помощью таких организаций, как DEBRA, в России – фонд Б.Э.Л.А., стало возможным проведение масштабных исследований БЭ. В результате многолетней работы ученых всего мира появилось несколько перспективных подходов к терапии БЭ.