

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.1.012>



Касохов Т.Б.¹ ✉, Тебиева И.С.^{1,2}, Цораева З.А.¹, Габисова Ю.В.², Пелиева Н.Д.¹,
Зинченко Р.А.^{3,4}

¹ Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Россия

² Медико-генетическая консультация Республиканской детской клинической
больницы Республики Северная Осетия – Алания, Владикавказ, Россия

³ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва,
Россия

⁴ Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья
имени Н.А. Семашко, Москва, Россия

Буллезный эпидермолиз в Республике Северная Осетия – Алания: популяционно-генетические особенности, проблемы и перспективы на примере 2 клинических случаев

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн статьи – Касохов Т.Б., Тебиева И.С., Цораева З.А., Пелиева Н.Д.; анализ данных и написание текста – Касохов Т.Б., Тебиева И.С., Габисова Ю.В.; научное редактирование – Тебиева И.С., Зинченко Р.А.

Информированное согласие: авторы имеют подписанные информированные согласия законных представителей пациентов на опубликование их данных в медицинском издании.

Для цитирования: Касохов Т.Б., Тебиева И.С., Цораева З.А., Габисова Ю.В., Пелиева Н.Д., Зинченко Р.А. Буллезный эпидермолиз в Республике Северная Осетия – Алания: популяционно-генетические особенности, проблемы и перспективы на примере 2 клинических случаев. *Педиатрия Восточная Европа*. 2024;12(1):131–141. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.1.012>

Подана: 22.01.2024

Принята: 04.03.2024

Контакты: kasohov@mail.ru

Резюме

Буллезный эпидермолиз (БЭ) относится к группе редко встречающихся заболеваний кожи, которые характеризуются образованием пузырей, эрозий на кожных покровах и слизистых оболочках. Данная патология относится к орфанным заболеваниям, является генетически обусловленной, с разным типом наследования. Базальный слой эпидермиса, зона базальной мембраны и внеклеточный матрикс занимают центральное место в патофизиологии заболевания, а генетические нарушения изменяют структуру или функцию их белков. Мутации затрагивают 20 генов, что объясняет генетическую и клиническую гетерогенность БЭ с формированием четырех основных типов БЭ, включающих более 30 клинических подтипов. Важным диагностическим критерием при буллезном эпидермолизе является ДНК-диагностика. Количество новорожденных детей в Республике Северная Осетия – Алания с 2010 по 2022 г. составило 124 730 человек, при этом диагноз БЭ был подтвержден на молекулярно-генетическом уровне в 2 случаях. Таким образом, за исследуемый период распространенность заболевания составила 1 на 62 365, или 1,6 на 100 000 новорожденных, или 16 случаев на 1 млн, что свидетельствует о достаточно высокой распространенности данной патологии в регионе.

Ключевые слова: дети, буллезный эпидермолиз, дистрофический, пограничный, простой, эрозии, пузыри

Timofey B. Kasokhov¹ ✉, Inna S. Tebieva^{1,2}, Zarina A. Tsoraeva¹, Yulia V. Gabisova²,
Nanuli D. Pelieva¹, Rena A. Zinchenko^{3,4}

¹ North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia

² Medical and Genetic Consultation of the Republican Children's Clinical Hospital of the Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Russia

³ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

⁴ N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia

Epidermolysis Bullosa in the Republic of North Ossetia-Alania: Population Genetic Features, Challenges and Prospects on the Example of Two Clinical Cases

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: article concept and design – Timofey B. Kasokhov, Inna S. Tebieva, Zarina A. Tsoraeva, Nanuli D. Pelieva; data analysis and text writing – Timofey B. Kasokhov, Inna S. Tebieva, Yulia V. Gabisova; scientific editing – Inna S. Tebieva, Rena A. Zinchenko.

Informed consent: the authors obtained signed informed consents from patients' legal representatives for publishing their data in a medical journal.

For citation: Kasokhov T., Tebieva I., Tsoraeva Z., Gabisova Yu., Pelieva N., Zinchenko R. Epidermolysis Bullosa in the Republic of North Ossetia-Alania: Population Genetic Features, Challenges and Prospects on the Example of Two Clinical Cases. *Pediatrics Eastern Europe*. 2024;12(1):131–141 (in Russian). <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.1.012>

Submitted: 22.01.2024

Accepted: 04.03.2024

Contacts: kasokhov@mail.ru

Abstract

Epidermolysis bullosa (EB) belongs to the group of rare skin diseases that are characterized by the formation of blisters and erosions on the skin and mucous membranes. This pathology is an orphan disease and is genetically determined, with different types of inheritance. The basal layer of the epidermis, the basement membrane zone, and the extracellular matrix are central to the pathophysiology of the disease, and genetic changes determine the structure or function of their proteins. Mutations affect 20 genes, and this explains the genetic and clinical heterogeneity of EB with the formation of four main types of EB, including more than 30 clinical subtypes. An important diagnostic criterion for epidermolysis bullosa is DNA diagnostic. The number of newborn children in North Ossetia-Alania from 2010 to 2022 was 124,730 people, while the diagnosis of EB was confirmed at the molecular genetic level in 2 cases. Thus, during the study period, the prevalence of the disease was 1 per 62,365 or 1.6 per 100,000 newborns or 16 cases per 1 million, which indicates a fairly high prevalence of this pathology in the region.

Keywords: children, epidermolysis bullosa, dystrophic, borderline, simple, erosions, blisters

■ ВВЕДЕНИЕ

Буллезный эпидермолиз (БЭ) представляет собой группу редких и в настоящее время неизлечимых генетически детерминированных наследственных заболеваний кожи. Буллезный эпидермолиз характеризуется хрупкостью кожи и слизистых оболочек, возникающей при механической травме, кажущейся незначительной по сдвигающей силе, часто сопровождается поражением ногтей, зубов и волос. Спектр характерных проявлений со стороны кожи широк и включает пузыри, эрозии, раны, которые могут стать хроническими, рубцы, корки, милиумы, атрофию кожи и диспигментацию. При редких подтипах возможно поражение не только кожи, но и мышц, желудочно-кишечного тракта, почек и др., что обусловлено характером экспрессии дефектного белка.

Степень тяжести заболевания варьирует от фенотипически легких до тяжелых инвалидизирующих или летальных вариантов течения, что и определяет ожидаемый прогноз продолжительности жизни. Тяжелые подтипы БЭ развиваются как системные заболевания с вторичным полиорганным поражением и задержкой развития, анемией, заболеваниями сердца и костей, двигательными нарушениями, ранней предрасположенностью к раку кожи и преждевременной смертью. Лечение БЭ исключительно симптоматическое и направлено на профилактику механических травм, уход за ранами, лечение инфекционных осложнений и внекожных проявлений заболевания. К настоящему времени никакие подходы к терапии не могут излечить пациентов от БЭ [1–4].

Распространенность всех форм заболевания колеблется, по данным мировой статистики, от 5 до 20 случаев на 1 млн населения. Согласно оценкам, распространенность БЭ на территории 60 из 85 субъектов Российской Федерации в 2016 г. составила 3,9 на 1 миллион населения [5].

В большинстве стран мира отмечается преобладание в структуре заболевания простого врожденного буллезного эпидермолиза, в ряде стран – дистрофического буллезного эпидермолиза; реже диагностируется пограничный тип заболевания. В Российской Федерации в 2016 г. отмечено преобладание пациентов с простым и дистрофическим врожденным буллезным эпидермолизом (48% и 24% соответственно) [2].

Согласно рекомендациям Третьего международного согласительного совещания по диагностике и классификации буллезного эпидермолиза (2014), различают 4 основных типа и 6 субтипов врожденного буллезного эпидермолиза. Существуют простая, пограничная, дистрофическая формы и синдром Киндлера [5]. При простой (эпидермолитической) форме образование пузырей происходит в базальном слое на уровне эпителиоцитов. Зона блестящей пластинки базальной мембраны соответствует месту появления пузырей при пограничной (соединительной) форме. Для дермолитической формы характерна локализация между дермой и пластинкой базальной мембраны. Насчитывается 30 клинических форм заболеваний, которые различаются по клинической картине, по типу наследования, по течению и по виду возникающих осложнений [6, 7].

При простых формах буллезного эпидермолиза возникают в основном только пузырьные элементы, развивающиеся, как правило, в точках, где имеет место повышенная травматизация. После нескольких дней на таких участках появляются корочки, после которых остаются незначительные эритемы, а затем возникает слабая пигментация.

Пограничная, дистрофическая и, в более редких случаях, простая форма характеризуется образованием обширных эрозивно-язвенных дефектов в местах пузырных высыпаний, при заживлении которых образуются атрофические рубцы.

Для генерализованного дистрофического БЭ, рубцового пограничного, дистрофического БЭ характерно развитие сгибательных контрактур, акроosteолиза, дистрофии ногтей, волос, зубов, которые могут привести к инвалидности. К сожалению, есть формы БЭ, приводящие к летальному исходу. Не стоит забывать и об осложнениях, таких как сепсис и анемия, характерных для тяжелых диссеминированных форм, также приводящих к гибели пациента [7].

Тип наследования БЭ генетически неоднороден: при простом БЭ – аутосомно-доминантный, при пограничном БЭ – аутосомно-рецессивный, дистрофический БЭ наследуется как аутосомно-доминантно, так и аутосомно-рецессивно [8].

Диагноз основывается на клинической картине, патолого-морфологическом исследовании и ДНК-диагностике.

Идентификацию типа/подтипа ВБЭ проводят методом прямой иммунофлюоресценции, оценивая свечение антител к структурным белкам кожи в зоне базальной мембраны биоптата кожи [9, 10].

К настоящему времени выявлено более 1000 мутаций в 20 генах структурных белков кожи. ДНК-диагностика подразумевает исследование нескольких генов:

- при простом БЭ – PLEC, KLHL24, KRT5, KRT14, DST, EXPH5, CD151;
- при пограничном БЭ – LAMA3, LAMB3, LAMC2, COL17A, ITGB4, ITGA3;
- при дистрофическом БЭ – COL7A1;
- при синдроме Киндлера – FERMT1 [9–11].

Этиопатогенетической терапии врожденного буллезного эпидермолиза не существует. В последние годы применяют симптоматическое лечение, основной целью которого является профилактика вторичной инфекции, активация эпителизации эрозивных элементов, снижение болевого синдрома. Для этого используют гидрогелевые повязки, которые меняют ежедневно либо по мере высыхания, неадгезивные виды повязок – каждые 3–4 дня, при наличии избыточного отделяемого с поверхности эрозий и язв – ежедневно. В случаях обильной экссудации применяются абсорбирующие повязки с гидрофильным гелем [8].

В настоящее время ведутся активные разработки в области протеиновой, генной или клеточной заместительной терапии, аллогенной трансплантации костного мозга, использования пуповинной крови или трансплантации плюрипотентных стволовых клеток.

В 2017 г. опубликован первый успешный опыт клеточной терапии пограничной формы БЭ, обусловленной мутациями в генах, кодирующих гликопротеин базальной мембраны ламинин-332. Всего несколько лет назад точная функция ламинина-332 была не совсем ясна, однако сейчас стали известны молекулярные события, необходимые для интеграции гликопротеина в базальную мембрану [12, 13].

На практике в регионах диагностика и лечение БЭ – непростой процесс, и у специалистов могут возникнуть трудности на этапе дифференциальной диагностики, постановки окончательного диагноза и, самое главное, на этапе пожизненного, трудоемкого лечения.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить популяционно-генетические особенности БЭ в Республике Северная Осетия – Алания с 2010 по 2022 г.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнен ретроспективный анализ медицинских карт пациентов с БЭ, диагностированных за исследуемый период.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В Республике Северная Осетия – Алания (PCO-Алания) число новорожденных детей с 2010 по 2022 г. составило 124 730 человек. За исследуемый период клинический диагноз «буллезный эпидермолиз» был установлен в 6 случаях. Из них 4 детей, рожденных с 2010 по 2014 г., скончались в возрасте до 1 года; пациенту 2017 г. р. установлен диагноз «врожденный буллезный эпидермолиз, дистрофическая форма», а у ребенка 2015 г. р. диагноз не подтвержден, в настоящее время у него не наблюдается клинических признаков заболевания. Информация о форме заболевания, результатах ДНК-диагностики и исходах представлена в таблице.

За исследуемый период в республике диагноз БЭ был подтвержден на молекулярно-генетическом уровне в двух случаях. В семье этнических осетин выявлена ранее не описанная в международных базах данных мутация в гомозиготном состоянии в гене LAMB3, характерная для пограничного БЭ. В семье этнических дагестанцев обнаружена также ранее неизвестная мутация в гене COL17A, специфическая в большей степени для дистрофического БЭ [11].

В настоящее время в региональном сегменте регистра государственного внебюджетного благотворительного фонда «Круг добра» состоит 1 пациент с диагнозом БЭ, описанный в клиническом примере № 2.

Информация о пациентах с буллезным эпидермолизом в регионе Information about patients with epidermolysis bullosa in the region

№	Год рождения	Диагноз	ДНК-диагностика	Исход заболевания
1	2010	Буллезный эпидермолиз (клинически)	Не проводилась	Умер
2	2010	Буллезный юнкциональный (пограничный) эпидермолиз	Биаллельная мутация гена LAMB3: с. [3061_3063 delinsAAAAGCTG] + [3061_3063 delinsAAAAGCTG]	Умер (клинический пример № 1)
3	2012	Буллезный эпидермолиз (клинически)	Не проводилась	Умер
4	2014	Буллезный эпидермолиз (клинически)	Не проводилась	Умер
5	2015	Буллезный эпидермолиз (клинически)	Мутаций в «горячих точках» гена LAMB3 не обнаружено	Клинически здоров
6	2017	Врожденный буллезный эпидермолиз, дистрофическая форма	Биаллельная мутация гена COL7A1: chr3:g.4862761 dupENST00000328333.8: c.4172dupENST0000033271.8 :p.G1y1392AtgfsTer10	Проводится симптоматическая терапия (клинический пример № 2)

■ КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Клинический случай 1

Ребенок Г. 2010 г. р., поступил в ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» МЗ РСО-Алания в первые сутки жизни.

Из анамнеза: ребенок от 3-й беременности (1-я, 2-я беременности закончились рождением здоровых детей), протекавшей на фоне угрозы прерывания в первом триместре, 3-х родов в 38 недель гестации. Оценка по шкале Апгар – 7–8 баллов. Вес при рождении – 3340 г, длина – 50 см.

Объективно: правильного телосложения, умеренного питания. Большой родничок 2,0×2,0 см, на уровне костей черепа, не напряжен, не пульсирует. Зрачки D=S, среднего диаметра. Видимые слизистые обычной окраски, чистые, блестящие. Кожные покровы бледно-розовые, сухие. На фоне невоспаленной кожи в области спинки носа и подбородка, задней поверхности левого бедра, голени, в области правого локтевого сустава и обеих стоп визуализируются вскрывшиеся буллезные высыпания от 6 до 40 мм в диаметре с обнаженной эрозированной красной блестящей поверхностью и с обрывками эпидермиса по периметру на неизменном фоне; в паховой области – невскрывшиеся элементы до 3 мм в диаметре с серозно-геморрагическим содержимым. Кожа вокруг больших пальцев кистей с признаками формирующихся булл. Симптом Никольского слабоположительный. Симптом «бледного пятна» – 2 сек. Ногти безымянных пальцев на кистях отсутствуют, ногтевая поверхность красного цвета с сукровицей. Ногтевая пластина указательного пальца левой кисти с признаками начавшегося отторжения. Ногтевые пластины других пальцев истончены, деформированы выворотом наружу. Экскурсия грудной клетки в полном объеме. Аускультативно: выслушивается пузрильное дыхание над всей поверхностью легких,



Рис. 1. Пациент, описываемый в клиническом примере № 1
Fig. 1. Patient described in clinical case № 1

хрипов нет. Пульс на периферических артериях пальпируется, удовлетворительного напряжения и наполнения. Тоны сердца приглушены, ритм сохранен. Живот не вздут, мягкий, доступен пальпации. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см, селезенка не пальпируется. Перистальтика кишечника выслушивается. Физиологические отправления в норме.

Результаты параклинических методов исследования. Общий анализ крови: Hb – 147 г/л, эритроциты – $4,03 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $19,0 \times 10^9/л$, сегментоядерные – 51%, эозинофилы – 0%, лимфоциты – 30%, моноциты – 5%.

Общий анализ мочи: цвет светло-желтый, удельный вес 1012, прозрачность – мутная, белок не найден, лейкоциты – 1-2-3-1 в поле зрения, эпителий единичный, соли – кристаллы мочевой кислоты.

Биохимическое исследование крови: в пределах нормы.

По данным рентгенографии органов грудной клетки, нейросонограммы, ЭхоКГ, УЗИ внутренних органов патологии не выявлено.

Проводились атравматичное пеленание, обработка элементов водным раствором метиленового синего, смазывание элементов мазью солкосерил, витаминотерапия.

В Центре генетики и молекулярной диагностики университетской клиники г. Фрайбурга проведено молекулярно-генетическое исследование: анализ цепи кодированного участка и соответствующих мест прикрепления гена LAMB3. Выявлена биаллельная мутация LAMB3 гена: с. [3061_3063delinsAAAAGCTG] + [3061_3063delinsAAAAGCTG], которая приводит к сдвигу рамки считывания генетического кода и формированию преждевременного Stop-Kodon в ламинин-бета3 полипептиде (p.V1021KfsX11).

По результатам клинических проявлений – варианту поражения кожных покровов – и ДНК-диагностики был выставлен диагноз: буллезный юнкциональный (пограничный) эпидермолиз (Epidermolysis bullosa junctionalis).

Несмотря на проводимую симптоматическую терапию, в возрасте 8 месяцев ребенок умер.

Клинический случай 2

Ребенок Г. 2017 г. р., состоит на учете в медико-генетической консультации ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» МЗ РСО-Алания с диагнозом: врожденный буллезный эпидермолиз, дистрофическая форма. Стеноз пищевода со стриктурой, состояние после баллонной дилатации. Частичная вторичная адентия. Васкуляризованное помутнение роговицы OD, периферическое помутнение роговицы OS. Легкая белково-энергетическая недостаточность.

Ребенок рожден женщиной 35 лет, родители считают себя здоровыми. У матери 3-я беременность, протекавшая без особенностей, 2-е срочные роды. Положение плода головное. Вес при рождении – 3650 г, рост – 53 см. Оценка по шкале Апгар 8–8 баллов. С рождения отмечается частичное отсутствие кожи на верхних и нижних конечностях. На 2-е сутки жизни переведена в РДКБ, где находилась около 1 месяца. Получала симптоматическое лечение: атравматичное пеленание, перевязки с использованием октенисепта, пронтосана, крема бепантен плюс, актовегин геля, аргосульфана, судокрема, мепилекса. Бинтовать – пеха-крепп, поверх пеха-хафт для фиксации. Выписана с улучшением с рекомендациями по наблюдению специалистов



Рис. 2. Пациент, описываемый в клиническом примере № 2
Fig. 2. Patient described in clinical case № 2

по месту жительства. В последующем неоднократно находилась на стационарном лечении в дерматологическом и хирургическом отделениях разных федеральных центров. В возрасте 7 лет 7 месяцев с жалобами на невозможность приема твердой пищи, срыгивания и рвоту повторно госпитализирована в хирургическое отделение с неотложной и плановой помощью ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» МЗ РФ по системе ВМП (высокоспециализированной медицинской помощи).

Объективно: общее состояние тяжелое. Температура 36,6 °С. Положение вынужденное. Рост стоя – 118 см, вес – 18,5 кг. ППТ – 0,78 кв. м. ИМТ – 13,3. Уровень физического развития ребенка ниже среднего. Подкожно-жировая клетчатка слабо выражена. Кожные покровы бледно-розовые, на лице и теле – эрозии, покрытые корочками, участки гиперемии. На слизистых оболочках ротовой полости эрозии, сращение уздечки языка, микростомия; глаза – эктропион. Ногтей на пальцах рук и ног нет. Зев розовый, миндалины не увеличены. Частичная контрактура и псевдосиндактилия на кистях и полная псевдосиндактилия на стопах с обеих сторон. Носовое дыхание свободное. В легких дыхание везикулярное, прослушивается во всех отделах, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный, шумов нет. Живот мягкий, доступен к пальпации во всех отделах, не вздут, симптомов раздражения брюшины нет, печень +1 см, селезенка не пальпируется. Стул 1 раз в 3–4 дня. Дизурии нет. Нервно-психическое развитие соответствует возрасту.

Результаты параклинических методов исследования. Общий анализ крови: Hb – 129 г/л, эритроциты – $4,0 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $5,0 \times 10^9$ /л, сегментоядерные – 65%, эозинофилы – 1%, лимфоциты – 21%, моноциты – 5%, СОЭ – 3 мм/ч.

Общий анализ мочи: цвет соломенный, удельный вес 1010, прозрачность – мутная, белок не найден, лейкоциты – 2-2-3-1 в поле зрения, эпителий единичный, соли – оксалаты.

Биохимическое исследование крови: в пределах нормы.

Рентгенография кистей (оценка костного возраста): костный возраст соответствует примерно 5–5,5 года; отстает от календарного 2 года. Отмечаются контрактуры межфаланговых суставов.

Рентгенография и рентгеноскопия пищевода с контрастным усилением в прямой и боковой проекции с применением 50 мл визипака (спустя 7 дней после баллонной дилатации пищевода): акт глотания не нарушен. Проходимость пищевода сохранена. По сравнению с исследованием до дилатации диаметр пищевода немного увеличился, но сохраняется сужение на уровне верхней трети пищевода до 5–4,5 мм (ранее до 4×4–5 мм) протяженностью около 3 см (без существенной динамики). Кардио-эзофагеальный переход расположен под куполами диафрагмы. Заключение: рентгенологическая картина умеренного стеноза верхней трети пищевода без нарушения проходимости для контрастного вещества, неравномерности диаметра пищевода на всем протяжении.

УЗИ органов брюшной полости: желчный пузырь нормальных размеров 50×14 мм; форма правильная; стенки не изменены; просвет свободен; размеры поджелудочной железы: головка 15 мм, тело 11 мм, хвост 16; эхогенность средняя; однородная; уплотнены стенки сосудов; проток не расширен; печень: размер увеличен; ЛД 80; ПД 110; контур ровный; паренхима неоднородная, повышенной эхогенности; воротная вена 6 мм; печеночные вены не изменены мм; селезенка 80×40 мм; паренхима однородная, средней эхогенности; селезеночная вена не расширена; желудок: секрета нет, стенки нормальные; двенадцатиперстная кишка: секрета нет, стенки нормальные; значительно расширена ампула прямой кишки. Заключение: признаки вторичных изменений поджелудочной железы, гепатоспленомегалии, изменений паренхимы печени.

Консультация офтальмолога: рекомендована очковая коррекция, капли глазные – слезозаменители, корнерегель.

В отделении проведено лечение в соответствии с наименованием ВМП «Реконструктивно-пластические операции на пищеводе, желудке», моделью пациента «рубцовые стриктуры пищевода» и методом лечения «баллонная пластика пищевода».

Через 7 суток после операции на фоне проводимой терапии выписывается с улучшением за счет клинической проходимости пищевода.

В соответствии с клиническими рекомендациями ребенку по жизненным показаниям рекомендованы симптоматическая терапия и перевязочные материалы. Всем необходимым пациент полностью обеспечивается из средств государственного внебюджетного благотворительного фонда «Круг добра».

Пробанду проведено полноэкзомное секвенирование. Выявлен ранее не описанный в базе данных популяционных частот gnomAD вариант в гомозиготном состоянии в экзоне 36 (из 118) гена COL7A1, приводящий к сдвигу рамки считывания: chr3:g.4862761dupENST00000328333.8:c.4172dupENST0000033271.8: p.G1y1392AtgfsTer10. Патогенные варианты в гене COL7A1 приводят к развитию дистрофического БЭ.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По литературным данным, в разные годы показатель распространенности БЭ по субъектам РФ находился в пределах от 0 до 21,03 на 1 млн населения, составив в среднем 3,9. На 2016 г. максимальные показатели были отмечены в Мордовии – 21,03, Дагестане – 19,82, Чеченской Республике – 14,72, Ингушетии – 14,68, в Тамбовской и Томской областях – 15,31 и 13,92 соответственно. Минимальные значения выявлены в Бурятии – 2,03, в Кабардино-Балкарской Республике – 2,3, а также в Пермском крае – 2,66 [4].

Количество новорожденных детей в РСО-Алания с 2010 по 2022 г. составило 124 730 человек, при этом диагноз БЭ был подтвержден на молекулярно-генетическом уровне в 2 случаях. Таким образом, за исследуемый период распространенность заболевания составила 1 на 62 365, или 1,6 на 100 000 новорожденных, или 16 случаев на 1 млн, что свидетельствует о достаточно высокой распространенности данной патологии в регионе.

Проблемы, возникающие на этапе подтверждающей ДНК-диагностики, обусловлены генетической гетерогенностью заболевания и высокой стоимостью исследования, так как оно не входит в перечень бюджетных. В то же время результат генетического исследования пробанда и его родителей является основой последующего медико-генетического консультирования семьи, расчета риска рождения больного ребенка повторно и используется при проведении пренатальной диагностики, что является основным способом профилактики заболевания.

Описанные клинические случаи подтвержденного врожденного БЭ указывают на то, что, несмотря на разные формы, течение заболевания в обоих случаях оставалось тяжелым и требовало не только объемной многогранной медицинской, но и паллиативной помощи.

К сожалению, на сегодняшний день не существует таргетного лечения пациентов с БЭ. В настоящее время терапия БЭ заключается в уходе за длительно не заживающими дефектами кожи и коррекции развившихся осложнений болезни. Основное внимание уделяется обработке ран и обеспечению пациентов специальным перевязочным материалом с целью профилактики инфицирования. Значительная оптимизация лечебного процесса наметилась благодаря включению нозологии в перечень заболеваний, обеспечивающихся за счет фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими заболеваниями, «Круг добра». Проблема лечения пациентов с БЭ остается нерешенной, требует дальнейшего изучения, и, возможно, ее решение реализуется с помощью методов генной терапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pânzaru M.C., Caba L., Florea L., Braha E.E., Gorduza E.V. Epidermolysis bullosa – a different genetic approach in correlation with genetic heterogeneity. *Diagnostics*. 2022;12(6):1325. doi: 10.3390/diagnostics12061325
2. *Federal clinical guidelines for the provision of medical care to children with congenital epidermolysis bullosa*. Ministry of Health of the Russian Federation. Union of Pediatricians of Russia. M. 2020. (in Russian)
3. Has C., Nystrom A., Saeidian A.H. Epidermolysis bullosa: Molecular pathology of connective tissue components in the cutaneous basement membrane zone. *Matrix Biol*. 2018;71–72:313–329.
4. Uitto J., Bruckner-Tuderman L., McGrath J.A. EB2017-progress in epidermolysis bullosa research toward treatment and cure. *J Invest Dermatol*. 2018;138:1010–1016.
5. Kubanov A.A., Karamova A.E., Chikin V.V., Bogdanova E.V., Monchakovskaya E.S. Epidemiology and Providing of Healthcare for Patients with Inherited Epidermolysis Bullosa in the Russian Federation. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2018;73(6):420–430. doi: 10.15690/vramn980. (in Russian)
6. Fine J.D., Eady R.A., Bauer E.A. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(6):931–950.
7. Fine J.D., Bruckner-Tuderman L., Eady R.A. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(6):1103–1126.
8. Lykova S.G., Maksimova Yu.V., Nemchaninova O.B., Guseva S.N., Omigov V.V., Aidugolova S.V. Congenital epidermolysis bullosa. *Archives of Pathology*. 2018;4. Available at: <https://doi.org/10.17116/patol201880454>. (in Russian)
9. Kubanova A.A., Kubanov A.A., Al'banova V.I., Karamova A.E., Chikin V.V., Rakhmatulina M.R. Hereditary epidermolysis bullosa. *Federal clinical recommendations. Dermato-venereology: 2015: Skin diseases. Sexually transmitted infections*. Moscow: Delovoi ekspress. 2016:122–141. (in Russian)
10. Kotalevskaya Yu.Yu., Stepanov V.A. Molecular genetic basis of epidermolysis bullosa. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2023;27(1):18–27. doi: 10.18699/VJGB-23-04. (in Russian)



11. Gadzhimuradov M.N., Gadzhimuradova K.M., Alieva M.G., Mamasheva G.D. Congenital epidermolysis bullosa. Clinical features and own observations. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2020;19(5):647–654. Available at: <https://doi.org/10.17116/klinderma202019051647>. (in Russian)
12. Yusupova L.A., Yunusova E.I., Garaeva Z.S., Mavlyutova G.I., Morozova M.A. The modern features of the clinics, diagnostics and treatment of patients with epidermolysis bullosa. *Lechaschi Vrach*. 2018;1:71–74. (in Russian)
13. Hirsch T., Rothoef T., Teig N., Bauer J.W., Pellegrini G., De Rosa L., Scaglione D., Reichelt J., Klausegger A., Kneisz D., Romano O., Secone Seconetti A., Contin R., Enzo E., Jurman I., Carulli S., Jacobsen F., Luecke T., Lehnhardt M., Fischer M., Kueckelhaus M., Quaglino D., Morgante M., Biciato S., Bondanza S., De Luca M. Regeneration of the entire human epidermis using transgenic stem cells. *Nature*. 2017;551(7680):327–332. Available at: <https://doi.org/10.1038/nature24487>