

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ И КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАСЛЕДСТВЕННОГО БУЛЛЕЗНОГО ЭПИДЕРМОЛИЗА

Черствая Е. В., Чепелев С. Н.

Белорусский государственный медицинский университет,
кафедра патологической физиологии
г. Минск

Ключевые слова: буллезный эпидермолиз, этиология, патогенез, клиника.

Резюме: исследование посвящено изучению современных аспектов этиологии и клинико-патогенетической характеристики наследственного буллезного эпидермолиза (НБЭ). Установлено, что вопросы этиологии и патогенеза НБЭ по-прежнему остаются до конца не изученными, доля пациентов с неуточненной клинической формой НБЭ составляет более половины всех случаев, что свидетельствует о необходимости лучшего изучения данной проблемы.

Resume: the study is devoted to the study of modern aspects of the etiology and clinical and pathogenetic characteristics of hereditary bullous epidermolysis (HBE). It has been established that the issues of the etiology and pathogenesis of HBE are still not fully understood, the proportion of patients with unspecified clinical form of the HBE is more than half of all cases, which indicates the need for a better study of this problem.

Актуальность. Наследственный буллезный эпидермолиз (НБЭ) («механобуллезная болезнь», наследственная пузырчатка, «болезнь бабочки») представляет собой группу генетически и клинически гетерогенных заболеваний (более 30 генотипических и фенотипических форм), характеризующихся образованием пузырей и эрозий на коже и слизистых оболочках, преимущественно на местах незначительного механического воздействия [1, 2, 3, 4, 5]. Проблема НБЭ по настоящий день является мало изученной в связи с ограниченностью информации в литературных источниках, недостаточно изученными методами диагностики и лечения [2, 3, 4]. Данное заболевание характеризуется тяжелым течением, инвалидностью и высокой летальностью [1, 2, 3, 4].

Цель: изучить современные аспекты этиологии и клинико-патогенетическую характеристику НБЭ.

Задачи: 1. Обобщить литературные сведения об этиологии и патогенезе НБЭ; 2. Выяснить распределение НБЭ по полу и клиническим формам; 3. Определить частоту встречаемости сопутствующих патологий основных органов и систем у пациентов с НБЭ.

Материалы 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 16 историй болезней пациентов с НБЭ, зарегистрированных на базе УЗ «Городской клинический кожно-венерологический диспансер» за период с 2008 по 2017 гг. У пациентов проведен анализ распределения НБЭ по полу и клиническим формам, изучена встречаемость сопутствующих патологий основных пораженных органов и

систем. Для статистической обработки данных использовался программный пакет Microsoft Excel 2013.

Результаты и их обсуждение. Средняя распространенность НБЭ в мире составляет 1,7 на 100 тыс. населения [3]. Наследуется НБЭ как по аутосомно-доминантному, так аутосомно-рецессивному типу [3, 4]. Основным этиологическим фактором при НБЭ являются мутации различных видов: миссенс-мутации, нонсенс-мутации, делеции, мутации рамки считывания, инсерции, мутации сайта сплайсинга, молчащие мутации [3, 6]. 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 следующих 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 [3, 6, 7]. Дефект того или иного белка и будет определять форму НБЭ (таблица 1).

Таблица 1 – Гены, подвергающиеся мутациям, при разных формах НБЭ

Группа НБЭ	Дефектный белок (белок-мишень)	Ген, кодирующий белок
Простой БЭ		
1. Супрабазальный		
a) Летальный акантолитический	Десмоплакин	DSP
b) Отсутствие плакофилина 1	Плакофилин 1	PKP-1
c) Поверхностный	Данные отсутствуют	-
2. Базальный		
a) Локализованный	Кератин 5, кератин 14	KRT5, KRT14
b) Герпетиформный	Кератин 5, кератин 14	KRT5, KRT14
c) Другие генерализованные	Кератин 5, кератин 14	KRT5, KRT14
d) С пятнистой пигментацией	Кератин 5	KRT5
e) С мышечной дистрофией	Плектин	PLEC
f) С атрезией привратника	Плектин, А β 4 интегрин	PLEC, ITGA6, ITGB4
g) Аутосомно-рецессивный	Кератин 14	KRT14
h) Огна(Огна)	Плектин	PLEC
i) Кольцевидный мигрирующий	Кератин 5	KRT5
Пограничный БЭ		
1. Острый летальный	Ламинин-332	LAMA3, LAMB3, LAMC2
2. Генерализованный (не остропротекающий)	Ламинин-332, коллаген 17 типа	LAMA3, LAMB3, LAMC2, COL17A1
3. Локализованный не-Герлитца	Коллаген 17 типа	COL17A1
4. С атрезией привратника	А β 4 интегрин	ITGA6, ITGB4
5. Инверсный	Ламинин-332	LAMA3, LAMB3, LAMC2
6. С поздней манифестацией	Данные отсутствуют	-
Дистрофический БЭ		
Все формы	Коллаген 7 типа	COL7A1
Синдром Киндлер	Киндлин 1	KIND1

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 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) и ее пересмотру в 2014 г. (таблица 2) [3, 6, 7].

Таблица 2 – Классификация НБЭ

Основная группа НБЭ	Основной подтип НБЭ	Дефектный белок (белок-мишень)
Простой НБЭ	Супрабазальный: летальный акантолитический отсутствие плакофилина 1	Десмоплакин Плакофилин 1 Нет данных
	поверхностный БЭ 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 α6β4 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 α6β4 Ламинин 332 Нет данных Ламинин 332, α3-цепь

Доминантный дистрофический НБЭ	Генерализованная форма Акральная форма Узловая форма (претибиальный) Пруригинозная форма С поражением только ногтевых пластинок Буллезный дермолиз новорожденных	Коллаген 7-го типа Коллаген 7-го типа Коллаген 7-го типа Коллаген 7-го типа Коллаген 7-го типа Коллаген 7-го типа
Рецессивный дистрофический НБЭ	Рецессивный дистрофический БЭ, острая генерализованная форма Аллопо— Сименса (Hallopeau — Siemens) Другие генерализованные формы (неостропротекающие) Инверсная форма Узловая форма (претибиальный) Пруригинозная форма Центростремительная форма Буллезный дермолиз новорожденных	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
Синдром Киндлера		Киндлин 1

За период с 2008 по 2017 года на базе УЗ «Городской клинический кожно-венерологический диспансер» было зарегистрировано 16 пациентов с НБЭ, среди которых 50,00% составляли мужчины и 50,00% – женщины.

Среди анализируемых пациентов выявлена следующая распространенность клинических форм НБЭ: простая – 25,00%; дистрофическая – 12,50% и неустановленная – 62,50%. (рис. 1).

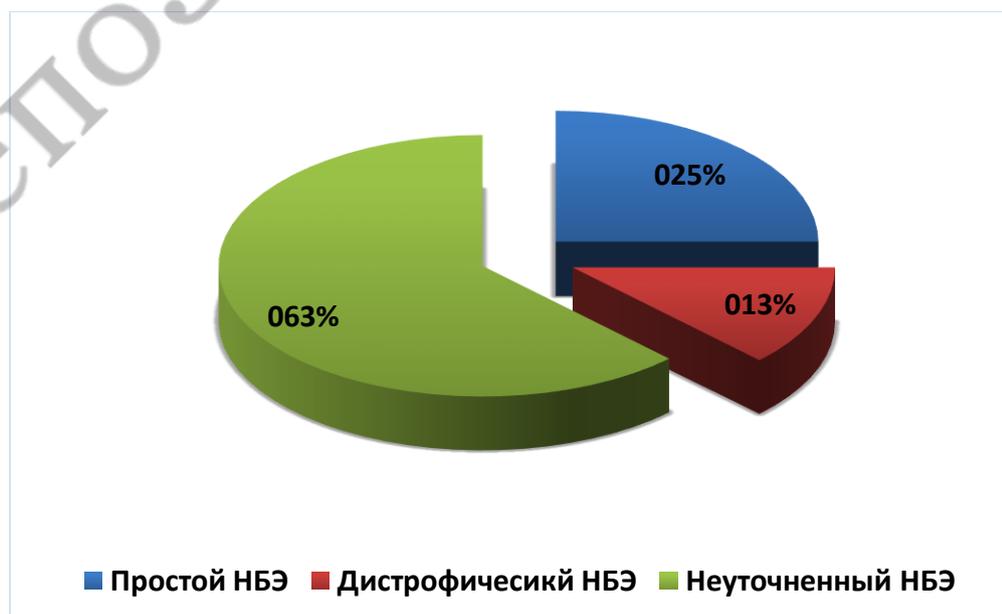


Рис. 1 – Распространенность НБЭ по формам у обследованных пациентов на базе УЗ «Городской клинический кожно-венерологический диспансер» за период с 2008 по 2017 гг.

У пациентов с НБЭ выявлена следующая частота встречаемости сопутствующей патологии органов и систем: поражение полости рта – 87,50%, патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – 81,25%, скелетно-мышечные деформации – 68,75%, поражение сердечно-сосудистой системы – 43,75%, патология мочеполовой системы – 43,75%, поражение ногтей и волос – 31,25%, патология ЛОР-органов – 25,00%, поражение глаз – 18,75% (рис. 2).



Рис. 2 – Распределение сопутствующих патологий органов и систем у пациентов с НБЭ, находящихся на учете в УЗ «Городской клинический кожно-венерологический диспансер» за период с 2008 по 2017 гг.

Выводы: 1. Вопросы этиологии и патогенеза НБЭ по-прежнему остаются до конца не изученными; 2. Доля пациентов с неуточненной клинической формой НБЭ составляет 62,50%; 3. Лица мужского и женского пола наследуют НБЭ с одинаковой частотой; 4. Поражения полости рта, слизистой оболочки ЖКТ и скелетно-мышечные деформации являются наиболее часто встречаемыми сопутствующими патологиями при НБЭ.

Литература

1. Афонин, А. А. Случай врожденного буллезного эпидермолиза у новорожденного ребёнка / А.А. Афонин, А.А. Лебедеенко, А.В. Шокарев, Т.Б. Козырева, Т.Д. Тараканова // Медицинский вестник Юга России. – 2016. – № 2. – С. 75-78.
2. Альбанова, В. И. Буллезный эпидермолиз: первый год жизни/ В. И. Альбанова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. –Т.55, №3. – С.110–117.
3. Альбанова, В. И. Наследственный буллезный эпидермолиз: современные представления об этиологии и патогенезе / В.И. Альбанова, В.А. Гольченко // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2013. – № 2. – С. 15-20
4. Распространенность врожденного буллезного эпидермолиза у населения Российской Федерации / А. А. Кубанов, В. И. Альбанова, А. Э. Карамова и др. // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – №3. – С. 21–30.

5. Эпидермолиз буллезный врожденный (ЭБВ) / Т. Н. Гришко, Н. А. Галкин, И. М. Корсунская и др. // Вестник последипломного медицинского образования. – 2001. – №2. – С.54–56.
6. Fine, J. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification / J. Fine, L. Bruckner-Tuderman, R. Eady et al. // J Am Acad. Dermatol. – 2014. – Vol. 70, № 6. – P. 1103–1126.
7. Fine, J., The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB / J. Fine, R. Eady, E. Bauer et al. // J Am Acad. Dermatol. – 2008. – Vol. 58, № 6. P. – 931–950.

Репозиторий БГМУ