

## Клинические и эпидемиологические особенности врожденного буллезного эпидермолиза в Республике Дагестан

К. М. Гаджимурадова<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-8101-1665, gadzhimuradova.kamilla@mail.ru

М. А. Иванова<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-7714-7970, maisa961@mail.ru

М. Н. Гаджимурадов<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-3663-3235, gabenu@mail.ru

С. Н. Алиева<sup>3</sup>, ORCID: 0000-0003-0363-225, salihat-72@yandex.ru

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Дагестанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 367012, Россия, Махачкала, пл. Ленина, 1

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, 17

<sup>3</sup> Государственное бюджетное учреждение Республики Дагестан Республиканский кожно-венерологический диспансер; 367027, Россия, Махачкала, ул. Санитарная, 53

**Резюме.** Врожденный буллезный эпидермолиз относится к орфанным (редким – не более 10 случаев на 100 000 населения) заболеваниям. В РФ показатель его распространенности в 2016 г. составлял 3,9 на 1 миллион населения. С целью исследования клинико-генетических особенностей и распространенности врожденного буллезного эпидермолиза и семейного анамнеза больных с данным диагнозом в Дагестане была изучена клиническая картина, особенности течения и семейный анамнез 127 пациентов, верифицирован тип и субтип заболевания. У 12 пациентов методом полноэкзомного секвенирования ДНК подтверждена генетическая природа врожденного буллезного эпидермолиза. По степени тяжести течения заболевания пациенты распределены в четыре группы. Большинство из них составили группу с легкой и средней тяжестью: простой врожденный буллезный эпидермолиз Вебера – Коккейна – 53 (41,73 ± 4,38%, n = 127) и простой герпетиформный Доулинга – Меара – 11 (8,66 ± 2,5%, n = 127), доминантный дистрофический врожденный буллезный эпидермолиз – 3 (2,36 ± 1,35%, n = 127) и рецессивный генерализованный немутулирующий дистрофический врожденный буллезный эпидермолиз – 1 (0,79 ± 0,79%, n = 127), пограничный врожденный буллезный эпидермолиз – 8 (6,3 ± 2,16%, n = 127), а также синдром Киндлера – 1 (0,79 ± 0,79%, n = 127). Пациенты с генерализованным рецессивным дистрофическим врожденным буллезным эпидермолизом вошли в группу тяжелого либо очень тяжелого течения – 7 (5,51 ± 2,07%, n = 127) и 21 (16,54 ± 3,32%, n = 127) соответственно. Более половины заболевших ВБЭ в Дагестане (63,78 ± 4,26%) составили дети, среди взрослых до 6,3 ± 2,16% были в возрасте от 56 до 63 лет, что требовало дифференцированного подхода к ведению пациентов. У большинства больных рецессивным дистрофическим врожденным буллезным эпидермолизом и пограничным врожденным буллезным эпидермолизом установлены близкородственные браки родителей, что являлось наиболее характерным для 12 районов республики. **Ключевые слова:** врожденный буллезный эпидермолиз, тип и субтип, распространенность, ДНК-исследование, близкородственный брак.

**Для цитирования:** Гаджимурадова К. М., Иванова М. А., Гаджимурадов М. Н., Алиева С. Н. Клинические и эпидемиологические особенности врожденного буллезного эпидермолиза в Республике Дагестан // Лечащий Врач. 2022; 2 (25): 54-63. DOI: 10.51793/OS.2022.25.2.009

## Clinical and epidemiological features of congenital epidermolysis bullosa in the Republic of Dagestan

Kamilla M. Gadzhimuradova<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-8101-1665, gadzhimuradova.kamilla@mail.ru

Maisa A. Ivanova<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-7714-7970, maisa961@mail.ru

Marat N. Gadzhimuradov<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-3663-3235, gabenu@mail.ru

Salikhat N. Alieva<sup>3</sup>, ORCID: 0000-0003-0363-225, salihat-72@yandex.ru

<sup>1</sup> Federal State Budgetary General Educational Institution of the Higher Education Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Lenin Square, Makhachkala, 367012, Russia

<sup>2</sup> Moscow Research and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Department of Healthcare; 17 Leninsky Prospekt, Moscow, 119071, Russia

<sup>3</sup> State budgetary institution of the Republic of Dagestan Republican skin and venereal clinic; 53 Sanitary Street, Makhachkala, 367027, Russia

**Abstract.** Congenital epidermolysis bullosa refers to orphan (rare — no more than 10 cases per 100,000 population) diseases. In the Russian Federation, its prevalence rate in 2016 was 3,9 per 1 million population. The objective was to study the clinical and genetic characteristics, prevalence, and family history of congenital epidermolysis bullosa patients in the Republic of Dagestan. The clinical picture, features of the course and family history of 127 patients with the diagnosis of congenital epidermolysis bullosa living in the Republic of Dagestan were studied, and the type and subtype of the disease were verified. In 12 patients, the genetic nature of congenital epidermolysis bullosa was confirmed by full-exomal DNA sequencing. According to the severity of congenital epidermolysis bullosa, patients were divided into four groups. Most of them were in the group with mild to moderate severity: Weber — Cockayne congenital epidermolysis bullosa — 53 (41,73 ± 4,38%, n = 127) and Dowling — Mear herpetiform — 11 (8,66 ± 2,5%, n = 127), dominant dystrophic congenital epidermolysis bullosa — 3 (2,36 ± 1,35%, n = 127) and recessive generalized non — mutating dystrophic congenital epidermolysis bullosa — 1 (0,79 ± 0,79%, n = 127), borderline dystrophic congenital epidermolysis bullosa — 8 (6,3 ± 2,16%, n = 127), and Kindler syndrome — 1 (0,79 ± 0,79%, n = 127). Patients with generalized recessive dystrophic congenital epidermolysis bullosa were included in the group with severe or very severe course — 7 (5,51 ± 2,07%, n = 127) and 21 (16,54 ± 3,32%, n = 127), respectively. More than half of the cases of congenital epidermolysis bullosa in the Republic of Dagestan (63,78 ± 4,26%) were children, up to 6,3 ± 2,16% were aged from 56 to 63 years, which required a differentiated approach in their management. The majority of patients with recessive dystrophic congenital epidermolysis bullosa and borderline dystrophic congenital epidermolysis bullosa had closely related parental marriages, which was most typical for 12 districts of the Republic.

**Keywords:** congenital epidermolysis bullosa, type and subtype, prevalence, DNA-research, closely related marriage.

**For citation:** Gadzhimuradova K. M., Ivanova M. A., Gadzhimuradov M. N., Alieva S. N. Clinical and epidemiological features of congenital epidermolysis bullosa in the Republic of Dagestan // *Lechaschi Vrach*. 2022; 2 (25) 54-63. DOI: 10.51793/OS.2022.25.2.009

**В**рожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) входит в группу гетерогенных редких генодерматозов с развитием пузырей на участках травмирования кожи и слизистых оболочек. Этиопатогенезом всех форм заболевания является мутация генов, кодирующих структурные белки кератиноцитов и базальной мембраны. В последующем отсутствие продукции или снижение экспрессии этих белков приводит к нарушению межклеточных связей, разделению структур в эпидермисе или на уровне эпидермально-дермального соединения [1, 2].

В настоящее время различают четыре типа ВБЭ, при которых пузыри образуются на разном уровне кожи: простой (ПВБЭ), дистрофический (ДВБЭ), пограничный (ПгрВБЭ) и синдром Киндлера [3].

ВБЭ относится к орфанным (редким — не более 10 случаев на 100 000 населения) заболеваниям [4]. В РФ показатель его распространенности в 2016 г. был на уровне 3,9 на 1 миллион населения [5].

Диагноз ВБЭ преимущественно основан на фенотипических данных. При наличии типичных проявлений верификация типа и субтипа ВБЭ — несложная задача. Однако атипичные проявления, отсутствие заболевания в семье и период новорожденности затрудняют идентификацию заболевания. В этих случаях диспансерное наблюдение позволяет выявлять дополнительные клинические признаки ВБЭ, а проведение лабораторно-инструментальных методов исследования — установить тип и подтип ВБЭ [6]. С этой целью используют ДНК-диагностику, иммунофлюоресцентное антигенное картирование и электронную микроскопию [1, 7].

Целью настоящего исследования было изучить клинико-генетические особенности, распространенность ВБЭ и семейный анамнез пациентов с данным диагнозом в Республике Дагестан.

## Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в Центре ВБЭ ГБУ РД РКВД. В 2020 г. обследованы 127 пациентов с диагнозом

ВБЭ. При анализе исследуемой группы придерживались номенклатуры болезней в соответствии с МКБ-10 с указанием типа ВБЭ: простой — супрабазальный (летальный акантолитический, поверхностный, отсутствие белка плакофилина-1) и базальный (локализованный Вебера — Коккейна, генерализованный Кебнера, генерализованный герпетический Доулинга — Меара) (Q81.0), дистрофический — доминантный Коккейна — Турена, рецессивный Аллопо — Сименса (Q81.2), пограничный — не-Херлитца, Херлитца и с атрезией пилоруса (Q81.1), другой (синдром Киндлера) (Q81.8), неуточненный (Q81.9). При верификации субтипа использовали классификацию, отраженную в Федеральных клинических рекомендациях [8, 9] и методических рекомендациях Департамента здравоохранения города Москвы [10].

Молекулярно-генетическое исследование проводилось 12 пациентам в Москве в центре генетики и репродуктивной медицины «Генетико», а также в ЗАО «Геноаналитика». Исследования выполнялись по полноэкзомному секвенированию ДНК человека (секвенирование кодирующих частей и сайтов сплайсинга генов человека, более 20 000 генов) с клинической интерпретацией данных (мутаций в генах *KRT5*, *KRT14*, *LAMB3*, *LAMA3*, *LAMC2*, *COL17A1*, *MMPI*, *ITGB4*, *ITGA6*, *PLEC1*, *PKP1*, *DSP*, *KIND1*, *COL7A1*, *DST*, *EXPH5*, *ITGA3*) для подтверждения генетической природы заболевания «буллезный эпидермолиз». Геномная ДНК выделялась методом лизиса клеток с последующей очисткой на стекловолоконных фильтрах (реактивы QIAamp DNA Mini Kit, Qiagen), а затем использовалась для приготовления геномных библиотек для массового параллельного секвенирования (KAPA Library Preparation Kit, Illumina, Roche). Из полученных библиотек методом гибридизации отбирались только те участки ДНК, которые соответствуют экзонам генов и сайтам сплайсинга (Sure Select All Exon V7, Agilent). Далее определялась их нуклеотидная последовательность на секвенаторе (HiSeq 1500, Illumina; реактивы HiSeq Rapid SBS Kit v2). Полученные чтения были картированы

на кодирующие районы генома человека. Затем проводился поиск однонуклеотидных полиморфизмов и малых (до 50 нуклеотидов) инсерций и делеций.

Обработка данных секвенирования проводилась с использованием автоматизированного алгоритма, включающего выравнивание чтений на референсную последовательность генома человека (*GRCh37/hg19*), постпроцессинг выравнивания, выявление вариантов и их фильтрацию по качеству, а также аннотацию по транскриптам из базы RefSeq. Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы выборки здоровых добровольцев проектов «1000 геномов», Exome Aggregation Consortium (Консорциум по агрегации экзома) и Genome Aggregation Database (База данных по агрегации генома). Координаты

мутаций указаны в соответствии с референсной сборкой генома человека *GRCh37/hg19*.

База данных болезней и клинической значимости мутаций OMIM содержит только известные и описанные в научной литературе на момент проведения исследования гены. Некоторые кодирующие последовательности могут быть прочитаны с недостаточным покрытием. Метод не гарантирует обнаружения мутаций в интронных областях вне сайтов сплайсинга и определения цис/транс положения пар гетерозиготных мутаций. Метод не предназначен для выявления инсерций и делеций длиной более 50 нуклеотидов; анализа вариаций длины повторов (в том числе экспансии триплетов); оценки уровня метилирования; обнаружения хромосомных перестро-

Клинические типы и субтипы ВБЭ, степень тяжести их течения и BEBS, n = 127 [таблица составлена авторами] / Clinical types and subtypes of congenital epidermolysis bullosa, severity of their course and BEBS, n = 127 [table compiled by the authors]

Таблица 1

| Тип, субтип ВБЭ, n = 127 |                 |                                                        | Количество, человек (%) | Степень тяжести течения ВБЭ       |                                            |                                            |                                                 |
|--------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------|
|                          |                 |                                                        |                         | Легкая<br>(диапазон BEBS до 10,0) | Средняя<br>(диапазон BEBS от 10,1 до 25,0) | Тяжелая<br>(диапазон BEBS от 25,1 до 45,0) | Очень тяжелая<br>(диапазон BEBS от 45,1 и выше) |
| Простой БЭ               |                 | Простой локализованный Вебера — Коккейна               | 53 (41,73 ± 4,38%)      | 52 (40,94 ± 4,36%)                | 1 (0,79 ± 0,79%)                           |                                            |                                                 |
|                          |                 | Генерализованный Кебнера                               | 19 (14,96 ± 3,17%)      | 17 (13,39 ± 3,02%)                | 2 (1,57 ± 1,1%)                            |                                            |                                                 |
|                          |                 | Герпетиформный Доулинга — Меара                        | 12 (9,45 ± 2,6%)        | 3 (2,36 ± 1,35%)                  | 8 (6,3 ± 2,16%)                            | 1 (0,79 ± 0,79%)                           |                                                 |
|                          |                 | Итого                                                  | 84 (66,14 ± 4,2%)       | 72 (56,7 ± 4,4%)                  | 11 (8,66 ± 2,5%)                           | 1 (0,79 ± 0,79%)                           |                                                 |
| Дистрофический ВБЭ       | Доминантный ВБЭ | Коккейна — Турена                                      | 3 (2,36 ± 1,35%)        | 1 (0,79 ± 0,79%)                  | 1 (0,79 ± 0,79%)                           | 1 (0,79 ± 0,79%)                           |                                                 |
|                          |                 | Пазини                                                 | 1 (0,79 ± 0,79%)        |                                   | 1 (0,79 ± 0,79%)                           |                                            |                                                 |
|                          |                 | Всего                                                  | 4 (3,15 ± 1,55%)        | 1 (0,79 ± 0,79%)                  | 2 (1,57 ± 1,1%)                            | 1 (0,79 ± 0,79%)                           |                                                 |
|                          | Рецессивный ВБЭ | Генерализованный рецессивный                           | 28 (22,05 ± 3,68%)      |                                   |                                            | 7 (5,51 ± 2,07%)                           | 21 (16,54 ± 3,32%)                              |
|                          |                 | Генерализованный не мутирующий                         | 1 (0,79 ± 0,79%)        |                                   | 1 (0,79 ± 0,79%)                           |                                            |                                                 |
|                          |                 | Всего                                                  | 29 (22,83 ± 3,72%)      |                                   | 1 (0,79 ± 0,79%)                           | 7 (5,51 ± 2,02%)                           | 21 (16,54 ± 3,32%)                              |
|                          | Итого           |                                                        | 33 (26,0 ± 3,9%)        | 1 (0,79 ± 0,79%)                  | 3 (2,36 ± 1,35%)                           | 8 (6,3 ± 2,16%)                            | 21 (16,54 ± 3,32%)                              |
| Пограничный ВБЭ          |                 | Пограничный генерализованный не-Херлитца (нелетальный) | 3 (2,36 ± 1,35%)        | 1 (0,79 ± 0,79%)                  | 2 (1,57 ± 1,1%)                            |                                            |                                                 |
|                          |                 | Пограничный локализованный не-Херлитца                 | 5 (3,94 ± 1,73%)        | 1 (0,79 ± 0,79%)                  | 4 (3,15 ± 1,55%)                           |                                            |                                                 |
|                          |                 | Итого                                                  | 8 (6,3 ± 2,16%)         | 2 (1,57 ± 1,1%)                   | 6 (4,72 ± 1,88%)                           |                                            |                                                 |
| Синдром Киндлера         |                 |                                                        | 1 (0,79 ± 0,79%)        |                                   | 1 (0,79 ± 0,79%)                           |                                            |                                                 |
| Неуточненный БЭ          |                 |                                                        | 1 (0,79 ± 0,79%)        | 1 (0,79 ± 0,79%)                  |                                            |                                            |                                                 |
| Итого                    |                 |                                                        | 127 (100%)              | 76 (59,84 ± 4,35%)                | 21 (16,54 ± 3,32%)                         | 9 (7,09 ± 2,28%)                           | 21 (16,54 ± 3,32%)                              |

ек и полиплоидий; исследования мутаций в состоянии мозаицизма.

Результаты секвенирования интерпретировались в контексте клинической картины и семейной истории.

## Результаты и обсуждение

Пациенты были распределены на 4 группы в соответствии со степенью тяжести ВБЭ, оценка которой проводилась с помощью Бирмингемского индекса тяжести БЭ (Birmingham Epidermolysis Bullosa Severity score [BEBS]) и по общей сумме баллов из 11 параметров (площадь поражения кожи, ногтей, полости рта, глаз, гортани, пищевода, рубцевание, рак кожи, хроническая рана, алоpecia, недостаточность питания) [11]. Тип и субтип пациента с ВБЭ автоматически не определяют степень тяжести его заболевания. Так, в 2009 г. С. Moss и соавт. на 97 пациентах определяли средний показатель Бирмингемского индекса для клинических форм ВБЭ, но диапазон расхождения был очень широкий. Например, при рецессивном дистрофическом ВБЭ он составлял от 4,3 до 69,0, при среднем показателе – 22,9 ( $n = 23$ ) [11]. Мы определили ориентировочные диапазоны этого индекса для 4 степеней тяжести ВБЭ, проанализировав материалы 127 пациентов. К легкой степени тяжести течения ВБЭ отнесли пациентов с показателем

## ЧИСЛО БОЛЬНЫХ С ДИАГНОЗОМ, УСТАНОВЛЕННЫМ ВПЕРВЫЕ В ЖИЗНИ

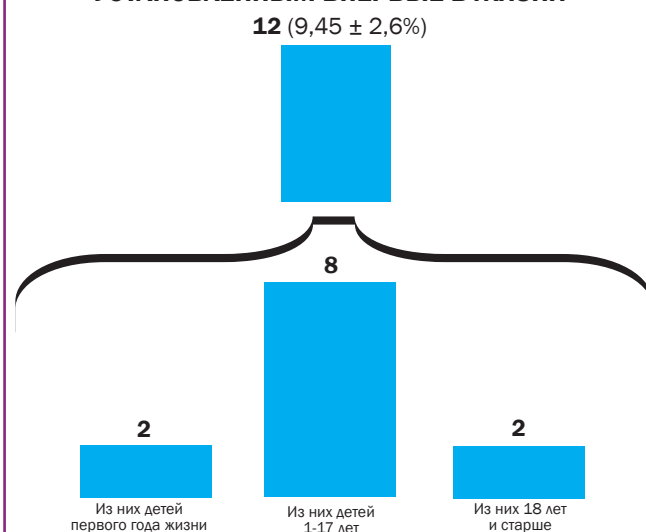


Рис. 3. Больные врожденным буллезным эпидермолизом с впервые верифицированным диагнозом ( $n = 127$ ) [данные получены авторами] / Patients with congenital epidermolysis bullosa with a newly verified diagnosis ( $n = 127$ ) [data obtained by the authors]

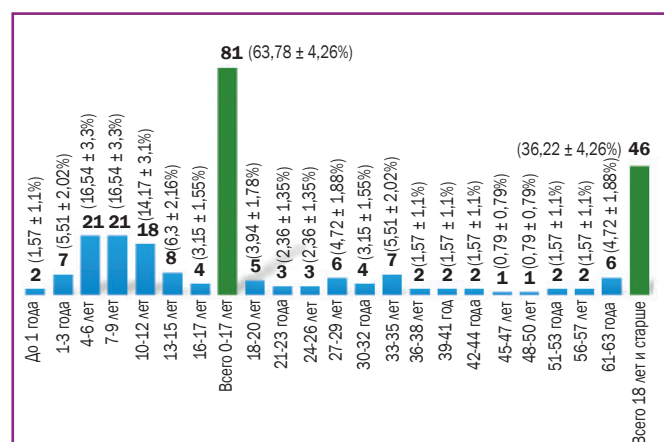


Рис. 1. Возраст больных врожденным буллезным эпидермолизом в Республике Дагестан ( $n = 127$ ) [данные получены авторами] / Age of patients with congenital epidermolysis bullosa in the Republic of Dagestan ( $n = 127$ ) [data obtained by the authors]

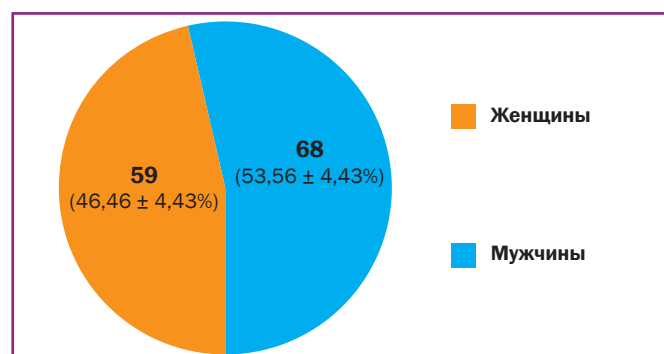


Рис. 2. Гендерное распределение больных врожденным буллезным эпидермолизом ( $n = 127$ ) [данные получены авторами] / Gender distribution of patients with congenital epidermolysis bullosa ( $n = 127$ ) [data obtained by the authors]

BEBS – 10,0 и ниже. К средней – BEBS 10,1-25,0. Для тяжелой установлен диапазон 25,1-45,0 и очень тяжелой – BEBS 45,1 и выше. Актуальную для этой работы информацию мы фиксировали в разработанной анкете больного ВБЭ. Исходя из показателей BEBS, 127 пациентов с верифицированным типом и субтипом ВБЭ были распределены нами по степени тяжести его течения (табл. 1). К легкой степени тяжести течения ВБЭ нами были отнесены 76 ( $59,84 \pm 4,35\%$ ,  $n = 127$ ) пациентов, средней и очень тяжелой – по 21 ( $16,54 \pm 3,32\%$ ,  $n = 127$ ) пациенту, тяжелой – 9 ( $7,09 \pm 2,28\%$ ,  $n = 127$ ) человек. Нами были верифицированы субтипы ВБЭ и распределены по степени тяжести заболевания (табл. 1). Следует отметить, что преобладали пациенты с ПВБЭ ( $66,14 \pm 4,2\%$ ; 84 человека,  $n = 127$ ). Данную группу составили 53 ( $63,1 \pm 5,26\%$ ,  $n = 84$ ) больных простым локализованным ВБЭ Вебера – Коккейна, 19 ( $22,62 \pm 4,56\%$ ,  $n = 84$ ) – генерализованным простым ВБЭ Кебнера и 12 ( $14,29 \pm 3,82\%$ ,  $n = 84$ ) – простым герпетиформным ВБЭ Доулинга – Меара. У пациентов с ПВБЭ чаще отмечалось легкое течение заболевания – 72 ( $85,71 \pm 3,82\%$ ,  $n = 84$ ) человека, в то время как при простом герпетиформном ВБЭ Доулинга – Меара большая часть больных имели среднюю и тяжелую степень поражения – 9 ( $75,0 \pm 12,5\%$ ,  $n = 12$ ). В этой связи пациенты с раннего детства нуждались в пристальном профилактическом уходе за кожей.

Удельный вес ДВБЭ составил  $26,0 \pm 3,9\%$  (33 человека,  $n = 127$ ), из которых 4 ( $12,12 \pm 5,68\%$ ,  $n = 33$ ) были с доминантной формой: 3 ( $9,1 \pm 5,0\%$ ,  $n = 33$ ) случая доминантного дистрофического БЭ Коккейна – Турена, 1 ( $3,03 \pm 2,98\%$ ,  $n = 33$ ) – буллезного эпидермолиза Пазини. Еще у 29 ( $87,88 \pm 5,68\%$ ,  $n = 33$ ) человек выявлена рецессивная форма заболевания: 28 ( $84,85 \pm 6,24\%$ ,  $n = 33$ ) случаев генерализованного рецессивного дистрофического БЭ Аллопо – Сименса, 1 ( $3,03 \pm 2,98\%$ ,  $n = 33$ ) – генерализованного немутилирующего дистрофического БЭ.

Пациенты с доминантным ДВБЭ имели индекс тяжести состояния BEBS преимущественно средней степени — 2 ( $6,06 \pm 4,15\%$ ,  $n = 33$ ) человека и по 1 ( $3,03 \pm 2,98\%$ ,  $n = 33$ ) с легкой и тяжелой степенью, в то время как в группе рецессивного ДВБЭ  $84,85 \pm 6,24\%$  пациентов (все 28 больных генерализованным рецессивным ДВБЭ,  $n = 33$ ) имели тяжелое и очень тяжелое течение. При этом у пациента с немутилирующей формой генерализованного рецессивного ДВБЭ заболевание протекало со средней степенью тяжести. Таким образом, судя по совокупности осложнений и сопутствующей патологии, наиболее тяжелой формой является генерализованный рецессивный ДВБЭ, который требует систематического

диспансерного наблюдения и лечения у смежных специалистов.

Пограничный ВБЭ выявлен у 8 ( $6,3 \pm 2,16\%$ ,  $n = 127$ ) человек в двух субтипах — генерализованный не-Херлитца и локализованный не-Херлитца, отнесенных нами к группам с легкой и средней степенью тяжести. Синдром Киндлера с 17,75 балла также включен в группу средней степени тяжести (табл. 1).

Возраст пациентов находился в диапазоне от 0 до 63 лет (рис. 1):  $63,78 \pm 4,26\%$  (81 человек,  $n = 127$ ) из них были 0-17 лет, а  $36,22 \pm 4,26\%$  (46 человек,  $n = 127$ ) — 18 лет и старше. В первой группе отмечался высокий удельный вес детей дошкольного (4-6 лет) и младшего школьного (7-9 лет)

Таблица 2

Семейный анамнез больных ВБЭ,  $n = 127$  [таблица составлена авторами] / Family history of patients with congenital epidermolysis bullosa,  $n = 127$  [table compiled by the authors]

| Тип, субтип ВБЭ             |                                                        |                                              | Брак близкородственный     |                    |                         |                                                 |                       |                            |                     |                                                 |                     |                         |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------|--------------------|-------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------|---------------------|-------------------------------------------------|---------------------|-------------------------|
|                             |                                                        |                                              | Да                         |                    |                         |                                                 |                       | Нет                        |                     |                                                 |                     |                         |
|                             |                                                        |                                              | Наследственность отягощена |                    |                         | Наслед-<br>ствен-<br>ность<br>не отяго-<br>щена | Всего                 | Наследственность отягощена |                     | Наслед-<br>ствен-<br>ность<br>не отяго-<br>щена | Всего               |                         |
|                             |                                                        |                                              | У 1 родителя               |                    | У 2 ро-<br>дите-<br>лей |                                                 |                       | У 1 родителя               |                     |                                                 |                     | У 2 ро-<br>дите-<br>лей |
|                             |                                                        |                                              | Отец                       | Мать               |                         |                                                 |                       | Отец                       | Мать                |                                                 |                     |                         |
| Простой ВБЭ                 | Локализованный Вебера — Коккейна                       |                                              | 4<br>(3,15 ± 1,55%)        | 5<br>(3,94 ± 1,7%) | 6<br>(4,72 ± 1,88%)     | 12<br>(9,45 ± 2,6%)                             | 26<br>(20,47 ± 3,58%) | 20<br>(15,75 ± 3,23%)      | 4<br>(3,15 ± 1,55%) |                                                 | 3<br>(2,36 ± 1,35%) | 27<br>(21,26 ± 3,63%)   |
|                             | Генерализованный Кебнера                               |                                              | 4<br>(3,15 ± 1,55%)        | 2<br>(1,57 ± 1,1%) |                         | 1<br>(0,79 ± 0,79%)                             | 7<br>(5,51 ± 2,02%)   | 2<br>(1,57 ± 1,1%)         | 2<br>(1,57 ± 1,1%)  |                                                 | 8<br>(6,3 ± 2,16%)  | 12<br>(9,45 ± 2,6%)     |
|                             | Герпетиформный Доулинга — Меара                        |                                              |                            |                    | 3<br>(2,36 ± 1,35%)     | 2<br>(1,57 ± 1,1%)                              | 5<br>(3,94 ± 1,73%)   |                            | 2<br>(1,57 ± 1,1%)  |                                                 | 5<br>(3,94 ± 1,73%) | 7<br>(5,51 ± 2,02%)     |
|                             | Итого                                                  |                                              | 38 (29,92 ± 4,06%)         |                    |                         |                                                 |                       | 46 (36,22 ± 4,26%)         |                     |                                                 |                     |                         |
| Дистро-<br>фиче-<br>ский БЭ | Доминант-<br>ный ДВБЭ                                  | Коккейна — Турена                            |                            |                    |                         |                                                 |                       |                            | 1<br>(0,79 ± 0,79%) |                                                 | 2<br>(1,57 ± 1,1%)  | 3<br>(2,36 ± 1,35%)     |
|                             |                                                        | Пазини                                       |                            |                    |                         |                                                 |                       | 1<br>(0,79 ± 0,79%)        |                     |                                                 |                     | 1<br>(0,79 ± 0,79%)     |
|                             |                                                        | Всего                                        |                            |                    |                         |                                                 |                       | 4 (3,15 ± 1,55%)           |                     |                                                 |                     |                         |
|                             | Рецессив-<br>ный ДВБЭ                                  | Генерали-<br>зованный БЭ                     |                            |                    | 2<br>(1,57 ± 1,1%)      | 16<br>(12,6 ± 2,94%)                            | 18<br>(14,17 ± 3,09%) | 2<br>(1,57 ± 1,1%)         | 2<br>(1,57 ± 1,1%)  |                                                 | 6<br>(4,72 ± 1,89%) | 10<br>(7,87 ± 2,39%)    |
|                             |                                                        | Генерали-<br>зованный немутили-<br>рующий БЭ |                            |                    |                         |                                                 |                       |                            |                     |                                                 | 1<br>(0,79 ± 0,79%) | 1<br>(0,79 ± 0,79%)     |
|                             |                                                        | Всего                                        | 18 (14,17 ± 3,09%)         |                    |                         |                                                 |                       | 11 (8,66 ± 2,5%)           |                     |                                                 |                     |                         |
|                             | Итого                                                  |                                              | 18 (14,17 ± 3,09%)         |                    |                         |                                                 |                       | 15 (11,81 ± 2,86%)         |                     |                                                 |                     |                         |
| Погра-<br>ничный БЭ         | Пограничный генерализованный не-Херлитца (нелетальный) |                                              |                            |                    |                         | 3<br>(2,36 ± 1,35%)                             | 3<br>(2,36 ± 1,35%)   |                            |                     |                                                 |                     |                         |
|                             | Пограничный локализованный не-Херлитца                 |                                              | 1<br>(0,79 ± 0,79%)        |                    |                         | 2<br>(1,57 ± 1,1%)                              | 3<br>(2,36 ± 1,35%)   |                            |                     |                                                 | 2<br>(1,57 ± 1,1%)  | 2<br>(1,57 ± 1,1%)      |
|                             | Итого                                                  |                                              | 6(4,72 ± 1,88%)            |                    |                         |                                                 |                       | 2 (1,57 ± 1,1%)            |                     |                                                 |                     |                         |
| Синдром Киндлера            |                                                        |                                              |                            |                    |                         |                                                 |                       |                            |                     |                                                 | 1<br>(0,79 ± 0,79%) | 1<br>(0,79 ± 0,79%)     |
| Неуточненный БЭ             |                                                        | 1<br>(0,79 ± 0,79%)                          |                            |                    |                         |                                                 | 1<br>(0,79 ± 0,79%)   |                            |                     |                                                 |                     |                         |
| Итого, n = 127              |                                                        | 63 (49,61 ± 4,44%)                           |                            |                    |                         |                                                 | 64 (50,39 ± 4,44%)    |                            |                     |                                                 |                     |                         |

Результаты молекулярно-генетического исследования [таблица составлена авторами] / Results of molecular genetic research [table compiled by the authors]

Таблица 3

| Семейный анамнез больных БЭЗ, n = 127 | Клинический диагноз                         | Ген    | Положение в геноме (GRCh37/hg19)<br>Идентификатор мутации в dbSN | Замена нуклеотида, состояние     | Замена аминокислоты    | Транскрипторный № экзона       | Частота аллеля, %* | Классификация патогенности** |
|---------------------------------------|---------------------------------------------|--------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------|--------------------------------|--------------------|------------------------------|
| 1. А.М.М., 09.06.2008 г.р., мужской   | Дистрофический рецессивный БЭ               | COL7A1 | chr3:48623653 rs н/д                                             | c.3577delG гомозигота            | p.A1193fs*72           | NM_000094.3; 27-й экзон        | Нет данных         | Вероятно патогенный          |
| 2. А.А.Ю., 06.11.2007 г.р., женский   | Дистрофический рецессивный БЭ               | COL7A1 | chr3:48623653 rs н/д                                             | c.3577delG гомозигота            | p.A1193fs*72           | NM_000094.3; 27-й экзон        | Нет данных         | Вероятно патогенный          |
| 3. А.М.А., 01.08.2016 г.р., женский   | Дистрофический рецессивный БЭ               | COL7A1 | 48604152 rs н/д                                                  | c.8245G>A гомозигота             | p.G2749R               | NM_000094.3; 111-й экзон       | 0,0014             | Патогенный [CM960417]        |
|                                       |                                             | KRT5   | 52911412 rs н/д                                                  | c.1054C>T гетерозигота           | p.R352C                | NM_000424.3; 5-й экзон         | 0,0039             | Патогенный [CM062801]        |
| 4. А.Р.А., 25.06.2013 г.р., мужской   | Простой генерализованный БЭ Кебнера         | KRT5   | chr12:52911483 rs57142010                                        | c.983A>G                         | p.D328G                | NM_000424.3; 5-й экзон         | Нет данных         | Вероятно патогенный          |
|                                       |                                             | EXPH5  | chr11:108384054 rs201103369                                      | c.2180C>A                        | p.P727H                | NM_015065.2; 6-й экзон         | 0                  | Неопределенного значения     |
| 5. А.Н.Т., 19.12.2009 г.р., женский   | Дистрофический рецессивный БЭ               | COL7A1 | chr3:g.48623654 del rs н/д                                       | c.3577del гомозигота             | p.A1193LeufsTer72      | ENST0000328333.8; 27-й экзон   | 0                  | Вероятно патогенный          |
| 6. Д.М.О., 10.04.2001 г.р., мужской   | Дистрофический рецессивный БЭ               | COL7A1 | chr3:48629817 rs н/д                                             | c.1054_1060delGGTGCCA гомозигота | p.G352fs*5             | NM_000094.3; 8-й экзон         | Нет данных         | Вероятно патогенный          |
|                                       |                                             | LAMC2  | chr1:183190055 rs138266625                                       | c.599C>A гетерозигота            | p.A200E                | NM_005562.2; 5-й экзон         | 0,08               | Неопределенного значения     |
| 7. К.А.Р., 08.02.15 г.р., женский     | Дистрофический рецессивный БЭ               | COL7A1 | 48623653 rs н/д                                                  | c.3577del гомозигота             | p.A1193Lfs*72          | 120120 NM_000094.3; 27-й экзон | Нет данных         | Вероятно патогенный          |
| 8. М.А.М., 03.03.2018 г.р., женский   | Дистрофический рецессивный БЭ               | COL7A1 | 48605051 rs н/д                                                  | c.8002G>C гомозигота             | 48605051 rs н/д        | NM_000094.3 108-й экзон        | Нет данных         | Вероятно патогенный          |
| 9. М.И.М., 03.03.2018 г.р., мужской   | Дистрофический рецессивный БЭ               | COL7A1 | 48605051 rs н/д                                                  | c.8002G>C гомозигота             | 48605051 rs нет данных | NM_000094.3; 108-й экзон       | Нет данных         | Вероятно патогенный          |
| 10. М.Ф.М., 01.08.2016 г.р., женский  | Дистрофический рецессивный БЭ               | COL7A1 | chr3:g.48623654 del rs н/д                                       | c.3577del гомозигота             | p.A1193LeufsTer72      | ENST00000328333.8; 27-й экзон  | 0                  | Вероятно патогенный          |
| 11. З.Р.Д., 27.05.2006 г.р., женский  | Дистрофический рецессивный БЭ               | COL7A1 | 48621756 rs н/д                                                  | c.4172dup гомозигота             | p.AG1392Rfa*10         | NM_000094.3; 36-й экзон        | Нет данных         | Патогенный                   |
| 12. С.У.А., 16.12.2015 г.р., женский  | Пограничный БЭ локализованный (не-Херлитца) | LAMB3  | 209798999_209799000                                              | c.1969_1970 dup гомозигота       | p.L658Pfs*50           | NM_0000228.2; 14-й экзон       | Нет данных         | Вероятно патогенный          |

Примечание. \* Частоты аллелей приведены по базам данных секвенирования здоровых добровольцев «1000 геномов» (1000G), Exome Aggregation Consortium (ExAC, выборка более 60 000 человек) и Genome Aggregation Database (genom AD, выборка более 138 000 человек).

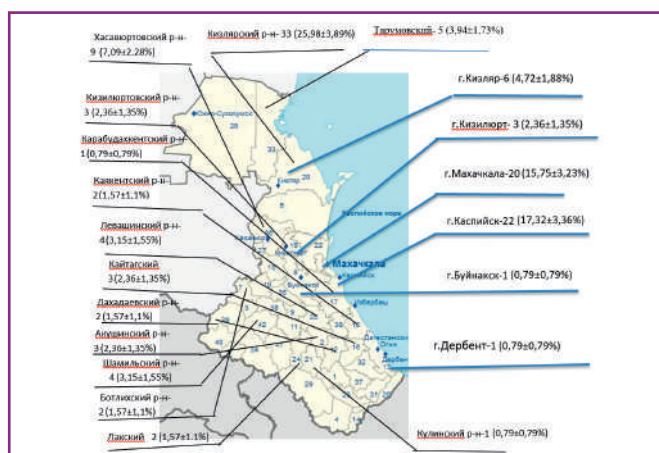
\*\* Проанализировано по влиянию на структуру и функцию белка, эволюционную консервативность позиции, клинический статус, частоту встречаемости и тип наследования соответствующего гена и классифицировано в одну из пяти категорий (патогенные варианты, вероятно патогенные варианты, варианты неопределенного значения, вероятно безвредные варианты, безвредные варианты) согласно Профессиональной базе мутаций генов человека (Human Gene Mutation Database Professional, HGMD professional).

возраста – по  $16,54 \pm 3,3\%$  (21 ребенок,  $n = 127$ ), а также  $14,17 \pm 3,1\%$  (18 детей,  $n = 127$ ) среднего школьного возраста (10-12 лет). Для предупреждения осложнений и коррекции лечебно-профилактических мероприятий педиатру и дерматовенерологу медицинской комиссии Центра ВБЭ ГБУ РД «РКВД» (далее Центр) для данных возрастных групп необходимо организовать комплекс исследований и консультаций смежных специалистов. Обобщив заключения членов комиссии, для них следует разработать рекомендации по формированию здорового образа жизни, питанию, физической активности, профилактике травматизации кожи, медицинской реабилитации. Пациентам должна оказываться медико-санитарная помощь с учетом возрастных особенностей. Так, 8 пожилым пациентам ( $6,3 \pm 2,16\%$ ,  $n = 127$ ; 56-63 года) требуется особый подход с учетом возрастных особенностей. По гендерным признакам различий практически не выявлено (мужчины –  $53,54 \pm 4,43\%$ , женщины –  $46,46 \pm 4,43\%$ ) (рис. 2).

В результате исследования 12 пациентам ( $9,45 \pm 2,6\%$ ,  $n = 127$ ) впервые установлен диагноз ВБЭ (рис. 3). 8 пациентов ( $6,3 \pm 2,16\%$ ,  $n = 127$ ) находились в возрасте 0-17 лет, из них 2 детей ( $1,57 \pm 1,12\%$ ,  $n = 127$ ) – первого года жизни. Среди больных старше 18 лет диагноз ВБЭ впервые установлен 2 пациентам ( $1,57 \pm 1,12\%$ ,  $n = 127$ ). Это указывает на упущения в организации профилактических осмотров и диспансеризации населения, а также на отсутствие настороженности дерматовенерологов и смежных специалистов в отношении ВБЭ. Учитывая, что заболеваемость данным генодерматозом в Дагестане наиболее высокая по сравнению с другими субъектами страны, необходимо проведение научно-образовательных мероприятий с привлечением профильных специалистов. Это позволит акцентировать внимание врачей-специалистов на манифестных особенностях заболевания и своевременно оказывать пациентам специализированную медицинскую помощь, рекомендовать лечебно-профилактические мероприятия и предоставлять изделия медицинского назначения за счет средств республиканского бюджета.

Поддерживающую терапию пациентам с ВБЭ необходимо начинать с появлением первых симптомов. Именно своевременная специализированная медицинская помощь необходима для профилактики тяжелых и очень тяжелых состояний: синдактилий, контрактур, обширных эрозивно-язвенных процессов кожи и слизистых оболочек. Следует отметить, что верификация диагноза ВБЭ в раннем детстве лишь на основании клинической картины является сложной задачей. Необходим тщательный анализ семейного анамнеза: при наличии у предков и родственников больного ВБЭ нужно с учетом родословной составить группу риска по этому заболеванию. Семейный анамнез исследуемой группы из 127 пациентов с ВБЭ представлен в табл. 2.

Среди пациентов с ВБЭ, наследуемым по аутосомно-доминантному типу, ПVBЭ (за исключением генерализованного ПVBЭ Кебнера) и доминантный ДVBЭ, группа с близкородственным браком родителей, составил 31 ( $24,41 \pm 3,81\%$ ,  $n = 127$ ) случай (все больные ПVBЭ, исключены 7 пациентов с генерализованным ВБЭ Кебнера) (табл. 2). Это меньше, чем в группе из 38 ( $29,92 \pm 4,06\%$ ,  $n = 127$ ) человек (34 с ПVBЭ, за исключением 8 с генерализованным ПVBЭ Кебнера и 4 – с доминантным ВБЭ), родители которых не состояли в родстве ( $p > 0,05$ ).



**Рис. 4. Распределение больных врожденным буллезным эпидермолизом по административно-территориальным единицам Республики Дагестан (города и районы), число больных/%, при n = 127 [данные получены авторами] / Distribution of patients with congenital epidermolysis bullosa by administrative-territorial units of the Republic of Dagestan (cities and districts), number of patients in %, when n = 127 [data obtained by the authors]**

Таким образом, близкое родство родителей у заболевших ВБЭ с аутосомно-доминантным типом наследования не превалировало. Обращает на себя внимание наличие среди них  $34,78 \pm 5,73\%$  (24 человека,  $n = 69$ ) пациентов, в анамнезе биологических родителей которых не наблюдался ВБЭ. Это, вероятно, связано с тем, что члены семьи просто не были обследованы. Исходя из изложенного, для точной верификации диагноза сибсы и близкие родственники подлежат клиническому обследованию и молекулярно-генетическому тестированию.

Следует отметить, что и при аутосомно-рецессивном генерализованном ПВБЭ Кебнера складывалась аналогичная картина: из 19 аналогичных пациентов у 7 ( $36,48 \pm 11,06\%$ ,  $n = 19$ ) родители состояли в родственном браке и являлись носителями патогенной мутации, а в 12 ( $63,16 \pm 11,06\%$ ,  $n = 19$ ) случаях родители детей, являясь гетерозиготами, не имели родственных связей ( $p > 0,05$ ) и у 8 ( $42,1 \pm 11,33\%$ ,  $n = 19$ ) из них наследственность не была отягощена по ВБЭ. Следовательно, можно сделать вывод, что в популяции региона распространена рецессивная мутация в генах, кодирующих кератин 5 (*KRT 5*). Причем мутация гена, определяющего фенотип ВБЭ, регистрировалась у каждого 227-го жителя [12, 13], что и определяет манифестацию рецессивных форм ВБЭ у детей от клинически здоровых родителей. Этногеографическое распространение ВБЭ среди населения Дагестана характерно для шести административных районов – Кайтагский, Карабудахкентский, Кизлярский, Тарумовский, Хасавюртовский и Шамильский. Жители и выходцы из них при вступлении в брак подлежат медико-генетическому консультированию и обследованию на наличие рецессивной мутации в генах, кодирующих кератин 5 (*KRT5*).

Две трети пациентов с рецессивным ДВБЭ и ПгрВБЭ (наследуются по аутосомно-рецессивному типу) были рождены в близкородственном браке – 24 (64,86 ± 7,85%, n = 37) человека. У 21 (87,5 ± 16,6%, n = 24) из них в семейном анамнезе ВБЭ не отмечен. Следовательно, именно генетическое родство пробандов могло вызвать феноти-

пическое проявление заболевания. В связи с этим дети, родившиеся в подобных семьях, были отнесены в группу риска по рецессивному ДВБЭ и ПгрВБЭ. Учитывая тяжелое течение данных форм ВБЭ, дети подлежат диспансерному наблюдению дерматовенерологом и педиатром.

Нами установлено, что у 35 ( $27,56 \pm 3,96\%$ ,  $n = 127$ ) пациентов ВБЭ был по отцовской линии и более половины таких случаев приходилось на простой локализованный ВБЭ Вебера–Коккейна – 20 ( $15,75 \pm 3,23\%$ ,  $n = 127$ ) человек. У 18 ( $14,17 \pm 3,09\%$ ,  $n = 127$ ) пациентов заболевание наследовалось по материнской линии, а у 11 ( $8,66 \pm 2,5\%$ ,  $n = 127$ ) имелся ВБЭ в анамнезе обоих родителей. В то же время установлено, что все родители детей из последней группы находились в близкородственном браке.

Для идентификации клинического диагноза 13 пациентам проводились дополнительные методы лабораторного исследования. Двенадцати пациентам проведен генетический анализ крови методом ДНК-диагностики, одному – методом иммунофлюоресцентного антигенного картирования исследован биоптат кожи. У всех пациентов по клинико-анамнестическим данным установлен предварительный диагноз, что облегчило поиск генетической мутации. На сегодняшний день все известные мутации в генах, ассоциированные с тем или иным фенотипом ВБЭ, отражены в международной базе «Менделеевское наследие у человека» (Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM). Так, для ПВБЭ характерны мутации в нескольких генах: *EXPH5* [14], *DST (BPAG1)* [15], *ITGA6* [16], *ITGB4* [17], *TGM5* [18], *PLEC* [19], *PKP* [20], *KRT5/KRT14* [21], *DSP* [22], *CDSN* [23], *CHST8* [24], *JUP* [25]. При ДВБЭ отмечается мутация в одном гене – *COL7A1* [26], а при ПгрВБЭ – в генах *CD151* [27], *LAMA3/LAMB3/LAMC2* [28], *COL17A1* [29], *ITGA3* [30], *ITGA6/ITGB4* [31], *BP180*, *BPAG2* [32]. Мутация в гене *FERMT1* [33] вызывает клиническую манифестацию синдрома Киндлера [2]. Результаты молекулярно-генетического исследования 12 пациентов с ВБЭ представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, методом полноэкзомного секвенирования у 10 пациентов выявлена мутация в гене *COL7A1*. По влиянию на синтез полнофункционального белка в 2 случаях ( $16,67 \pm 10,76\%$ ,  $n = 12$ ) она расценивалась как патогенная мутация и в 8 ( $66,67 \pm 13,61\%$ ,  $n = 12$ ) – как вероятно патогенная. Согласно международной базе данных «Менделеевское наследие у человека» (OMIM), подобные мутации описаны у пациентов с ДВБЭ. У одного из пациентов с ДВБЭ выявлена еще и мутация гена *KPT5* в экзоне 5, которая ранее описана при ПВБЭ, у другого – мутация прослеживалась в гене *LAMC2*, которая расценена как вариант с неизвестной клинической значимостью. К той же категории отнесли одну из мутаций в гене *EXPH5* у пациента с простым генерализованным ВБЭ Кебнера. Обнаружена у него мутация и в гене *KPT5*, которая в научной литературе [36] названа вероятной причиной развития ПВБЭ. С учетом полученных результатов, клинической картины и семейного анамнеза у пациента был верифицирован ПВБЭ Кебнера.

Пациент с ПгрВБЭ локализованным (не-Херлитца), вероятно, имел патогенную мутацию в 14-м экзоне гена *LAMB3*, описанную в базе данных OMIM у пациентов с ПгрВБЭ и наследуемую по аутосомно-рецессивному типу.

Одной пациентке К.А.А., 28.01.2013 г.р., с диагнозом «простой локализованный ВБЭ Вебера – Коккейна» проведено исследование биоптата кожи, взятого из области наиболее частого появления пузырей, методом имму-

нофлюоресцентного антигенного картирования (ИКА). В представленном материале наблюдались нарушения в характере распределения антител к цитокератину 14-го типа – свечение антител к нему определяется в виде крупных гранул вдоль дермо-эпидермальной границы, а также в виде единичных гранул в межклеточных промежутках эпидермиса, без формирования структуры «сетки» (в коже здоровых лиц свечение антител к цитокератину 14-го типа выявляется в межклеточных промежутках эпидермиса с формированием структуры «сетки», наиболее выражено свечение вокруг базальных кератиноцитов). Локализация и характер распределения остальных антител ( $\alpha$ -3,  $\beta$ -3 и  $\gamma$ -2 цепей ламинина, кератинов 5 и 14, коллагена VII и XVII типов,  $\alpha$ -6 и  $\beta$ -4 интегринов, десмоплакина, плектина, киндлина-1, плакофилина) в представленном материале соответствуют таковым в коже здоровых лиц. В заключении указано, что выявленные при ИКА изменения (нарушение экспрессии цитокератина 14-го типа) соответствуют простому типу ВБЭ.

Распределение пациентов с ВБЭ по административно-территориальным единицам республиканского значения Дагестана, в которые входит 41 район (в составе одного из них находится 1 участок) и 10 городов, представлено на рис. 4.

Данные рис. 4 свидетельствуют о том, что высокий удельный вес ВБЭ зафиксирован в Махачкале и Каспийске ( $15,75 \pm 3,23\%$  и  $17,32 \pm 3,36\%$  соответственно, при  $n = 127$ ) и Кизлярском районе –  $25,98 \pm 3,89\%$  ( $n = 127$ ), где, как и в Тарумовском районе, пациенты с ВБЭ являются выходцами из других районов горной и северной части Республики Дагестан. Преимущественно выходцы из следующих 12 районов республики являются носителями генетических мутаций, ассоциированных с тем или иным фенотипом ВБЭ: Акушинский, Ботлихский, Дахадаевский, Кайтагский, Карабудакентский, Каякентский, Кизилюртовский, Кулинский, Лакский, Левашинский, Хасавюртовский, Шамильский. В то же время практически нет пациентов с ВБЭ в южной части Дагестана. Уроженцам вышеуказанных районов при вступлении в брак необходима консультация генетика, а дети, родившиеся в данных семьях, подлежат диспансерному наблюдению у дерматовенеролога и педиатра. Это позволит в более ранние сроки выявить проявления ВБЭ и своевременно проводить лечебно-профилактические мероприятия, позволяющие повысить качество жизни пациентов.

## Заключение

Нами проведен анализ 127 пациентов с ВБЭ, которые с учетом степени тяжести течения заболевания были распределены в 4 группы. У большинства из них оно протекало в легкой и средней степени тяжести: ПВБЭ Вебера – Коккейна – у 53 ( $41,73 \pm 4,38\%$ ,  $n = 127$ ) и герпетиформный ВБЭ Доулинга – Меара – у 11 ( $8,66 \pm 2,5\%$ ,  $n = 127$ ), доминантный ДВБЭ – у 3 ( $2,36 \pm 1,35\%$ ,  $n = 127$ ) и рецессивный ДВБЭ генерализованный немутилирующий – у 1 ( $0,79 \pm 0,79\%$ ,  $n = 127$ ), ПгрВБЭ – у 8 ( $6,3 \pm 2,16\%$ ,  $n = 127$ ), а также синдром Киндлера – у 1 ( $0,79 \pm 0,79\%$ ,  $n = 127$ ). Развитие тяжелых мультиорганных поражений было не характерно. В процессе диспансерного наблюдения проводятся в основном профилактические мероприятия: предупреждение травматизации кожи, обучение ухаживающих лиц принципам деликатного обращения с кожей больного, создание для пациентов безопасных условий пребывания

в доме, необходимость избегать перегрева кожи и соблюдать гигиену полости рта. Несоблюдение этих рекомендаций приводило к увеличению объема поражения кожи и слизистых оболочек, инфицированию ран, контактно-аллергическому дерматиту, гипергрануляции (при ПгрВБЭ) и как следствие — к более тяжелому течению. Установлено, что при герпетическом ПВБЭ Доулинга — Меара 9 ( $75,0 \pm 12,5\%$ ,  $n = 12$ ) из 12 пациентов имели среднюю и тяжелую степень тяжести, в связи с чем были включены в группу риска по развитию тяжелых мультиорганных осложнений, поскольку нуждались в индивидуальном подборе наружных средств и гигиенических процедур при динамическом наблюдении.

Особого внимания требовали пациенты с генерализованным рецессивным ДВБЭ, включенные в группу с тяжелым либо очень тяжелым течением, — 7 ( $5,51 \pm 2,07\%$ ,  $n = 127$ ) и 21 ( $16,54 \pm 3,32\%$ ,  $n = 127$ ) соответственно, которые нуждались в диспансерном наблюдении.

Наше исследование показало, что более половины заболевших ВБЭ в Республике Дагестан составили дети ( $63,78 \pm 4,26\%$ ), на возрастную группу от 56 до 63 лет приходилось 6,3  $\pm$  2,16% заболевших.

Нами установлено, что у большей части пациентов с рецессивным ДВБЭ и ПгрВБЭ родители состояли в близкородственном браке, что могло спровоцировать манифестацию генодерматоза. Предупреждение близкородственных браков является мерой профилактики генетических мутаций, что особенно характерно для 12 административных районов Дагестана.

Результаты полноэксомного секвенирования генов, основанные на фенотипе и семейном анамнезе, позволяют верифицировать тип и субтип ВБЭ, составить прогноз течения заболевания и просчитать вероятность его манифестации у sibсов. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

1. Файнаи Д.-Дж., Хинтера Х. Буллезный эпидермолиз / Пер. с англ. под ред. Коталевской Ю. Ю. М.: Издательство «Практика», 2014. 358 с. [Fainai D.-Dzh., Khintera Kh. Bulleznyi ehpidermoliz. [Epidermolysis bullosa] Perevod s angliiskogo pod redaktsiei Kotalevskoi Yu.Yu. M.: Izdatel'sto «Praktika», 2014. 358 p. (In Russ.)]
2. Мурашкин Н. Н., Намазова-Баранова Л. С. Буллезный эпидермолиз. Рук-во для врачей. М.: издательство «ПедиатрЪ», 2019. 444 с. [Murashkin N. N., Namazova-Baranova L. S. Bulleznyi ehpidermoliz. Ruk-vo dlya vrachei. [Epidermolysis bullosa. Manual for doctors] M.: Izdatel'sto «Pediatr», 2019. 444 p. (In Russ.)]
3. Fine J. D., Bruckner-Tuderman L., Eady R. A. et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification // J Am Acad Dermatol. 2014; 70 (6): 1103-1126. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.01.903.
4. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (редакция от 31.07.2020 г.). [Federal Law of November 21, 2011 No. 323-FZ (as amended on June 25, 2012) «On the Basics of Protecting the Health of Citizens in the Russian Federation».]
5. Кубанов А. А., Карамова А. Э., Чикин В. В., Богданова Е. В., Мончаковская Е. С. Эпидемиология и состояние оказания медицинской помощи больным врожденным буллезным эпидермолизом в Российской Федерации // Вестник Российской академии медицинских наук. 2018; 73 (6): 420-430. [Kubanov A. A., Karamova A. A., Chikin V. V., Bogdanova E. V., Monchakovskaya E. S. Epidemiologiya i sostoyanie okazaniya meditsinskoi pomoshchi bolnym vrozhdennym bulleznyim ehpidermolizom v Rossiiskoi Federatsii [Epidemiology and Providing of Healthcare for Patients with Inherited Epidermolysis Bullosa in the Russian Federation] // Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk. 2018; 73 (6): 420-430. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15690/vramn980>.
6. Махнева Н. В. К вопросу диагностики и лечения врожденного буллезного эпидермолиза // Успехи современного естествознания. 2011; 12: 41-43. [Makhneva N. V. K voprosu diagnostiki i lecheniya vrozhdennogo bulleznogo ehpidermoliza [On the diagnosis and treatment of congenital epidermolysis bullosa] // Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya. 2011; 12: 41-43. (In Russ.)]
7. Кубанов А. А., Карамова А. Э., Мончаковская Е. С. Врожденный буллезный эпидермолиз: современные методы диагностики и терапии. Перспективы регенеративной медицины // Вестник дерматологии и венерологии. 2020; 96 (1): 10-17. [Kubanov A. A., Karamova A. Je., Monchakovskaja E. S. Vrozhdennyj bulleznyj jepidermoliz: sovremennye metody diagnostiki i terapii. Perspektivy regenerativnoj mediciny [Congenital epidermolysis bullosa: modern methods of diagnosis and therapy. Prospects for regenerative medicine] // Vestnik dermatologii i venerologii. 2020; 96 (1): 10-17. (In Russ.)] <https://doi.org/10.25208/vdv551-2020-96-1-10-17>.
8. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с врожденным буллезным эпидермолизом. Главный внештатный специалист педиатр Минздрава России Академик РАН А. А. Баранов. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Союз педиатров России. М., 2015. 47 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoi pomoshchi detyam s vrozhdennym bulleznyim ehpidermolizom. Glavnyi vneshstatnyi spetsialist pediater Minzdrava Rossii Akademik RAN A. A. Baranov. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii, Soyuz pediatrov Rossii. [Federal clinical guidelines for the provision of medical care to children with congenital epidermolysis bullosa. Chief freelance specialist pediatrician of the Ministry of Health of Russia Academician of the Russian Academy of Sciences A. A. Baranov. Ministry of Health of the Russian Federation, Union of Pediatricians of Russia] M., 2015. 47 p. (In Russ.)]
9. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных врожденным буллезным эпидермолизом / Альбанова В. И., Карамова А. Э., Чикин В. В., Рахматулина М. Р. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. М., 2015. 24 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh vrozhdennym bulleznyim ehpidermolizom [Federal clinical guidelines for the management of patients with congenital epidermolysis bullosa] / Al'banova V. I., Karamova A. E., Chikin V. V., Rakhmatulina M. R. Rossiiskoe obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov. M., 2015. 24 p. (In Russ.)]
10. Методические рекомендации № 100 «Врожденный буллезный эпидермолиз». Департамент здравоохранения города Москвы / Н. Н. Потеекаев, О. В. Жуков, А. Н. Львов, О. В. Поршина и другие. М., 2018. 45 с. [Metodicheskie rekomendatsii № 100 «Vrozhdennyi bulleznyi ehpidermoliz». Departament zdravookhraneniya goroda Moskvy [Methodical recommendations No. 100 «Congenital epidermolysis bullosa». Moscow City Health Department] N. N. Potekaev, O. V. Zhukov, A. N. L'vov, O. V. Porshina i drugie. M., 2018. 45 p. (In Russ.)]
11. Moss C., Wong A., Davies P. The Birmingham Epidermolysis Bullosa Severity score: development and validation // Br J Dermatol. 2009; 160 (5): 1057-1065. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09041.x>.
12. Fine J. D. Inherited epidermolysis bullosa: past, present and future // Ann NY Acad Sci. 2010; 1194: 213-222. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05463.x>.
13. Sawamura O., Nakano H., Matsuzaki V. Overview of epidermolysis bullosa // J Dermatol. 2010; 37 (3): 214-219. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2009.00800.x>.

14. Liu L., Mellerio J. E., Martinez A. E. Mutations in EXPH5 result in autosomal recessive inherited skin fragility // *Br J Dermatol.* 2014; 170: 196-199. <https://doi.org/10.1111/bjd.12723>.
15. Groves R. W., Liu L., Dopping-Hepenstal P. J. A homozygous nonsense mutation within the dystonin gene coding for the coiled-coil domain of the epithelial isoform of BPAG1 underlies a new subtype of autosomal recessive epidermolysis bullosa simplex // *J Invest Dermatol.* 2010; 130: 1551-1557. <https://doi.org/10.1038/jid.2010.19>.
16. Ruzzi L., Gagnoux-Palacios L., Belli S., et al. A homozygous mutation in the integrin alpha 6 gene in junctional epidermolysis bullosa // *J Clin Invest.* 1997; 99: 2826-2831. <https://doi.org/10.1172/jci119474>.
17. Vidal F., Aberdam A. D., Christiano A. M. Integrin b 4 mutations associated with junctional epidermolysis bullosa with pyloric atresia // *Nat Genet.* 1995; 10: 229-234. <https://doi.org/10.1038/ng0695-229>.
18. Kiritsi D., Cosgarea I., Franzke C.-W. Acral peeling skin syndrome with TGM5 gene mutations may resemble epidermolysis bullosa simplex in young individuals // *J Invest Dermatol.* 2010; 130: 1741-1746. <https://doi.org/10.1038/jid.2010.23>.
19. McLean W. H., Pulkkinen L., Smith F. J. Loss of plectin causes epidermolysis bullosa with muscular dystrophy: cDNA cloning and genomic organization // *Genes Dev.* 1996; 10: 1724-1735. <https://doi.org/10.1101/gad.10.14.1724>.
20. McGrath J. A. A novel genodermatosis caused by mutations in plakophilin 1, a structural component of desmosomes // *J Dermatol.* 1999; 26: 764-769. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.1999.tb02089.x>.
21. Bolling M. C., Lemmink H. H., Jansen G. H. Mutations in KRT5 and KRT14 cause epidermolysis bullosa simplex in 75% of the patients // *Br J Dermatol.* 2011; 164: 637-644. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.10146.x>.
22. Jonkman M. F., Pasmooij A. M., Pasmans S. G. Loss of desmoplakin tail causes lethal acantholytic epidermolysis bullosa // *Am J Hum Genet.* 2005; 77: 653-660. <https://doi.org/10.1086/496901>.
23. Ishida-Yamamoto A., Furio L., Igawa S. Inflammatory peeling skin syndrome caused by homozygous genomic deletion in the PSORS1 region encompassing the CDSN gene // *Exp Dermatol.* 2014; 23: 60-63. <https://doi.org/10.1111/exd.12292>.
24. Cabral R. M., Kurban M., Wajid M. Whole-exome sequencing in a single proband reveals a mutation in the CHST8 gene in autosomal recessive peeling skin syndrome // *Genomics.* 2012; 99: 202-208. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2012.01.005>.
25. Pigors M., Kiritsi D., Krumpelmann S. Lack of Plakoglobin leads to lethal congenital epidermolysis bullosa: a novel clinico-pathologic entity // *Hum Mol Genet.* 2011; 20: 1811-1819. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr064>.
26. Yuen W. Y., Pas H. H., Sinke R. J. Junctional epidermolysis bullosa of late onset explained by mutations in COL17A1 // *Br J Dermatol.* 2011; 164: 1280-1284. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10359.x>.
27. Crew K., Burton N., Kagan A. CD151, the first member of the tetraspanin (TM4) superfamily detected on erythrocytes, is essential for the correct assembly of human basement membranes in kidney and skin // *Blood.* 2004; 104: 2217-2223. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-04-1512>.
28. Kiritsi D., Has C., Bruckner-Tuderman L. Laminin 332 in junctional epidermolysis bullosa // *Cell Adh Migr.* 2013; 7: 135-141. <https://doi.org/10.4161/cam.22418>.
29. Pulkkinen L., Uitto J. Mutation analysis and molecular genetics of epidermolysis bullosa // *Matrix Biol.* 1999; 18 (1): 29-42. [https://doi.org/10.1016/s0945-053x\(98\)00005-5](https://doi.org/10.1016/s0945-053x(98)00005-5).
30. Has C., Sparta G., Kiritsi D. Integrin alpha3 mutations with kidney, lung, and skin disease // *N Engl J Med.* 2012; 366: 1508-1514. <https://doi.org/10.1056/nejmoa110813>.
31. Schumann H., Kiritsi D., Pigors M. Phenotypic spectrum of epidermolysis bullosa associated with alpha6beta4 integrin mutations // *Br J Dermatol.* 2013; 169: 115-124. <https://doi.org/10.1111/bjd.12317>.
32. Кубанов А. А., Альбанова В. И., Карамова А. Э., Чикин В. В. и др. Распространенность врожденного буллезного эпидермолиза у населения Российской Федерации // *Вестник дерматологии и венерологии.* 2015; 3: 21-30.
- [Kubonov A. A., Al'banova V. I., Karamova A. Je., Chikin V. V. i dr. Rasprostranennost' vrozhdennogo bulleznogo epidermoliza u naselenija Rossiiskoi Federatsii [The prevalence of congenital epidermolysis bullosa in the population of the Russian Federation] *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2015; 3: 21-30. (In Russ.)]
33. Lai-Cheong J. E., McGrath J. A. Kindler syndrome // *Dermatol Clin.* 2010; 28: 119-124. <https://doi.org/10.1016/j.det.2009.10.013>.
34. Christiano A. M., Uitto J. Molecular diagnosis of inherited skin diseases: the paradigm of dystrophic epidermolysis bullosa // *Adv Dermatol.* 1996; 11: 199-213.
35. Yasukawa K., Sawamura D., Goto M., Nakamura H., Jung S.-Y., Kim S.-C., Shimizu H. Epidermolysis bullosa simplex in Japanese and Korean patients: genetic studies in 19 cases // *Br J Dermatol.* 2006; 155 (2): 313-317. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2006.07285.x.
36. Li J.-G., Feng J., Xiao S.-X., Ai Y.-L., Wang J.-M., Peng Z.-H. A new mutation in the linker 12 domain of keratin 5 in a Chinese family with Weber-Cockayne epidermolysis bullosa simplex // *Clin Exp Dermatol.* 2004; 29 (5): 539-541. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2004.01565.x>.

#### Сведения об авторах:

**Гаджимурадова Камилла Маратовна**, студентка 6-го курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Дагестанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 367012, Россия, Махачкала, пл. Ленина, 1; [gadzhimuradova.kamilla@mail.ru](mailto:gadzhimuradova.kamilla@mail.ru)

**Иванова Майса Афанасьевна**, д. м. н., профессор, главный научный сотрудник отделения научно-прикладных методов исследования, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы, 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, 1; [mais961@mail.ru](mailto:mais961@mail.ru)

**Гаджимуратов Марат Нурмагомедович**, д. м. н., доцент, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Дагестанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 367012, Россия, Махачкала, пл. Ленина, 1; [gabenu@mail.ru](mailto:gabenu@mail.ru)

**Алиева Салихат Назировна**, руководитель Центра врожденного буллезного, Государственное бюджетное учреждение Республики Дагестан Республиканский кожно-венерологический диспансер; 367027, Россия, Махачкала, ул. Санитарная, 53; [salihat-72@yandex.ru](mailto:salihat-72@yandex.ru)

#### Information about the authors:

**Kamilla M. Gadzhimuradova**, 6th year student of the Faculty of General Medicine at Federal State Budgetary General Educational Institution of the Higher Education Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Lenin Square, Makhachkala, 367012, Russia; [gadzhimuradova.kamilla@mail.ru](mailto:gadzhimuradova.kamilla@mail.ru)

**Maisa A. Ivanova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the Department of Scientific and Applied Research Methods at Moscow Research and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Department of Healthcare; 17 Leninsky Prospekt, Moscow, 119071, Russia; [mais961@mail.ru](mailto:mais961@mail.ru)

**Marat N. Gadzhimuradov**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Skin and Venereal Diseases at Federal State Budgetary General Educational Institution of the Higher Education Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Lenin Square, Makhachkala, 367012, Russia; [gabenu@mail.ru](mailto:gabenu@mail.ru)

**Salikhat N. Alieva**, Head of State budgetary institution of the Republic of Dagestan Republican skin and venereal clinic; 53 Sanitary Street, Makhachkala, 367027, Russia; [salihat-72@yandex.ru](mailto:salihat-72@yandex.ru)