

УДК: 616.591-056.7-07-08(048)

DOI: 10.14427/jipai.2019.4.18

Клиника, диагностика и лечение буллезного эпидермолиза

М.Б. Дрождина¹, С.В. Кошкин¹, И.И. Зухур¹, В.А. Бобро²¹ ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации² КОГБУЗ "Кировский областной клинический кожно-венерологический диспансер"

Clinic, diagnostics and treatment of bullous epidermolysis

M.B. Drozhdina¹, S.V. Koshkin¹, I.I. Zakhur¹, V.A. Bobro²¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kirov State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation² Kirov regional state budgetary institution of health care "Kirov regional clinical dermatovenerologic hospital"

Аннотация

В статье представлена актуализированная информация по изучению наиболее тяжело протекающего пузырного дерматоза – буллезного эпидермолиза, мутациях, лежащих в основе данного заболевания. Описаны наиболее чувствительные и специфичные методы диагностики, пути передачи заболевания, основные изученные мутационные гены. В статье дано описание основных видов лечения буллезного эпидермолиза, которые применяются во всем мире: протеиновая, генная и клеточная терапия, а также экспериментальные модели лечения данного заболевания. Дано описание клинического случая непрерывно рецидивирующего приобретенного буллезного эпидермолиза, сочетающегося с тяжелыми заболеваниями: раком щитовидной железы и хроническим лимфоцитарным лейкозом. Пациентка обследована на антигены гистосовместимости HLA. Выявлены антигены гистосовместимости I класса: A3,9(24) и B21(49), 35 II класса: DRB1* 11,13. Выдвинута гипотеза о взаимном влиянии генов, обуславливающих данные заболевания, на степень тяжести буллезного эпидермолиза и других патологических процессов у описанной пациентки.

Ключевые слова

Буллезный эпидермолиз, генетические мутации, новые подходы к диагностике и лечению буллезного эпидермолиза, протеиновая, генная, клеточная терапия, экспериментальное лечение.

Введение

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) относится к неоднородной группе заболеваний, объединенная основным морфологическим про-

Summary

The article presents updated information on the study of the most severe bullous dermatosis - epidermolysis bullosa, and mutations underlying this disease. The most sensitive and specific methods of diagnosis, pathways of disease transmission, and the main studied mutation genes are described. The article describes the main types of treatment for epidermolysis bullosa that are used in the world: protein, gene and cell therapy, as well as experimental models for the treatment of this disease. The article describes a clinical case of continuously recurring acquired epidermolysis bullosa, combined with severe diseases: thyroid cancer and chronic lymphocytic leukemia. The patient was examined for HLA antigens. Histocompatibility antigens of class I were identified: A3, 9(24) and B21(49), 35 of class II: DRB1* 11,13. A hypothesis was put forward about the mutual influence of genes that cause these diseases on the severity and severity of epidermolysis bullosa and other pathological processes in the described patient.

Keywords

Epidermolysis bullosa, genetic mutations, new approaches to the diagnosis and treatment of epidermolysis bullosa, protein, gene, cell therapy, experimental treatment.

явлением – появлением пузырей различного уровня локализации, характеризующееся механической хрупкостью кожи и других эпителиальных производных, наследственного характера.

ВБЭ классифицируют в зависимости от ультраструктурного уровня образования пузырей, клинического фенотипа и генотипа [1]. ВБЭ является результатом мутаций в генах, кодирующих по крайней мере 20 различных структурных белков кожи. Люди с более тяжелыми подтипами подвержены риску преждевременной смерти, включая смерть от метастатического плоскоклеточного рака, почечной недостаточности, окклюзии верхних дыхательных путей или сепсиса.

Проявления заболевания, как правило, дебютируют в младенческом возрасте или раннем детстве. У некоторых пациентов признаки и симптомы заболевания клинически не проявляются до подросткового периода. В настоящее время выделяют около 30 фенотипически и генотипически обусловленных форм заболевания [2].

По данным национального регистра буллезного эпидермолиза США, заболеваемость и распространенность данной патологией составила 19,6 и 11,07 случая на 1 миллион живых новорожденных, соответственно. Заболеваемость и распространенность отдельных подтипов ВБЭ распределилась следующим образом: простой БЭ составляет 7,87 и 6 случаев на 1 миллион живых новорожденных соответственно; пограничного буллезного эпидермолиза 2,68 и 0,49 случая соответственно на 1 миллион живых новорожденных; а заболеваемость и распространенность доминантного дистрофического буллезного эпидермолиза - 2,12 и 1,49 случая на 1 миллион живых новорожденных соответственно. Рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз составляет 3,05 и 1,35 случая на 1 миллион живых новорожденных соответственно [3]. Имеются данные о распространенности заболевания в Норвегии: 54 случая на миллион живых новорожденных, в Японии - 7,8 случаев на миллион живых новорожденных, в Италии - 15,4 случаев на миллион живых новорожденных, в Австралии - 10,3 случаев на миллион живых новорожденных, а в Хорватии - 9,6 случаев на миллион живых новорожденных [4]. По данным международной ассоциации DEBRA International, в мире рождается один больной буллезным эпидермолизом на 50-100 тыс.

В Российской Федерации заболеваемость врожденным буллезным эпидермолизом колеблется в пределах от 0 до 19,73 случаев на миллион населения, в среднем - 3,64 случая на миллион населения [4].

В структуре заболевания чаще всего регистрируется простой врожденный буллезный эпидермолиз, пограничный тип заболевания

встречается крайне редко, в некоторых странах на первом месте стоит дистрофический БЭ [5].

Все подтипы простого БЭ характеризуются незамедлительным появлением напряженных, заполненных серозной жидкостью пузырей в ответ на любую механическую травму. Для пограничного и дистрофического БЭ более характерны вялые пузыри с дряблой, складчатой покрывкой, которые могут образовываться даже на участках натяжения кожи (подмышечные и паховые складки, шея). Пузыри имеют различные размеры (0,5 - 10 см и более). Общее состояние больного, как правило, не страдает. Простые подтипы БЭ характеризуются преимущественно единичными пузырями и эрозиями, обширная площадь поражения характеризует любые подтипы БЭ. Как пограничные, так и дистрофические подтипы характеризуются длительным заживлением эрозий. Для всех подтипов ВБЭ характерно образование милиумов, рецессивные дистрофические подтипы часто сопровождаются пигментными невусами [5].

Дебют заболевания чаще всего наблюдается при рождении ребенка, либо в младенческом возрасте. Буллезные высыпания постепенно прогрессируют, захватывая все большие участки кожных покровов и слизистых. Пренатальная диагностика заболевания в ряде случаев возможна на основании определения высоких показателей α -фетопротеина во II триместре беременности у матери [2,3]. При пограничном и дистрофическом типе ВБЭ образующиеся пузыри, как правило, появляются в области крупных складок, имеют значительные размеры, свисают под действием силы тяжести при приеме вертикального положения тела.

Пограничный и дистрофический тип заболевания характеризуются длительным заживлением эрозивных поверхностей. Тяжелые формы БЭ повышают риск смертности в младенческом возрасте. У пациентов с генерализованной тяжелой (ранее известной как Herlitz или letalis) формой пограничного буллезного эпидермолиза, наибольший риск смертности - в младенчестве, с оценочным уровнем смертности 87% в течение первого года жизни [3]. Пациенты старшего возраста (15-35 лет) чаще всего погибают от метастатической плоскоклеточной карциномы (ПКК). Прогноз по продолжительности жизни при простом доминантном БЭ, дистрофическом БЭ, а также при легких формах пограничного буллезного эпидермолиза может быть вполне благоприятным при условии соблюдения предписаний врача и адекватного ухода. Помимо

установленных генетических мутаций большое значение в диагностике заболевания имеют сроки дебюта высыпаний, распространенность и размеры пузырей, степень боли и зуда, поражение слизистых оболочек и внутренних органов, а также семейный анамнез.

БЭ, в зависимости от подтипа, наследуется либо по аутосомно-доминантному, либо аутосомно-рецессивному типу. При БЭ мутации обнаруживаются в более чем 10 генах, кодирующих не менее 20 различных структурных белков кожи. В литературе описаны различные виды мутаций: рамки считывания, сайта сплайсинга, нонсенс-, мисенс-мутации, инсерции, делеции.

До 75% случаев простого БЭ обусловлены мутациями в генах KRT5 и KRT14. Продолжающиеся исследования мутаций в других генах, также не исключают возможность развития простого БЭ [6, 7, 8].

В 70 % случаев пограничного БЭ мутации обнаруживаются в генах LAMB2, LAMB3, LAMA3, COL17A1. В большинстве случаев заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, однако, не исключена возможность однородительской дисомии и соматического мозаицизма [9, 10, 11, 12, 13].

В 95 % случаев доминантного и рецессивного типов дистрофического БЭ выявлены мутации в гене COL7A1 [12, 14].

Имеются многочисленные сообщения о взаимосвязи буллезных дерматозов с главным комплексом гистосовместимости HLA. Так, при вульгарной пузырчатке доказана тесная ассоциация с антигенами гистосовместимости DR4, DR14, DQ1 и DQ3 [15]. Опубликованы данные о протективной роли HLA-DR11, DQ7 и DQ2 при развитии аутоиммунной пузырчатки [16]. При буллезном пемфигоиде Левера у европеоидов достоверная связь обнаружена с аллелем DQB1*0301, у японцев – с DRB1*04, DRB1*1101 и DQB1*0302 [17]. При герпетическом дерматозе Дюринга отмечается повышение экспрессии антигенов HLA-A1, HLA-B8, HLA-DR3, DQw2, DQ8 [18]. При паранеопластической пузырчатке у китайских пациентов была выявлена ассоциация с HLA DRB I*03 и HLA-Cw*14 [19, 20].

Для диагностики БЭ в первую очередь используют иммунофлюоресцентное антигенное картирование и/или трансмиссивную электронную микроскопию, которые следует использовать для исследования материала преимущественно с области свежееобразованных пузырей. Метод иммунофлюоресцентного антигенного картирования является более чувствительным (97%

против 71%) и специфичным (100% против 81%) по сравнению с трансмиссивной электронной микроскопией [21, 22]. Дополнительно используется молекулярная или ДНК-диагностика. Рутинный гистологический анализ полезен только для исключения других причин пузырей. Лучшим подходом к диагностике заболевания является получение двух биоптатов. Анализ одного образца производится с помощью электронной микроскопии (ЭМ), а другой - с помощью иммунофлюоресцентного антигенного картирования. Иммунофлюоресцентное антигенное картирование определяет наличие и количество белка, входящего в состав различных структур эпидермиса и базальной мембраны. Использование моноклональных антител, направленных против компонентов базальной мембраны кожи и эпидермальных антигенов, может дополнительно облегчить субклассификацию, поскольку в образцах кожи пациентов большинства подтипов буллезного эпидермолиза выявляются мутации в пределах ассоциированного гена, идентификация которого проводится в зависимости от выраженности окрашивания специфических антигенов структурных белков. Диагностировать простой, пограничный и дистрофический буллезный эпидермолиз в настоящее время возможно путем проведения иммунофлюоресцентного антигенного картирования с использованием антител к гемидесмосомальному антигену. В частности, при простом буллезном эпидермолизе антигены будут локализованы на дне пузыря. При пограничном буллезном эпидермолизе, BP230 локализуется в области покрывки пузыря, а коллаген IV типа локализуется на дне пузыря. При дистрофическом буллезном эпидермолизе оба антигена локализуются в области покрывки пузыря. В дополнение к предоставленной информации об уровне поражения кожи, иммунофлюоресцентное антигенное картирование может быть полезно в предоставлении важной подсказки относительно основного молекулярного дефекта. Например, лаборатория Стэнфордского университета изучает биопсионные образцы с панелью антител к каждому из антигенов, участвующих в патогенезе буллезного эпидермолиза [23, 24]. При этом, зачастую можно выявить специфический молекулярный дефект, ответственный за ту или иную форму заболевания, уже на этапе пренатальной диагностики. В качестве диагностического материала используются образцы хорионических ворсинок уже на девятой неделе беременности. Альтернативно возможно использовать амниотическую жидкость, взятую после

одиннадцатой недели беременности, что может обеспечить необходимую ДНК.

ДНК-диагностика позволяет наиболее точно определить подтип БЭ, что имеет чрезвычайную важность в плане последующего генетического консультирования и определения типа наследования заболевания. Это необходимо для того, чтобы можно было провести пренатальную и предимплантационную диагностику. Когда молекулярные методы лечения станут реальностью, это позволит проводить лечение на максимально ранних сроках диагностики и назначать таргетную терапию. В настоящее время рано говорить об однозначных клинических прогнозах на основании только лишь диагностированных мутаций, т.к. даже в пределах одного подтипа БЭ может наблюдаться фенотипически разная клиническая картина под влиянием средовых и/или сопутствующих модифицирующих генетических факторов.

Помимо симптоматического лечения, которое используется в России, в различных странах активно изучается и внедряется протеиновая, генная и клеточная терапия.

При проведении протеиновой терапии на место дефектного белка внедряется белок с нормальной структурой и функцией, который размещается непосредственно на участках повреждений кожных покровов пациента. С этой целью используются субъединицы ламинина 332 и коллаген VII типа [2,21]. Данный метод терапии является затратным и сложным, так как для достижения функциональной активности белку необходимо пройти серьезные изменения. Например, при рецессивном дистрофическом БЭ коллаген VII типа должен пройти все стадии конформации для оптимального встраивания в структуру якорных фибрилл [2,22]. В процессе встраивания особое внимание должно уделяться полноценной адгезии молекул коллагена к лигандам базальной мембраны эпидермиса. Протеиновая терапия – один из самых перспективных методов лечения пациентов с ВБЭ, позволяющий в значительной степени изменить качество жизни пациентов.

В терапии БЭ используются два генетических метода: первый предполагает замену дефектного гена с последующей трансплантацией пациенту, второй - введение фармакологических средств для коррекции процессов репликации, транскрипции, трансляции [25, 26, 27, 28, 29, 30]. Замена дефектного гена производится методиками *in vivo* и *ex vivo*. Способ *in vivo* основан на способности клеток абсорбировать плазмидную ДНК,

содержащую нормальные гены. Предварительно осуществляется "упаковка" генетического материала в векторную молекулу (например, липосомы, вирусы) [21, 22, 31, 32, 33].

Сообщается об успешно проведенной в 2017 году в Германии трансплантации кожи. Ребенку, больному БЭ, в течение 2 лет, удалось заменить 80% пораженной кожи на здоровую трансгенную кожу, выращенную из его же клеток, в которые была вставлена работающая версия гена LAMB3[34].

Методика клеточной терапии представляет из себя введение фибробластов в поврежденную кожу, использование полипотентных стволовых клеток и пересадку костного мозга. Фибробласты способны синтезировать коллаген для обеспечения полноценной связи между эпидермисом и дермой. В России применение клеточной терапии ограничено отсутствием законодательной базы [21].

В России на современном этапе лечение БЭ остается симптоматическим и направлено на устранение или уменьшение выраженности симптомов кожных и органических проявлений БЭ, профилактику возникновения новых пузырей, а также максимально возможное повышение качества жизни больных. Основной задачей является предотвращение увеличения размеров и сохранение покрывки пузырей для профилактики формирования эрозий, присоединения вторичной инфекции и лучшего заживления раны. С этой целью используются атравматичные, асептические, непрлипающие материалы в несколько слоев для обеспечения достаточных дренирующих свойств и ускорения эпителизации [35]. Используются покрытия на гидрогелевой, липидокolloидной или силиконовой основе (Бранолинд, Мепитель, Атрауман, Грассолинд, Джелонет, Фибротюль). Повязки могут содержать и антибактериальные препараты, такие как серебро и хлоргексидин. Покрытие фиксируется нетканой салфеткой и атравматичными бинтами, закрепляется фиксатором (например, Тубифаст). Главный принцип при замене покрытий раны – не допустить прилипания материала к ране, что может значительно усугубить патологический процесс. Хорошие результаты регенерации были получены также при применении геля на основе гиалуроната цинка [36].

Экспериментальное исследование, проведенное в 2015 году, свидетельствует о том, что системный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) может способствовать усилению заживления ран у пациентов с дис-

трофической формой буллезного эпидермолиза. В этом исследовании семь пациентов с дистрофическим буллезным эпидермолизом ежедневно обрабатывали G-CSF в течение шести дней, а затем повторно оценивали на седьмой день. После шестидневного лечения G-CSF размер открытых поражений уменьшился на 75,5%, значительно уменьшилось количество пузырей и эрозий [37].

Пациентам с тяжелыми формами БЭ нередко проводят хирургическое устранение симптомов поражения желудочно-кишечного тракта, а также операции по устранению синдактилии [38].

Приводим клиническое наблюдение.

Больная К., 1952 г.р., страдает заболеванием кожных покровов, сопровождающимся образованием пузырей, с четырехлетнего возраста. У брата - врожденный буллезный эпидермолиз, четыре сестры и родители - здоровы. Двое детей пациентки - здоровы. Заболевание имеет хронически-рецидивирующее, распространенное течение, характеризуется частыми рецидивами. В 1967 был выставлен диагноз: Пемфигоидная форма красного плоского лишая, что было подтверждено гистологически в ЦКВИ. Неоднократно проходила стационарное лечение в кожном отделении Кировского областного клинического кожно-венерологического диспансера, получала различные глюкокортикостероидные препараты (преднизолон, триамцинолон, дексаметазон) с временным и нестабильным эффектом. Максимально назначаемая доза преднизолона составляла 60 мг, поддерживающая - 10-15 мг преднизолона, периодически препарат не принимала в связи с многочисленными побочными эффектами. В 1997 году был выставлен диагноз: рак щитовидной железы, успешно прооперированный посредством тотальной резекции, после чего сформировался послеоперационный гипотиреоз. В 1997 году во время стационарного лечения в кожном отделении Кировского областного клинического диспансера был выставлен диагноз: L12.3. Приобретенный буллезный эпидермолиз. Непрерывно-рецидивирующее течение (диагноз подтвержден гистологически) и определена III группа инвалидности. Больная получала 60 мг преднизолона, при постепенном снижении дозы препарата до 40 мг патологический процесс вновь обострился, при возврате к исходной дозе преднизолона выраженного улучшения больная не отмечала. Не смотря на проводимую заместительную терапию, больная тяжело переносила побочные эффекты глюкокортикостероидной (ГКС) терапии: появились выраженные отеки, гастродуоденит, часто присоединявшиеся острые

респираторные заболевания. В 2000 году больная находилась на стационарном лечении в НИИ гематологии и переливания крови, где был выставлен диагноз: С91.1. Хронический лимфоцитарный лейкоз. D50. Железодефицитная анемия средней степени тяжести. Получала цитарабин в дозировке 1000 мг, на фоне приема которого отмечала выраженное улучшение кожного патологического процесса: пузыри образовываться перестали, эрозии эпителизировались полностью. В последующем процесс вновь перешел в непрерывно рецидивирующее течение. Пациентка отказалась от поддерживающей терапии ГКС. Из сопутствующей патологии: гипертоническая болезнь 2 ст., диффузный узловатый зоб (струмаэтомия в 2016), гипотиреоз. В настоящее время получает препараты, содержащие в своем составе левотироксин натрия, калия йодид, блокатор АТ1-рецепторов ангиотензина II, селективный блокатор кальциевых каналов II класса, ацетилсалициловую кислоту. Аллергологический анамнез спокойный. Менопауза с 55 лет.

Отмечает обострение кожного процесса ежемесячно, однако общее состояние пациентки не нарушено: больная ведет активный образ жизни, отмечает хороший тонус, позитивно настроена, не ограничивает себя в хобби и спорте.

При осмотре: кожный процесс распространенный, симметричный, островоспалительного характера с локализацией на коже волосистой части головы, туловища и преимущественно конечностей. Представлен пузырьными элементами, округлой формы, не склонными к группировке. Элементы расположены на эритематозном фоне, многие из них появились на месте разрешившихся пузырей. Пузыри заполнены серозным и геморрагическим содержимым, покрышки дряблые (Рис. 1). Мокнущие эрозии, обильные серозно-геморрагические корки, рубцовая атрофия на месте разрешившихся элементов, множественные очаги пойкилодермии (Рис. 2, 3, 4, 5). Симптом Никольского отрицательный. Слизистая ротовой полости - без особенностей. Присутствует ониходистрофия по атрофическому типу, как на кистях, так и на стопах (Рис. 6). Дермографизм красный. Регионарные лимфоузлы - без особенностей.

В анализах: общий анализ крови от 19.04.2017 отмечается незначительный лейкоцитоз до $10,0 \times 10^9/\text{л}$ и повышение СОЭ до 30 мм/ч; обнаружены клетки Гумпрехта. В биохимическом анализе крови: клинически значимых изменений не выявлено, ревматоидный фактор 14 МЕ/мл. Клетки Тцанка в мазках-отпечатках не обнаружены.



Рис. 1. Дряблые пузыри, пойкилодермия



Рис. 2. Общий вид. Рубцовая атрофия, пойкилодермия, серозно-геморрагические корки



Рис. 3. Вид сбоку. Патологический процесс в разных стадиях



Рис. 4. Вид со спины



Рис. 5. Эпителизирующиеся эрозии

Общий анализ мочи от 19.04.2017 – все показатели в пределах возрастной нормы.

Гистологическое исследование биоптата кожи от 20.04.2017 (Рис.7): Структура кожи частично нарушена за счет дистрофических явлений акантолиза с образованием пузырей в шиповатом и базальном слоях эпидермиса. В глубоких слоях дермы выявляются различной величины скопления лимфоидных элементов типа малых лимфоцитов. При иммуногистохимическом исследовании (Рис. 8,9) выявлено: большинство лимфоидных элементов зоны инфильтрации имеют В-клеточный иммунофенотип (CD20, IgD, κ<λ). Т-лимфоциты (CD3, CD5, CD4, CD8) в большом количестве в скоплениях и рассеяны по всему срезу. Отмечается умеренная макрофагальная

реакция (CD68). Реакция с CD1a - в единичных клетках. Выражена сосудистая реакция (CD34, CD31, FVIII). Антиген Ki-67 обнаруживается в единичных клетках. Клетки эпидермиса экспрессируют пЦК, ЕМА. Реакции с CD23, Cyclin D1, IgM, IgG, IgA - отрицательные. Заключение: по гистологической и иммуногистохимической картине нельзя исключить поражение кожи и подкожной клетчатки мелкоклеточной лимфомой на фоне явлений буллезного эпидермолиза.

Пациентка обследована на антигены гистосовместимости HLA. Выявлены антигены гистосовместимости I класса: A3,9(24) и B21(49),35 и II класса: DRB1* 11,13.

Пациентка получила следующее лечение: ретинола пальмитат по 200000 МЕ/сут, кальция



Рис. 6. Ониходистрофия. На бедрах - эрозии и пойкилодермия

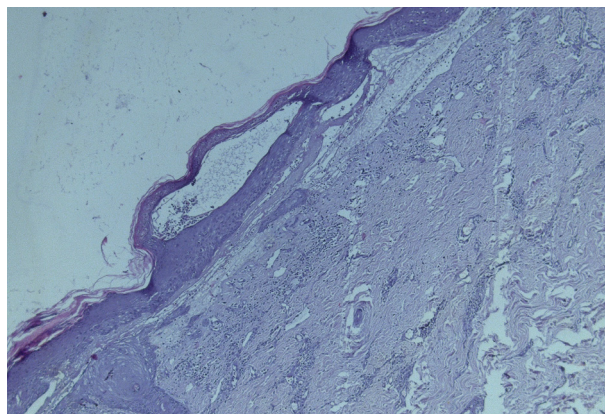


Рис. 7. Акантолиз с образованием пузырей в шиповатом и базальном слоях эпидермиса

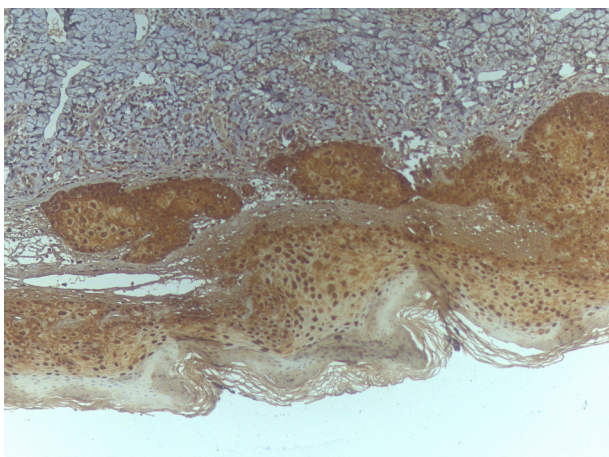


Рис. 8. Иммуногистохимия. Клетки эпидермиса экспрессируют панЦК. Акантолиз в шиповатом и базальном слоях

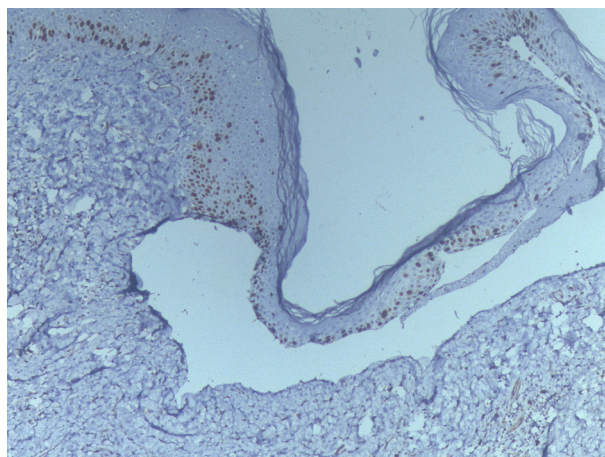


Рис. 9. Иммуногистохимия. Антиген Ki-67 обнаруживается в единичных клетках

глюконат 10% - 10 мл №3, гленцет 5 мг 1 раз в сутки. Местно: крем с мупироцином, крем декспантенол. Рекомендована повторная консультация гематолога, терапевта, эндокринолога. В ходе лечения большинство эрозий эпителизировались, образование пузырных элементов приостановилось.

Клинический случай, описанный в данной статье, представляет научный интерес в первую очередь потому, что пациентка демонстрирует множественную сочетанную патологию, включающую в себя рак щитовидной железы, хронический лимфолейкоз и буллезный эпидермолиз. Каждое из этих заболеваний само по себе является угрожающим жизни процессом, протекает с выраженным ухудшением общего состояния. Однако, у данной пациентки не наблюдается серьезных изменений качества жизни,

общее состояние не нарушено, все заболевания (буллезный эпидермолиз, хронический лимфолейкоз) протекают в контролируемой форме, без применения ГКС препаратов, цитостатиков и биологической терапии. Рак щитовидной железы не дает рецидивов с 1997 года. Пациентка ведет активный образ жизни: занимается спортом, активно проводит досуг, позитивно настроена. Это наталкивает на гипотезу о том, что, возможно, генетические мутации, лежащие в основе данных заболеваний, могут оказывать взаимное влияние на течение патологических процессов, представленных у данной пациентки. В сочетании друг с другом эти мутантные гены, возможно, могут сделать прогноз каждой патологии, которую они обуславливают, более благоприятным с точки зрения качества жизни пациента. Не исключено, что сочетание нескольких мутаций, вызывающих

вышеперечисленные заболевания, может лежать в основе нового синдрома, сочетающего в себе и буллезный эпидермолиз, и хронический лимфолейкоз, и рак щитовидной железы.

Дальнейшее генетическое исследование пациентов с вышеперечисленными заболеваниями сможет однозначно подтвердить или опровергнуть данную гипотезу.

Литература

1. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 70: 1103-1126. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2014.01.903>
2. Fine JD, Hintner H. *Life with epidermolysis bullosa (EB): etiology, diagnosis, multidisciplinary care and therapy.* Wein: Springer-Verlag; 2009: 210-226.
3. Fine JD, Johnson LB, Suchindran CM. The National Epidermolysis Bullosa Registry. *J Invest Dermatol.* 1994 Jun; 102(6): 54S-56S. <http://dx.doi.org/10.1111/1523-1747.ep12388622>
4. Кубанов А.А., Альбанова В.И., Карамова А.Э., Чикин В.В., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Распространенность врожденного буллезного эпидермолиза у населения Российской Федерации. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2015; 3: 21-30. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2015-0-3-21-30>
5. Новиков П.В. Правовые аспекты редких (орфанных) заболеваний в России и в мире. *Медицина* 2013; 4: 50-70.
6. Yasukawa K, Sawamura D, Goto M, Nakamura H, Jung SY, Kim SC, Shimizu H. Epidermolysis bullosa simplex in Japanese and Korean patients: genetic studies in 19 cases. *Br J Dermatol.* 2006; 155:313-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07285.x>
7. Rugg EL, Horn HM, Smith FJ, Wilson NJ, Hill AJ, Magee GJ, Shemanko CS, Baty DU, Tidman MJ, Lane EB. Epidermolysis bullosa simplex in Scotland caused by a spectrum of keratin mutations. *J Invest Dermatol.* 2007; 127: 574-580. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jid.5700571>
8. Bolling MC, Veenstra MJ, Jonkman MF et al. Lethal acantholytic epidermolysis bullosa due to a novel homozygous deletion in DSP: expanding the phenotype and implications for desmoplakin function in skin and heart. *Br J Dermatol.* 2010; 162: 1388-1394. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09668.x>
9. Fassih H, Wessagowit V, Ashton GH et al. Complete paternal uniparental isodisomy of chromosome 1 resulting in Herlitz junctional epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol.* 2005; 30: 71-74. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2230.2004.01660.x>
10. Nakamura H, Sawamura D, Goto M et al. Analysis of the COL7A1 in non-Herlitz junctional epidermolysis bullosa and amelogenesis imperfecta. *Int J Mol Med.* 2006; 18: 333-337. <http://dx.doi.org/10.3892/ijmm.18.2.333>
11. Posteraro P, De Luca N, Meneguzzi G et al. Laminin-5 mutational analysis in an Italian cohort of patients with junctional epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol.* 2004; 123: 639-648. <http://dx.doi.org/10.1111/j.0022-202X.2004.23302.x>
12. Дрождина М.Б. Клинико-морфологические и молекулярные особенности буллезного эпидермолиза. Подходы к классификации. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2019; 3(98): 242-252. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-3-242-252>
13. Varki R, Sadowski S, Uitto J, Pfenninger E. Epidermolysis bullosa. II. Type VII collagen mutations and phenotype-genotype correlations in the dystrophic subtypes. *J Med Genet.* 2007; 44: 181-192. <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.2006.045302>
14. Kern JS, Kohlhase J, Bruckner-Tuderman L et al. Expanding the COL7A1 mutation database: novel and recurrent mutations and unusual genotype-phenotype constellations in 41 patients with dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol.* 2006; 126: 1006-1012. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jid.5700219>
15. Дрождина М.Б. Кошкин С.В. Современный взгляд на клинику, диагностику и лечение вульгарной пузырчатки. Презентация случаев. *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2017; 3: 68-74. <http://dx.doi.org/10.14427/jirai.2017.3.68>
16. Дрождина М.Б. Кошкин С.В. Буллезный пемфигоид. Клиника, диагностика и лечение. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2017; 6: 47-52. <http://dx.doi.org/10.25208/0042-4609-2017-93-6-47-52>
17. Дрождина М.Б. Кошкин С.В. Иутинская А.О. Современные представления об этиологии, патогенезе, клинике, диагностике и лечении буллезного пемфигоида Лёвера. *Клиническая дерматология и венерология* 2018 (17); 5: 53-58. <https://doi.org/10.17116/klinderm.20181705153>
18. Дрождина М.Б., Кошкин С.В. Современный взгляд на клинику, диагностику и лечение герпетиформного дерматоза Дюринга. *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2018; 2: 78-84. <https://doi.org/10.14427/jirai.2018.2.78>
19. Yong AA, Tey HL. Paraneoplastic pemphigus. *Australas J Dermatol.* 2013 Nov. 54(4): 241-250. Available at: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-0960.2012.00921.x>
20. Дрождина М.Б. Паранеопластическая пузырчатка. Современный систематический обзор литературы. *Дерматовенерология. Косметология.* 2019 (5); 4: 412-422.
21. Yiasemides E., Walton J., Marr P. et al. A comparative study between transmission electron microscopy and immunofluorescence mapping in the diagnosis of epidermolysis bullosa. *Am J Dermatopathol* 2006; 28: 387-394. <http://dx.doi.org/10.1097/01.dad.0000211510.44865.6d>
22. Альбанова В.И., Чикин В.В., Епишев Р.В. К вопросу о диагностике врожденного буллезного эпидермолиза. *Вестник дерматологии и венерологии* 2014; (3): 53-59. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2014-0-3-53-59>
23. Heagerty A.H., Eady R.A., Kennedy A.R. et al. Rapid prenatal diagnosis of epidermolysis bullosa letalis using GB3 monoclonal antibody. *Br J Dermatol.* 1987 Sep. 117(3): 271-275. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.1987.tb04132.x>
24. Eskin-Schwartz M., Drozhkina M., Sarig O. et al. Epidermolytic Ichthyosis Sine Epidermolysis. *Am J Dermatopathol.* 2017; 0: 1-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2016.02.414>
25. Альбанова В.И., Гольченко В.А. Лечение буллезного эпидермолиза. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2013; 4: 21-24.
26. Ito K, Sawamura D, Goto M et al. Keratinocyte-fibroblast-targeted rescue of Col7a1-disrupted mice and generation of an exact dystrophic epidermolysis bullosa model using a human COL7A1 mutation. *Am J Pathol.* 2009; 175(6): 2508-2517. <http://dx.doi.org/10.2353/ajpath.2009.090347>
27. Cao T, Longley MA, Wang XJ et al. An Inducible Mouse Model for Epidermolysis Bullosa Simplex. *J. Cell Biol.* 2001; 152(3): 651-656. <http://dx.doi.org/10.1083/jcb.152.3.651>
28. Wally V, Brunner M, Lettner T et al. K14 mRNA reprogramming for dominant epidermolysis bullosa simplex. *Hum. Mol. Genet.* 2010; 19(23): 4715-4725. <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddq405>
29. Petek LM, Fleckman P, Miller DG. Efficient KRT 14 Targeting and Functional Characterization of Transplanted

- Human Keratinocytes for the Treatment of Epidermolysis Bullosa Simplex. *Mol. Ther.* 2010; 18(9): 1624-1632. <http://dx.doi.org/10.1038/mt.2010.102>
30. Natsuga K, Sawamura D, Goto M et al. Response of intractable skin ulcers in recessive dystrophic epidermolysis bullosa patients to an allogene cultured dermal substitute. *Acta Derm. Venereol.* 2010; 90(2): 165-169. <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-0776>
31. Gache Y, Pin D, Gagnoux-Palacios L, Carozzo C et al. Correction of dog dystrophic epidermolysis bullosa by transplantation of genetically modified epidermal autografts. *J. Invest. Dermatol.* 2011; 131(10): 2069-2078. <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2011.172>
32. Titeux M, Pendaries V, Zanta-Boussif MA et al. SIN retroviral vectors expressing COL7A1 under human promoters for ex vivo gene therapy of recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Mol. Ther.* 2010; 18(8): 1509-1518. <http://dx.doi.org/10.1038/mt.2010.91>
33. Baldeschi C, Gache Y, Rattenholl A et al. Genetic correction of canine dystrophic epidermolysis bullosa mediated by retroviral vectors. *Hum. Mol. Genet.* 2003; 12(15): 1897-1905. <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddg200>
34. Медицинские интернет-ресурсы. URL:<https://www.theatlantic.com/science/archive/2017/11/epidermolysis-bullosa-new-skin/545291/> (дата обращения 10.04.2018).
35. Pope E, Lara-Corrales I, Mellerio J et al. A consensus approach to wound care in epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Nov; 67(5): 904-917. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2012.01.016>
36. Мордовцев В.Н., Алчангян Л.В., Мордовцева В.В. Опыт применения куриозина для лечения эрозивно-язвенных поражений кожи. *Русский медицинский журнал.* 2000; 6: 255-256.
37. Fine JD, Manes B, Frangoul H. Systemic granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) enhances wound healing in dystrophic epidermolysis bullosa (DEB): Results of a pilot trial. *J Am Acad Dermatol.* 2015 Jul; 73(1): 56-61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.04.015>
38. Spiliopoulos S, Sabharwal T, Krokidis M et al. Fluoroscopically guided dilation of esophageal strictures in patients with dystrophic epidermolysis bullosa: long-term results. *AJR Am J Roentgenol.* 2012 Jul; 199(1): 208-212. <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.11.8159>

Сведения об авторах:

Дрождина Марианна Борисовна – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии Кировского ГМУ. <https://orcid.org/0000-0002-7689-8350>
drozhdina@yandex.ru, тел. +79128276252

Кошкин Сергей Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии Кировского ГМУ. <https://orcid.org/0000-0002-6220-8304>

Захур Ирина Игоревна – ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии Кировского ГМУ. <https://orcid.org/0000-0002-1495-4038>

Бобро Варвара Андреевна – врач I отделения стационара Кировского областного клинического кожно-венерологического диспансера. <https://orcid.org/0000-0003-2306-1423>

Поступила 28.10.2019 г.