

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|----|
| Предисловие к изданию на русском языке | 7 |
| Предисловие титульного редактора | 8 |
| Предисловие к изданию на английском языке | 9 |
| Участники издания | 10 |
| Авторы издания на английском языке | 16 |
| Благодарности | 28 |
| Как пользоваться книгой | 29 |
| Список сокращений и условных обозначений | 30 |

ЧАСТЬ X. АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ 38

| | |
|---|-----|
| ГЛАВА 61. Красная волчанка | 38 |
| <i>Clayton J. Sontheimer, Melissa I. Costner, Richard D. Sontheimer</i> | |
| ГЛАВА 62. Дерматомиозит | 59 |
| <i>Matthew Lewis, David Fiorentino</i> | |
| ГЛАВА 63. Системный склероз | 76 |
| <i>Pia Moinzadeh, Christopher P. Denton, Carol M. Black, Thomas Krieg</i> | |
| ГЛАВА 64. Ограниченная склеродермия и склероатрофический лишай | 93 |
| <i>Nika Cyrus, Heidi T. Jacobe</i> | |
| ГЛАВА 65. Псориатический артрит и реактивный артрит | 112 |
| <i>Ana-Maria Orbai, John A. Flynn</i> | |
| ГЛАВА 66. Ревматоидный артрит, ювенильный идиопатический артрит, болезнь Стилла у взрослых и ревматическая лихорадка | 128 |
| <i>Warren W. Piette</i> | |
| ГЛАВА 67. Склередема и склеромикседема | 143 |
| <i>Roger H. Weenig, Mark R. Pittelkow</i> | |
| ГЛАВА 68. Синдром Шегрена | 148 |
| <i>Akiko Tanikawa</i> | |
| ГЛАВА 69. Рецидивирующий полихондрит | 159 |
| <i>Camille Francés</i> | |

ЧАСТЬ XI. ЗАБОЛЕВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ КОЖИ 165

| | |
|---|-----|
| ГЛАВА 70. Анетодермия и другие атрофические заболевания кожи | 165 |
| <i>Catherine Maari, Julie Powell</i> | |
| ГЛАВА 71. Приобретенные перфорирующие заболевания | 172 |
| <i>Garrett T. Desman, Raymond L. Barnhill</i> | |
| ГЛАВА 72. Генетические заболевания, влияющие на соединительную ткань кожи | 179 |
| <i>Jonatha A. Dyer</i> | |

ЧАСТЬ XII. ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОДКОЖНОЙ ЖИРОВОЙ КЛЕТЧАТКИ 213

| | |
|--|-----|
| ГЛАВА 73. Панникулит | 213 |
| <i>Eden Pappo Lake, Sophie M. Worobec, Iris K. Aronson</i> | |
| ГЛАВА 74. Липодистрофия | 244 |
| <i>Abhimanyu Garg</i> | |

ЧАСТЬ XIII. МЕЛАНОЦИТАРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ . . . 255

| | |
|---|-----|
| ГЛАВА 75. Альбинизм и другие генетические нарушения пигментации | 255 |
| <i>Masahiro Hayashi, Tamio Suzuki</i> | |
| ГЛАВА 76. Витилиго | 271 |
| <i>Khaled Ezzedine, John E. Harris</i> | |
| ГЛАВА 77. Гипермеланозы | 288 |
| <i>Michelle Rodrigues, Amit G. Pandya</i> | |

ЧАСТЬ XIV. АКНЕФОРМНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ 319

| | |
|--|-----|
| ГЛАВА 78. Угри обыкновенные | 319 |
| <i>Carolyn Goh, Carol Cheng, George Agak, Andrea L. Zaenglein, Emmy M. Graber, Diane M. Thiboutot, Jenny Kim</i> | |
| ГЛАВА 79. Розацеа | 340 |
| <i>Martin Steinho, Jörg Buddenkotte</i> | |
| ГЛАВА 80. Варианты акне и акнеформные высыпания | 364 |
| <i>Andrea L. Zaenglein, Emmy M. Graber & Diane M. Thiboutot</i> | |

ЧАСТЬ XV. ЗАБОЛЕВАНИЯ ЭККРИННЫХ И АПОКРИННЫХ ПОТОВЫХ ЖЕЛЕЗ 372

| | |
|--|-----|
| ГЛАВА 81. Гипергидроз и ангидроз | 372 |
| <i>Anastasia O. Kurta, Dee Anna Glaser</i> | |
| ГЛАВА 82. Бромгидроз и хромгидроз | 380 |
| <i>Christos C. Zouboulis</i> | |
| ГЛАВА 83. Болезнь Фокса–Фордайса | 383 |
| <i>Powell Perng, Inbal Sander</i> | |
| ГЛАВА 84. Гнойный гидраденит | 387 |
| <i>Ginette A. Okoye</i> | |

ЧАСТЬ XVI. ЗАБОЛЕВАНИЯ ВОЛОС И НОГТЕЙ 399

| | |
|---|-----|
| ГЛАВА 85. Андрогенная алопеция | 399 |
| <i>Ulrike Blume-Peytavi, Varvara Kanti</i> | |
| ГЛАВА 86. Телогеновая алопеция | 409 |
| <i>Manabu Ohyama</i> | |
| ГЛАВА 87. Гнездная алопеция | 416 |
| <i>Nina Otberg, Jerry Shapiro</i> | |

| | | | |
|--|-----|--|-----|
| ГЛАВА 88. Рубцовая алопеция. | 422 | ГЛАВА 106. Старение кожи. | 636 |
| <i>Nina Otberg, Jerry Shapiro</i> | | <i>Michelle L. Kerns, Anna L. Chien,</i> | |
| ГЛАВА 89. Заболевания волосяного стержня (дистрофии волос) | 432 | <i>Sewon Kang</i> | |
| <i>Leslie Castelo-Soccio, Deepa Patel</i> | | ГЛАВА 107. Медицинская помощь лицам с гендерными аномалиями в дерматологии. | 645 |
| ГЛАВА 90. Гирсутизм и гипертрихоз. | 446 | <i>Howa Yeung, Matthew D. Mansh,</i> | |
| <i>Thusanth Thuraisingam, Amy J. McMichael</i> | | <i>Suephy C. Chen, Kenneth A. Katz</i> | |
| ГЛАВА 91. Заболевания ногтей. | 456 | ЧАСТЬ XX. НОВООБРАЗОВАНИЯ | 650 |
| <i>Eckart Haneke</i> | | ГЛАВА 108. Доброкачественные эпителиальные опухоли, гамартомы и гиперплазии. | 650 |
| ЧАСТЬ XVII. ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ВОЗДЕЙСТВИЕМ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ. | 495 | <i>Jonathan D. Cuda, Sophia Rangwala,</i> | |
| ГЛАВА 92. Полиморфная световая сыпь. | 495 | <i>Janis M. Taube</i> | |
| <i>Alexandra Gruber-Wackernagel, Peter Wolf</i> | | ГЛАВА 109. Опухоли придатков кожи. | 666 |
| ГЛАВА 93. Солнечная почесуха. | 508 | <i>Ruth K. Foreman, Lyn McDivitt Duncan</i> | |
| <i>Travis Vandergriff</i> | | ГЛАВА 110. Эпителиальные предраковые образования. | 703 |
| ГЛАВА 94. Световая оспа. | 514 | <i>Markus V. Heppt, Gabriel Schlager,</i> | |
| <i>Travis Vandergriff</i> | | <i>Carola Berking</i> | |
| ГЛАВА 95. Актинический дерматит. | 518 | ГЛАВА 111. Базальноклеточная карцинома и синдром базальноклеточного невуса. | 726 |
| <i>Robert S. Dawe</i> | | <i>Jean Y. Tang, Ervin H. Epstein, Jr.,</i> | |
| ГЛАВА 96. Солнечная крапивница. | 527 | <i>Anthony E. Oro</i> | |
| <i>Marcus Maurer, Joachim W. Fluhr,</i> | | ГЛАВА 112. Плоскоклеточная карцинома и кератоакантома. | 739 |
| <i>Karsten Weller</i> | | <i>Anke S. Lonsdorf, Eva N. Hadaschik</i> | |
| ГЛАВА 97. Фототоксические и фотоаллергические реакции. | 533 | ГЛАВА 113. Карцинома из клеток Меркеля. | 755 |
| <i>Henry W. Lim</i> | | <i>Aubriana McEvoy, Paul Nghiem</i> | |
| ГЛАВА 98. Отморожения. | 542 | ГЛАВА 114. Болезнь Педжета. | 768 |
| <i>Ashley N. Millard, Clayton B. Green,</i> | | <i>Conroy Chow, Isaac M. Neuhaus,</i> | |
| <i>Erik J. Stratman</i> | | <i>Roy C. Grekin</i> | |
| ГЛАВА 99. Ожоги. | 552 | ГЛАВА 115. Меланоцитарный невус. | 776 |
| <i>Benjamin Levi, Stewart Wang</i> | | <i>Jonathan D. Cuda, Robert F. Moore,</i> | |
| ЧАСТЬ XVIII. ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ КОЖИ. | 565 | <i>Klaus J. Busam</i> | |
| ГЛАВА 100. Бредовые, обсессивно-компульсивные и артифициальные болезни кожи. | 565 | ГЛАВА 116. Меланома. | 808 |
| <i>Mio Nakamura, Josie Howard, John Y. M. Koo</i> | | <i>Jessica C. Hassel, Alexander H. Enk</i> | |
| ГЛАВА 101. Поражения кожи при наркомании. | 574 | ГЛАВА 117. Гистиоцитоз. | 839 |
| <i>Nicholas Frank, Cara Hennings, Jami L. Miller</i> | | <i>Astrid Schmieder, Sergij Goerdit,</i> | |
| ГЛАВА 102. Визуальные проявления физического насилия. | 584 | <i>Jochen Utikal</i> | |
| <i>Kelly M. MacArthur, Annie Grossberg</i> | | ГЛАВА 118. Сосудистые опухоли. | 861 |
| ЧАСТЬ XIX. ИЗМЕНЕНИЯ КОЖИ НА ПРОТЯЖЕНИИ ВСЕЙ ЖИЗНИ. | 593 | <i>Kelly M. MacArthur, Katherine Püttgen</i> | |
| ГЛАВА 103. Неонатальная дерматология. | 593 | ГЛАВА 119. Кожная лимфома. | 886 |
| <i>Raegan Hunt, Mary Wu Chang, Kara N. Shah</i> | | <i>Martine Bagot, Rudolf Stadler</i> | |
| ГЛАВА 104. Детская и подростковая дерматология. | 612 | ГЛАВА 120. Псевдолимфома кожи. | 917 |
| <i>Mary Wu Chang</i> | | <i>Werner Kempf, Rudolf Stadler,</i> | |
| ГЛАВА 105. Изменения и заболевания кожи при беременности. | 624 | <i>Martine Bagot</i> | |
| <i>Lauren E. Wiznia, Miriam Keltz Pomeranz</i> | | ГЛАВА 121. Опухоли и гиперплазии мышечного и нервного гистогенеза. | 935 |
| | | <i>Hansgeorg Müller, Heinz Kutzner</i> | |
| | | ГЛАВА 122. Новообразования подкожно-жировой клетчатки. | 971 |
| | | <i>Thomas Mentzel, Thomas Brenn</i> | |
| | | Предметный указатель. | 992 |

ПРЕДИСЛОВИЕ К ИЗДАНИЮ НА РУССКОМ ЯЗЫКЕ

Уважаемые коллеги!

Перед вами очередное руководство Золотой серии. «Дерматология по Фицпатрику» — это адаптированный для российских читателей перевод **9-го издания руководства Fitzpatrick's Dermatology**. История этого фундаментального труда началась в 1971 г., когда под редакцией известного американского дерматолога доктора Томаса Б. Фицпатрика (Thomas B. Fitzpatrick) было опубликовано издание Dermatology in general medicine, ставшее первым в истории полноформатным руководством по дерматологии. Более ранние издания книги дважды публиковались на русском языке, поэтому она хорошо известна нескольким поколениям российских дерматовенерологов.

Последнее на сегодняшний день издание состоит из **217 глав**, в которых содержится подробное и системное изложение дерматологии — от строения и функций кожи, диагностики и лечения большинства кожных заболеваний до аспектов косметической дерматологии. С современных позиций освещены вопросы фармакотерапии, фототерапии, хирургии, аутоиммунных, инфекционных и онкологических патологий кожи и др. Руководство будет полезно не только специалистам дерматовенерологам, но и врачам смежных специальностей, сталкивающимся в практике с патологическими кожными проявлениями.

Книга **богато иллюстрирована** фотографиями и рисунками (**более 3000**). Сотни таблиц и схем представляют информацию в сжатом структурном виде, что **традиционно ценится практикующими врачами**.

Издание **тщательно доработано к применению в РФ**: над четырехтомным русскоязычным изданием более 2 лет работали **более 100 отечественных врачей, руководителей и преподавателей профильных кафедр**. Российские рекомендации, которые на текущий момент не совпадают с таковыми американских коллег, выделены **серым фоном с указанием источника сравнения**, отдельно указаны незарегистрированные в РФ лекарства. Это позволяет российским врачам **расширить спектр представлений** о современном доказательном лечении, при необходимости, принять более точные суждения о введении пациентов, а что самое главное - **не тратить время на сравнение** с клиническими рекомендациями РФ.

Рекомендуем Вам ознакомиться с **предисловиями к оригинальному изданию и вступительным словом титульного редактора русскоязычного издания д-ра мед. наук, проф. Николая Николаевича Потеева**. Вы увидите, что главной задачей перевода и адаптации этого руководства является **бережное сохранение истинно врачебного духа оригинала**.

Уверены, что вы по достоинству оцените труд наших российских коллег, а также редакционной команды издательства «ГЭОТАР-Медиа» по подготовке нового русскоязычного издания «Дерматологии по Фицпатрику».



Руководитель проекта
Г.Э. Улумбекова, д-р мед. наук

ПРЕДИСЛОВИЕ ТИТУЛЬНОГО РЕДАКТОРА

Дорогие коллеги!

Перед вами долгожданный перевод 9-го издания руководства «Дерматология по Фицпатрику», самого свежего варианта знаменитой серии, которая уже более 50 лет служит настольной книгой для нескольких поколений врачей-дерматовенерологов во всем мире, обстоятельным, достоверным и актуальным источником информации по диагностике и лечению кожных и венерических болезней.

Вашему вниманию предлагается обновленное и пересмотренное руководство «Дерматология по Фицпатрику». В нем учтены и подробно изложены самые современные данные фундаментальных, клинических и научных исследований в области дерматовенерологии и смежных дисциплин. Качество авторского текста, фотоматериалов, иллюстраций и схем исполнено на высоком профессиональном уровне и впечатляет полнотой изложения материала. Пристальное внимание уделено не только основам организации медицинской помощи при кожной патологии, прикладным и инструментальным аспектам обследования пациентов, но и глубокому пониманию патогенеза каждой отдельной нозологии и групп дерматозов на всех стадиях, от генетического до популяционного уровня.

В новом издании отражен последовательный подход к изучению дерматовенерологии. Начальные разделы книги посвящены краеугольным принципам нашей специальности — верной оценке первичных и вторичных морфологических элементов сыпи, анатомическим особенностям строения кожи, структурным и функциональным взаимосвязям иммунных, обменных и нейрогуморальных процессов, а также клеточным и генетическим основам, обуславливающим как нормальные, так и патологические изменения кожи и слизистых оболочек. Далее подробно изложены аспекты патогенеза воспалительных, реактивных и везикулобуллезных дерматозов, заболеваний, связанных с нарушениями ороговевания и пигментации, аутоиммунных процессов, соединительной ткани, придатков кожи и ее глубоких структур. Серьезно затронуты вопросы меланоцитарных, акнеформных и профессиональных дерматозов. Уделено внимание неоплазиям, психосоциальным расстройствам и изменениям кожи в процессе жизни.

В разделах руководства также отражены метаболические, генетические, системные, инфекционные и сосудистые заболевания, инвазии и инфестации кожи, поверхностные и глубокие микозы, инфекции, передающиеся половым путем. Подробно изложены подходы к системной и топической терапии, отдельные разделы посвящены физическим методам лечения, дерматохирургии и дерматокосметологии.

Руководство будет полезно не только дерматовенерологам и косметологам, но и широкому кругу специалистов, участвующих в лечении, профилактике и реабилитации пациентов дерматологического профиля. Оно станет прекрасным помощником в повседневной деятельности практикующего врача и научного работника.

Несмотря на значительный объем текста и большое количество фотографий, ориентироваться в удачно скомпонованной структуре разделов и глав книги, изучать представленный материал довольно просто и удобно, что, безусловно, достижение коллектива авторов, переводчиков и научных редакторов.

В подготовке русскоязычного издания нами была поставлена амбициозная задача — объединить в работе над книгой усилия всех значимых дерматовенерологических и косметологических научных центров нашей страны. В число редакторов книги вошли сотрудники практически всех профильных кафедр медицинских вузов РФ, что позволило вовлечь в проект ведущих специалистов-дерматовенерологов практически из всех регионов. Нельзя не отметить роль Национального альянса дерматовенерологов и косметологов и Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии, также привлечших для работы над изданием многих своих лучших экспертов и сотрудников. Книга не только переведена на русский язык, но и дополнена комментариями отечественных специалистов с учетом требований законодательных и нормативных документов РФ: стандартов медицинской помощи и клинических рекомендаций Минздрава России.

Редакторы русскоязычного издания руководства «Дерматология по Фицпатрику» уверены, что дерматовенерологическое профессиональное сообщество, врачи-косметологи, врачи общей практики и другие специалисты, сталкивающиеся с проявлениями у пациентов кожных и венерических заболеваний, по достоинству оценят это издание и оно станет надежным помощником в их профессиональной деятельности.

Будем благодарны за ваши комментарии, замечания, отзывы и конструктивные предложения!

Д-р мед. наук, проф., заслуженный врач РФ, главный внештатный специалист по дерматовенерологии и косметологии Минздрава России и Департамента здравоохранения г. Москвы, директор Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии, заведующий кафедрой кожных болезней и косметологии, ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, президент Национального альянса дерматовенерологов и косметологов

Н.Н. Поткаев

ПРЕДИСЛОВИЕ К ИЗДАНИЮ НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ

«Дерматология в общей медицине» по Фицпатрику — ценное наследие доктора Томаса Б. Фицпатрика, который был главным редактором первых четырех изданий книги. Он стремился создать всеобъемлющий источник информации для тех, кто интересуется клинической и фундаментальной дерматологией. С самого первого издания, вышедшего в 1971 г., этот авторитетный учебник всегда был основан на научных знаниях. Мы продолжили эту традицию в девятом издании книги, изменив при этом порядок изложения, чтобы сделать его более удобным для читателя и свести к минимуму повторения. Поскольку охват тем выходит за рамки общей медицины, мы соответствующим образом изменили название книги на «Дерматология по Фицпатрику». Важные общие фундаментальные научные концепции подробно освещены в специальных главах в начале книги, что позволяет в последующих клинических главах сосредоточиться на соответствующей патофизиологии конкретного заболевания в дополнение к клиническим особенностям, диагностике, клиническому течению и лечению.

Дерматология — специальность, в которой значительную роль играет визуальная составляющая. При подготовке этого издания книги мы уделили особое внимание изобразительным элементам (клиническим изображениям, таблицам и сводным данным в виде алгоритмов), поскольку мы твердо верим, что они крайне важны для полного понимания изложенного материала — в особенности для тех, кто проходит обучение. Что может быть лучше для оптимизации визуального контента, представленного в наших главах, чем обратиться за помощью к самим читателям? По этой причине мы попросили студентов просмотреть каждую главу и предоставить отзывы о дополнительных изображениях, которые покажутся им полезными.

Для того чтобы сделать наш классический учебник еще полезнее, мы также улучшили предметный указатель. Хороший указатель необходим, чтобы читатели, в том числе занятые практикующие врачи, могли легко и быстро найти конкретную информацию о концепции, состоянии пациента или терапии, которая их интересует в данный момент. Мы надеемся, что усовершенствованный указатель позволит вам достичь этой цели.

Ни один современный учебник не обходится без присутствия в сети Интернет. Девятое издание также доступно в онлайн-формате, мы планируем регулярно публиковать онлайн-обновления книги по мере публикации новых исследований и/или руководящих принципов. Кроме того, у вас будет доступ к другим полезным функциям в онлайн-версии «Дерматологии по Фицпатрику» на сайте AccessMedicine.com.

Наконец, мы, как совершенно новая группа редакторов, обладающая разнообразными знаниями и международной практикой, постарались развить достижения предыдущих редакционных групп, возглавляемых докторами Томасом Б. Фицпатриком, Ирвином М. Фридбергом, Клаусом Вольфом и Лоуэллом А. Голдсмитом, освежили содержание книги новыми открытиями, видением оптимальной структуры книги и в конечном счете помогли ей стать самым актуальным ресурсом для современного практикующего или стажирующегося дерматолога или биолога, изучающего кожу.

Севон Кан
Масаюки Амагаи
Анна Л. Брукнер
Александр Х. Энк
Дэвид Дж. Марголис
Эми Джей МакМайкл
Джеффри С. Оррингер

КАК ПОЛЬЗОВАТЬСЯ КНИГОЙ

Мы подготовили для вас описание особенностей структуры издания и содержания глав, что поможет быстро найти необходимый материал и правильно его интерпретировать.

1. Издание состоит из **217 глав**, объединенных в **31 тематическую часть**, представляющие системное изложение современного состояния дерматологии — от особенностей физиологии до относительно редко встречающихся патологий.
2. Необходимую информацию **можно найти** с помощью оглавления или предметного указателя.
3. В главах даны перекрестные ссылки на смежные темы, что позволяет расширить представление читателя по изучаемому вопросу.
4. Каждая глава печатной версии сопровождается QR-кодом, по которому можно перейти к многочисленным англоязычным справочно-информационным материалам, полезным для читателей. Для перехода по ссылке надо навести на QR-код камеру смартфона. Все ссылки актуальны на момент публикации, однако, учитывая постоянное обновление информации, мы не можем гарантировать их работоспособность в дальнейшем.
5. Распространенные **сокращения** и их расшифровка приведены в отдельном разделе (например, АКШ — аортокоронарное шунтирование; ДКМП — дилатационная кардиомиопатия), а сокращения, которые встречаются только в пределах одной главы, — при первом упоминании в тексте.
6. **Адаптация.** Для удобства российских читателей мы доработали издание: российские клинические рекомендации, которые на текущий момент не совпадают с таковыми американских коллег, выделены серым фоном с указанием источника сравнения, а также с метками шкал доказательности и уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств), а также шкал оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств).
 - **Единицы измерения:** наряду с принятыми единицами измерения в США (например, футы, градусы по Фаренгейту) мы указали единицы, принятые в РФ (сантиметры, градусы по Цельсию).
 - **Сокращения:** использованы как принятые в РФ (например, ИБС, ОАК), так и часть широко распространенных в США (FDA, MPS, NNT), что может оказаться полезным при чтении иностранной литературы.
7. Мы не пожалели усилий, чтобы сделать это руководство максимально удобным для российских читателей, однако обращаем ваше внимание, что это перевод издания, которое выходит в США, поэтому

в главах встречаются американские эпидемиологические данные, телефоны административных служб, торговые наименования лекарственных препаратов.

Уровни убедительности рекомендаций (УУР)

| УУР | РАСШИФРОВКА |
|-----|--|
| A | Сильная рекомендация [все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными] |
| B | Условная рекомендация [не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными] |
| C | Слабая рекомендация [отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)] |

Уровни достоверности доказательств (УДД)

| УДД | РАСШИФРОВКА |
|-----|---|
| 1 | Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований (КИ) с применением метаанализа |
| 2 | Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные КИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных КИ, с применением метаанализа |
| 3 | Исследования без последовательного контроля референсным методом, или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования |
| 4 | Несравнительные исследования, описание клинического случая |
| 5 | Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов |

Обращаем ваше внимание, что перед назначением любого препарата следует тщательно ознакомиться с российской инструкцией конкретного производителя лекарственного средства!

ЧАСТЬ XIII. МЕЛАНОЦИТАРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Глава 75. Альбинизм и другие генетические нарушения пигментации

:: Masahiro Hayashi, Tamio Suzuki

Альбинизм проявляется гипопигментацией кожи, волос, глаз или только глаз. Существует два подтипа альбинизма: несиндромный альбинизм с симптомами, ограниченными нарушением биосинтеза меланина, и синдромный альбинизм. Несиндромный альбинизм включает гипопигментацию кожи и волос и глазные изменения, такие как снижение пигмента радужной оболочки, нистагм, нарушение остроты зрения и гипоплазию макулы. Синдромный альбинизм — синдром Германского–Пудлака (СГП), синдром Чедиака–Хигаси (СЧХ) и синдром Грисцелли (СГ) с различными, не относящимися к пигментации симптомами: геморрагический диатез, фиброз легких и иммунодефицит. Другие врожденные заболевания, связанные с пигментацией, включают широкий спектр расстройств: пьебалдизм, синдром Варденбурга; ретикулярные пигментные расстройства, включая наследственный симметричный дисхроматоз, универсальный наследственный дисхроматоз, ретикулярную акропигментацию Китамуры и болезнь Доулинга–Дегоса. В этой главе описаны все перечисленные выше заболевания.

ОКУЛОКУТАННЫЙ АЛЬБИНИЗМ

КРАТКИЙ ОБЗОР

■ Окулокутанный альбинизм (ОКА) — группа редких генетических заболеваний с АуР-наследованием, характеризующихся гипопигментацией кожи, волос и глаз.

- Описано 7 подтипов и 6 ответственных генов (все, кроме типа 5).
- Помимо гипопигментации, к др. симптомам СГ типа 1 и 2 относят неврологические патологии и гематологический иммунодефицит соответственно. СГ 3-го типа ограничен гипопигментацией.
- У некоторых типов гипопигментация кожи может постепенно решаться по мере роста человека. Исключение — тип 1А, при котором полностью отсутствует биосинтез меланина.
- Нарушения зрения включают нистагм, снижение остроты зрения и стереоскопическое зрение.
- Защита кожи от солнца больным необходима для предотвращения солнечных ожогов и вторичных изменений кожи, включая солнечную дегенерацию и рак кожи.
- Раннее направление к офтальмологу играет важную роль для проведения надлежащей коррекции.

ОКА — редкое генетическое заболевание с АуР-типом наследования, которое характеризуется гипопигментацией кожи, волос и глаз. В настоящее время идентифицировано 7 типов ОКА (табл. 75.1). Все ответственные гены, за исключением ОКА 5 (для которого ответственный ген еще не выявлен), связаны с биосинтезом меланина или миграцией меланоцитов / клеток-предшественниц меланоцитов. Общий уровень заболеваемости ОКА оценивается в ~1:10 000–20 000 человек. Заболеваемость каждым типом различается в зависимости от географического региона и этнической принадлежности. Некоторые типы альбинизма чаще встречаются в определенных регионах из-за эффекта основателя [1].

ТАБЛИЦА 75.1. Глазной альбинизм и окулокутанный альбинизм (несиндромный альбинизм)

| НАЗВАНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ | ТИП НАСЛЕДОВАНИЯ | ГЕНЫ | ЛОКАЛИЗАЦИЯ НА ХРОМОСОМАХ | ОМIM № |
|--------------------------|------------------|-----------------|---------------------------|--------|
| ОКА 1 | АуР | <i>TYR</i> | <i>11q14.3</i> | 203100 |
| ОКА 2 | АуР | <i>OCA2</i> | <i>15q12-q13.1</i> | 203200 |
| ОКА 3 | АуР | <i>TYRP-1</i> | <i>9p23</i> | 203290 |
| ОКА 4 | АуР | <i>SLC45A2</i> | <i>5p13.2</i> | 696574 |
| ОКА 5 | АуР | NA | <i>4q24</i> | 615312 |
| ОКА 6 | АуР | <i>SLC24A5</i> | <i>15q21.1</i> | 609802 |
| ОКА 7 | АуР | <i>C10orf11</i> | <i>10q22.2-q22.3</i> | 615179 |
| Глазной альбинизм (ГА) 1 | X-сцепленный | <i>GPR143</i> | <i>Xp22.3</i> | 300500 |

Примечание. ОМIM — онлайн-каталог генетических маркеров у человека.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

ОКУЛОКУТАННЫЙ АЛЬБИНИЗМ ТИПА 1

ОКА 1 — наиболее распространенный тип альбинизма у неиспаноязычных белых, китайских и японских пациентов. ОКА 1, номер 203100 в онлайн-каталоге генетических маркеров у человека (OMIM), подразделяется на 4 подтипа: окулокутанный альбинизм типа 1А (ОКА 1А), окулокутанный альбинизм типа 1В (ОКА 1В), температурочувствительная (ТС) ОКА 1 и минимально пигментированная формы ОКА 1 (МР).

При ОКА 1А, классическом тирозиназонегативном ОКА, наблюдается полное отсутствие синтеза меланина в коже, волосах и глазах. Это приводит к характерному фенотипу «альбиносов» (рис. 75.1, а). Больные рождаются с белыми волосами, белой кожей и голубыми глазами, а по мере взросления ничего не меняется. Фенотип одинаков у всех этнических групп и во всех возрастах. Волосы могут приобретать легкий желтый оттенок в результате денатурации белка волос под воздействием солнца или использования шампуня. Радужка полупрозрачная, в раннем возрасте кажется розовой, а со временем часто становится серо-голубой. На коже не развиваются пигментные поражения, хотя могут присутствовать амеланотические невусы. Строение меланоцитов кожи и волосяной луковицы обычное. У меланосом на 1-й и 2-й стадии развития строение мембраны и формирование внутреннего матрикса в норме.

Фенотип ОКА 1В может варьировать от минимальной пигментации волос до пигментации кожи и волос, близкой к нормальному фенотипу пигмента. У большинства лиц с ОКА 1В пигмента при рождении очень мало или он отсутствует. В волосах и коже в течение 10–20 лет жизни вырабатывается различное количество меланина. В некоторых случаях меланин вырабатывается в течение первого года. Цвет волос сначала меняется на светло-желтый, светло-русый или золотисто-русый в результате остаточного синтеза феомеланина, а в конечном итоге может стать темно-русый или коричневым в подростковом и взрослом возрасте. Радужная оболочка может иметь светло-коричневый или коричневый пигмент, иногда ограниченный внутренней третью радужки. Пигмент радужки может присутствовать на трансллюминации глазного яблока.

При исследовании со щелевой лампой наблюдается некоторая степень прозрачности радужки. Многие лица с ОКА 1В могут загорать при воздействии солнечных лучей, хотя чаще получают ожог без загара. Пигментные поражения (невусы, веснушки и лентиго) развиваются на коже лиц, у которых постепенно начинает вырабатываться пигмент в волосах и коже.

Одна из разновидностей ОКА 1В — термочувствительный фенотип (ОКА 1ТС). Определенные специфические мутации в *TYR* вызывают конформационное изменение белка *TYR*, что приводит к образованию термолабильного варианта. Активность *TYR* снижается при 37 °С (98,6 °F) и частично сохраняется при ~31 °С (87,8 °F). Пигментация обнаруживается на конечностях, где ТТ относительно ниже. В этом варианте волосы на коже головы и подмышечных впадинах остаются белыми или слегка желтыми, но волосы на руках и ногах становятся пигментированными. Кожа остается белой и не загорает. ОКА 1МР не имеет эумеланогенеза, а ограничивается только феомеланогенезом. У людей с ОКА 1МР белая с веснушками кожа и белые волосы, а также наблюдаются тяжелые нарушения зрения, напоминающие ОКА 1А.

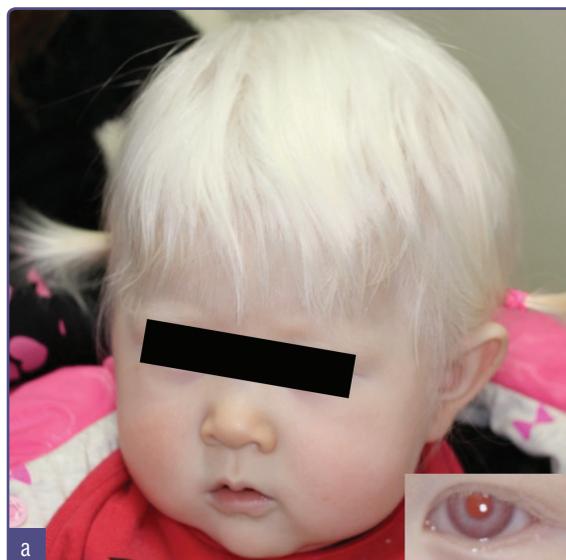


РИС. 75.1. Клиническая картина альбинизма: а — окулокутанный альбинизм типа 1А, мальчик 7 мес. Полное отсутствие меланина, радужки полупрозрачные и красноватые; б — окулокутанный альбинизм типа 1В, девочка в возрасте 2 лет и 10 мес. Волосы и радужка коричневые, но кожа не такая бледная, как при окулокутанном альбинизме типа 1А; в — синдром Германского–Пудлака 4, девочка 6 лет (описан в Araki Y, Ishii Y, Abe Y, et al [59]). Наблюдаются светлые волосы, белая кожа и светло-серые радужные оболочки с нистагмом. Также на голени отмечена пурпура

ОКУЛОКУТАННЫЙ АЛЬБИНИЗМ ТИПА 2

ОКА 2 (ОМIM № 203200) встречается во всем мире, несколько чаще у африканцев и афроамериканцев, а также в определенных популяциях коренных американцев. У африканцев и афроамериканцев существует характерный фенотип ОКА 2. Волосы желтые при рождении и остаются такими на протяжении всей жизни, цвет может стать темнее. Кожа при рождении кремово-белая и мало меняется по мере взросления. Генерализованный кожный пигмент отсутствует, и под воздействием солнечных лучей не проявляется загар. Меланоциты кожи у этих лиц остаются восприимчивыми к воздействию УФ в раннем возрасте и сохраняют некоторую способность синтезировать меланин позже. Поэтому часто образуются пигментные невусы, лентиго и веснушки. Радужки бывают серо-голубыми, светло-кариими или карими.

У белокожих и азиатов с ОКА 2 количество пигмента волос варьирует от минимального до умеренного. При рождении волосы м.б. очень слабо пигментированы, иметь светло-желтый или блондинистый цвет, русый, золотисто-русый или даже красный. Кожа кремово-белая, может загорать. Цвет радужки сине-серый или слегка пигментированный, а степень прозрачности коррелирует с развитием пигмента радужки. Со временем могут развиваться пигментные невусы и лентиго, а на участках, постоянно подвергающихся воздействию солнца, появляются веснушки. Волосы могут постепенно темнеть в течение первых двух или более поздних десятилетий жизни.

ОКУЛОКУТАННЫЙ АЛЬБИНИЗМ ТИПА 3

ОКА 3 (ОМIM № 203290) — редкий и легкий фенотип ОКА. В Африке известны отличительные формы ОКА с симптомами, отличными от симптомов ОКА 1 и ОКА 2, которые называются коричневыми ОКА (*BOCA* — коричневая форма окулокутанного альбинизма) и рыжими ОКА (*ROCA* — рыжая форма окулокутанного альбинизма). *BOCA* и *ROCA* различаются по цвету кожи и волос. Для *ROCA* характерен кирпично-красный цвет, цвет красного дерева или бронзовый оттенок кожи, а цвет волос варьирует от темного красного дерева до песочно-красного. *BOCA* характеризуется коричневой или светло-коричневой кожей и светло-каштановыми волосами. При *BOCA* и *ROCA* нарушения зрения, включая нистагм и снижение остроты зрения, легкие или даже отсутствуют [2]. Буасси и соавт. определили связанный с тирозиновой белок-1 (*TYRP-1*) как ген, ответственный за *BOCA* у афроамериканских мужчин [3]. Манга и коллеги распознали *TYRP-1* как ген, ответственный за *ROCA*, путем анализа сцепления семейств *ROCA* и последующего секвенирования ДНК [2]. *ROCA* и *BOCA* можно отнести к одному и тому же генетическому синдрому. Они могут иметь одинаковый ответственный ген, *TYRP-1*. Существуют сведения об одной и той же мутации (*c.1103delA, p.K368fs*) в *TYRP-1* при *BOCA* и при *ROCA*. Еще не выявлены причины различий фенотипов *BOCA* и *ROCA*, оба имеют одинаковую мутацию.

Клинический фенотип ОКА 3 у лиц неафриканского происхождения, включая пациентов из Германии, Японии и Пакистана, проявляется мягкими светлыми волосами, коричневыми бровями, темно-карей радужкой и более светлым цветом кожи, чем у здоровых родителей. Существует вероятность того, что лица неафриканской национальности с ОКА 3 упускаются из виду, потому что эффект разбавленной пигментации при ОКА 3 легкий.

ОКУЛОКУТАННЫЙ АЛЬБИНИЗМ ТИПА 4

ОКА 4 (ОМIM № 696574) относительно редко встречается в общей популяции, обнаруживается у ~3% людей-альбиносов [4]. На его долю приходится 27% японских альбиносов, и он считается одним из основных типов ОКА в Японии [5]. Выраженность гипопигментации при ОКА 4 варьирует у людей (рис. 75.1, б) наподобие ОКА 2 [5] и ОКА 6 [6]. Возможная причина — ответственные гены находятся в одной и той же функциональной единице, переносчиках ионов на меланосомах (см. обсуждение ОКА 2 и ОКА 6). Фенотип ОКА 4 проявляется цветом волос от светло-желтых до каштановых, цветом радужки от синего до красно-карего с нистагмом или без него. Также возможна тяжелая кожная гипопигментация, неотличимая от ОКА 1А, или легкая разбавленная пигментация с некоторой способностью к загару. Пигментация у некоторых пациентов с возрастом восстанавливается.⁴

ОКУЛОКУТАННЫЙ АЛЬБИНИЗМ ТИПА 5

Один случай ОКА 5 (ОМIM № 615312) зарегистрирован в единокровной семье пакистанских альбиносов [7]. У лиц с ОКА 5 волосы золотистого цвета, белая кожа, нистагм, светобоязнь, фовеальная гипоплазия и нарушение остроты зрения независимо от пола и возраста [7]. На момент написания этой статьи др. лиц с ОКА 5, кроме этого члена семьи, не зарегистрировано.

ОКУЛОКУТАННЫЙ АЛЬБИНИЗМ ТИПА 6

ОКА 6 (ОМIM № 609802) первоначально описан в китайской семье [6]. Впоследствии этот тип зарегистрирован в нескольких семьях и у отдельных лиц китайского, европейского, французского гвинейского и ближневосточного происхождения. Распространенность ОКА 6 составляет ~3% в европейских популяциях альбиносов. Фенотип пациентов с ОКА 6 м.б. разным и сходен с фенотипом пациентов при ОКА 2 и ОКА 4 (см. разделы «Окулокутаный альбинизм типа 2» и «Окулокутаный альбинизм типа 4»). Цвет волос м.б. от светло-коричневого до платинового блонда, цвет кожи лица более светлый со способностью к загару. Также характерно слабое или умеренное нарушение зрения. У некоторых лиц пигментация может появиться в более позднем возрасте [6].

ОКУЛОКУТАННЫЙ АЛЬБИНИЗМ ТИПА 7

Впервые ОКА 7 (ОМIM № 615179) зарегистрирован в датской единокровной семье альбиносов на Фарерских островах [8]. Также предоставлены сведения о лицах с ОКА 7 в Иране. *Grønskov* и коллеги подробно описали фенотип ОКА 7. У большинства больных отмечен светлый североевропейский цвет лица и тенденция к более светлой пигментации, чем у их родственников. Преобладали глазные симптомы: нистагм и трансиллюминация радужки присутствовали у всех испытуемых. Наблюдалась крайне редкая пигментация периферического глазного дна. Нарушение зрения при ОКА 7 носит тяжелую форму, в отличие от относительно легкой гипопигментации кожи и волос.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

ОКУЛОКУТАННЫЙ АЛЬБИНИЗМ ТИПА 1

ОКА 1 вызван снижением функции меланоцитарного фермента тирозиназы в результате мутации гена *TYR* [9]. Большинство лиц с ОКА 1 относятся к сложным гетерозиготам с различными мутантными материнскими и от-

цовскими аллелями. Миссенс-мутации в гене *TYR* распределены между отдельными участками кодирующей последовательности. Это позволяет предположить, что кодируемый белок имеет несколько функциональных доменов. Два кластера находятся в медь-связывающих областях, а третий — около аминоконца зрелого белка, во внемеланосомном домене тирозиназы. Этот кластер требует фосфорилирования для активации фермента. Кластеризация мутаций в дискретных областях кодирующей последовательности указывает на важность этих областей для меланогенной активности тирозиназы или для функций, связанных с ее созреванием и процессингом.

При ОКА 1А полностью отсутствует активность *TYR*. При ОКА 1В *TYR* сохраняет небольшую активность и может демонстрировать уникальное клиническое проявление в зависимости от воздействия мутации. Все нонсенс и фреймшифт-мутации вызваны полной потерей активности тирозиназы из-за выработки «усеченного» белка. При миссенс-мутациях картина более сложная. Популяции миссенс-мутаций, ассоциированные с накоплением пигмента у пациентов с ОКА 1 с возрастом, у пациентов с ОКА 1В или ОКА 1ТS10, обладают остаточной ферментативной активностью. Субпопуляции миссенс-мутаций *TYR* ответственны за фенотипы ОКА 1В и ОКА 1ТS в результате сниженной, а не отсутствующей активности тирозиназы в меланоцитах.

ОКУЛОКУТАННЫЙ АЛЬБИНИЗМ ТИПА 2

Мутации гена ОКА 2 (*P*), который картируется на плече хромосомы 15q, ответственны за ОКА 2 [11]. С точки зрения синтеза меланина дефект в ОКА 2 участвует в снижении синтеза эумеланина и меньше влияет на синтез феомеланина. Предполагаемая структура гена ОКА 2, меланосомного белка, включает 12 трансмембранных доменов. В Африке к югу от Сахары один аллель с делецией 2,7 тыс. нуклеотидов составляет 60–90% мутантных аллелей ОКА 2 и связан с общим гаплотипом, что указывает на общего основателя [12]. Эта единственная мутация ассоциирована с 25–50% всех мутантных аллелей ОКА 2 у афроамериканцев [12]. В отличие от мутаций при *TYR* миссенс-мутации, описанные на момент написания этой главы при ОКА 2, не группируются в какой-либо специфической области.

У меланосом из меланоцитов с дефицитом белка *P* атипичный *pH*. Меланосомы в культивируемых меланоцитах, полученных у мышей дикого типа, кислотообразующие, а меланосомы у мышей с дефицитом белка *P* не кислотообразующие. Белок *P* регулирует *pH* меланосом, действуя как котранспортер анионов в сочетании с отдельным протонным насосом на мембране меланосом. Одна из версий заключается в том, что кислотная среда, опосредованная белком *P*, способствует нормальному биогенезу меланосом, включая правильное нацеливание на др. меланосомные белки, такие как тирозиназа [13].

ОКУЛОКУТАННЫЙ АЛЬБИНИЗМ ТИПА 3

Мутации в гене *TYRP-1* приводят к образованию ОКА 3. *TYRP-1* участвует в этапах ниже от пути эумеланогенеза [14]. 5,6-дигидроксииндол-2-карбоновая кислота (*DHICA*), которая образуется из допахрома декарбоксилацией, окисляется и полимеризуется с помощью *TYRP-1*. Это приводит к образованию эумеланинов. Дефектный *TYRP-1* не может окислять 5,6-дигидроксииндол-2-карбоновую кислоту, нарушая эумеланогенез. *TYRP-1*

также играет роль в стабилизации *TYR*: это показывает, что снижение функции *TYRP-1* может влиять на меланогенез несколькими способами.

Первая описанная мутация ОКА 3 зарегистрирована у афроамериканского новорожденного близнеца, изначально классифицированного клинически как имеющий *ROCA*. Анализ мутаций выявил делецию одного основания в кодоне 368, вызывающую сдвиг рамки считывания и преждевременный стоп-кодон в экзоне 6. Это привело к появлению слегка усеченной молекулы *TYRP-1* [3]. Эта мутация характерна для значительной части популяции *ROCA* в южной Африке [2]. Дополнительные ОКА 3-ассоциированные мутации *TYRP-1* включают замену одного основания в кодоне 166, приводящую к изменению серина на преждевременный стоп-кодон в экзоне 3 и усеченную молекулу *TYRP-1* [15], также идентифицированную в популяции *ROCA*. В пакистанском родстве люди оказались гомозиготными по отдельной мутации с преждевременной терминацией [16]. Белый мужчина был составной гетерозиготой по миссенс-мутации в *TYRP-1*. Мутация располагалась во втором медь-связывающем домене, унаследованном от матери пациента. Также у него выявили стоп-кодон, который возник спонтанно [17]. Сообщалось о японском пациенте с ОКА 3, носителе гомозиготной мутации *c.1100delG (p.G367fsX384)* [18]. Фенотип этого пациента был тирозиназа-«+» ОКА, несмотря на гомозиготную мутацию сдвига рамки считывания, подтверждающую идею о том, что белок *TYRP-1* — не единственный фактор, ограничивающий скорость меланогенеза. Мутация *p.S166X* в *TYRP-1*, связанная с *ROCA15*, изменяет фенотип ОКА 2 на рыжеволосый вариант [5].

ОКУЛОКУТАННЫЙ АЛЬБИНИЗМ ТИПА 4

SLC45A2, белок-переносчик меланосом, отвечает за развитие ОКА 4. Функция и точная локализация *SLC45A2* не изучены, хотя считается, что *SLC45A2* участвует в контроле *pH* внутри меланосомы вместе с ОКА 2 [19]. Поскольку *pH* меланосомы влияет на активность *TYR* и меланогенез, разрушение *SLC45A2*, которое контролирует *pH* меланосомы, действует на меланогенез. Недавнее функциональное исследование продемонстрировало, что ОКА 2 и *SLC45A2* также участвуют в перемещении меланосомных компонентов, включая *TYR*. Мутации в *SLC45A2* могут нарушить биосинтез меланина при наличии широких клинических вариаций в зависимости от воздействия каждой мутации [20].

ОКУЛОКУТАННЫЙ АЛЬБИНИЗМ ТИПА 5

Анализ сцепления показал ответственный локус на 4q24. Но последующий анализ последовательности генов-кандидатов не смог выявить патологическую мутацию.⁷

ОКУЛОКУТАННЫЙ АЛЬБИНИЗМ ТИПА 6

SLC24A5 действует как переносчик ионов на мембранах меланосом вместе с ОКА 2 и *SLC45A2* [21]. Содержание эумеланина в волосах у лиц с ОКА 6 значительно ниже, чем у здоровых членов семьи (гетерозиготных носителей). Электронная микроскопия кожи лиц с ОКА 6 показала меньше зрелых меланосом (стадия IV), но больше незрелых меланосом (стадии II и III) в теле клетки и в дендритах меланоцитов по сравнению с клетками ЗЛ. Эта картина предполагает, что белок *SLC24A5* необходим для созревания меланосом или выработки пигмента в зрелых меланосомах [6].

ОКУЛОКУТАННЫЙ АЛЬБИНИЗМ ТИПА 7

C10orf11, который считается геном дифференцировки меланоцитов, отвечает за ОКА 7 [8]. Иммуногистохимия кожи плода человека показала, что *C10orf11*-«+» клетки (меланобласты) на дерме мигрируют из нервного гребня. А клетки, «+» для *C10orf11*, не наблюдаются в пигментном эпителии сетчатки плода или взрослого. Эти данные предполагают, что *C10orf11* также связан с миграцией меланоцитов.

ДИАГНОСТИКА

Ранее ОКА делили на 2 категории: тирозиназа-«+» ОКА и тирозиназа-«-» ОКА на основании данных окрашивания дигидроксифенилаланином (*DOPA*). Но данным методом можно различать только подтипы ОКА 1А и не-ОКА 1А: он редко используется. Поскольку фенотипы разных типов ОКА значительно совпадают, для постановки окончательного диагноза необходим генетический анализ. Последние достижения в области генетического анализа позволяют обнаруживать дополнительные типы альбинизма и гены, ответственные за эти заболевания [6–8]. Но у ~20% больных не было обнаружено никаких мутаций в известных генах, связанных с альбинизмом. Полногеномное исследование ассоциаций показало, что однонуклеотидный полиморфизм в регуляторной области выше гена *KIT*-лиганда (*KITLG*) участвует в окрашивании светлых волос в североευропейских популяциях [22]. Это позволяет предположить, что генетические изменения в некодирующих областях рядом с генами, связанными с альбинизмом, м.б. связаны с патогенезом альбинизма, а также с мутациями в потенциальных генах, которые еще предстоит идентифицировать.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Для диагностики синдромного ОКА следует отметить сосуществование системных симптомов: геморрагического диатеза, интерстициальной пневмонии, иммунодефицита или неврологических дефектов. Синдром Прадера–Вилли и синдром Ангельмана, характеризующиеся умственной отсталостью, иногда сопровождаются симптомами ОКА 2. Оба этих синдрома вызваны делецией хромосомы 15q, содержащей ген ОКА 2. Другие врожденные нарушения или пищевые расстройства, включая фенилкетонурию, гистидинемия, гомоцистинурию, дефицит селена, дефицит меди и квашиоркор, могут проявляться гипопигментацией кожи и волос (альбинизм). Также их можно отличить от ОКА по сопутствующим симптомам.

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ, ПРОГНОЗ И ЛЕЧЕНИЕ

На момент написания этой главы не найдено какое-либо радикальное лечение ОКА. Ранняя диагностика важна для начала соответствующих вмешательств при кожных и глазных симптомах. Защита от солнца одеждой и регулярное применение солнцезащитного крема эффективны для предотвращения солнечных ожогов и вторичных изменений кожи, а также для снижения риска рака кожи в более позднем возрасте. Взрослым пациентам с ОКА рекомендуется регулярное обследование на предмет рака кожи, особенно в случае ярко выраженной гипопигментации. Раннее направление к офтальмологу необходимо для своевременного выявления патологии и ее коррекции. Это

м.б. назначение корректирующих линз или хирургическая коррекция косоглазия и нистагма. Темные солнцезащитные очки могут частично облегчить симптомы светобоязни. Сразу после обнаружения патологических мутаций у больного члена семьи появляется возможность проведения пренатальной диагностики членов семьи.

Продолжительность жизни пациентов с ОКА м.б. такой же, как и у ЗЛ. Несколько эпидемиологических исследований продемонстрировали относительное увеличение числа людей-альбиносов в более молодых возрастных группах [23]. Ретроспективное обследование африканских альбиносов, страдающих раком кожи, обнаружило прогрессирование заболевания как результат позднего обращения, в основном связанного с недостатком финансирования и затрудненным доступом к медицинским учреждениям [24]. Отсутствие профилактических средств, в т.ч. солнцезащитного крема, может привести к тому, что альбиносы будут подвергаться большему воздействию УФ — основного фактора риска канцерогенеза кожи [23]. Эти данные могут означать, что смертность людей с альбинизмом м.б. выше, чем людей без альбинизма, хотя для точной оценки требуются более конкретные данные. Также известно, что альбиносы сталкиваются с социальной стигматизацией, дискриминацией и более низким социально-экономическим статусом, особенно в африканских странах, из-за недостаточной осведомленности населения в этом вопросе [23].

За исключением ОКА 1А, гипопигментация кожи и волос снижается по мере взросления пациента. Отсутствуют данные исследований «случай–контроль» относительно того, может ли раннее офтальмологическое вмешательство предотвратить прогрессирование нарушений зрения. В целом нарушение зрения не прогрессирует и может даже постепенно регрессировать с возрастом. Сообщалось о повышенном риске рака кожи, особенно в отношении плоскоклеточного рака и базальноклеточного рака. Коэффициент заболеваемости меланомой у лиц с ОКА неоднозначен из-за отсутствия крупных популяционных исследований. Считается, что у лиц с ОКА риск меланомы выше по сравнению со ЗЛ. Меланин — своего рода поглотитель свободных радикалов из тканей. Поэтому снижение выработки или отсутствие меланина приведет к повышению риска меланомы, плоскоклеточного рака и базальноклеточного рака.

ГЛАЗНОЙ АЛЬБИНИЗМ

КРАТКИЙ ОБЗОР

- ГА — редкое наследственное заболевание, характеризующееся гипопигментацией глаз и нарушениями зрения.
- Наиболее распространенный тип — X-связанный ГА, также называемый ГА 1, хотя ГА содержит гетерогенные состояния, сопровождающиеся экстраокулярными симптомами.
- У некоторых пациентов наблюдается гипопигментация кожи и волос, при этом обычно она незначительна и не так выражена, как при ОКА.
- Нарушения зрения включают нистагм, снижение остроты зрения и стереоскопическое зрение.
- Раннее направление к офтальмологу важно для своевременного офтальмологического вмешательства.
- Острота зрения остается стабильной на протяжении всей жизни человека, а иногда улучшается постепенно до наступления взрослого возраста.

ГА — генетическое заболевание, характеризующееся снижением пигментации глаз и нарушениями зрения. К наиболее типичной и диагностируемой форме относится X-сцепленный ГА (также называемый ГА 1). При этом ГА включает гетерогенные состояния, сопровождающиеся экстраокулярными симптомами: это нейросенсорная глухота, нейросенсорная глухота с АуР-наследованием и врожденная мальформация верхней челюсти. У некоторых лиц наблюдается гипопигментация кожи и волос, хотя эти проявления обычно незначительны и не так выражены, как при ОКА.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

ГА 1 характеризуется гипопигментацией пигментного эпителия сетчатки и радужной оболочки, нистагмом, светобоязнью, снижением остроты зрения и гипоплазией макулы. Неверное направление зрительного нерва в хиазме также наблюдается при проверке вызванного зрительного потенциала. Эти офтальмологические данные во многом совпадают с таковыми для подтипов ОКА. Теоретически у лиц с ГА не наблюдается гипопигментация кожи. У некоторых пациентов кожа и волосы светлее по сравнению со здоровыми братьями и сестрами.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Частота случаев заболевания ГА — 1:60 000 и 1:50 000 в контингенте населения Дании и США соответственно. ГА 1 вызван дефектным геном связанного с G-белком рецептора 143 (*GPR143*), расположенным на хромосоме Хр.22.2. *GPR143* — сопряженный с G-белком меланосома-ассоциированный рецептор, участвующий в биогенезе меланосом при дифференцировке меланоцитов. Электронная микроскопия меланоцитов кожи и пигментного эпителия сетчатки у пациентов с ГА 1 показала, что количество меланосом уменьшилось, но их размер увеличился. *GPR143* регулирует размер и количество меланосом посредством активации фактора транскрипции, связанного с микрофальмией (*MITF*), главного регулятора дифференцировки меланоцитов.

ДИАГНОСТИКА

При отсутствии гипопигментации кожи и волос ОКА можно исключить. У белых лиц с бледной кожей и светлыми волосами м.б. трудно определить наличие гипопигментации кожи и волос. В таких случаях для постановки окончательного диагноза может потребоваться генетический анализ на *GPR143* и гены ОКА.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

При отсутствии гипопигментации кожи и волос ОКА можно исключить. Существуют редкие генетические нарушения, демонстрирующие врожденный нистагм. Их также можно отличить от ГА по отсутствию гипопигментации радужной оболочки и пигментного эпителия сетчатки.

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ, ПРОГНОЗ И ЛЕЧЕНИЕ

Как и в случае с глазными симптомами ОКА, на момент написания этой статьи радикальное лечение ГА 1 отсутствует. Для соответствующего вмешательства необходимо раннее направление к офтальмологу. При нару-

шении зрения необходимо носить корректирующие очки, а темные солнцезащитные очки могут компенсировать светобоязнь. Для некоторых пациентов при косоглазии и нистагме м.б. предпочтительна хирургическая коррекция. Следует регулярно проводить офтальмологические осмотры.

В большинстве случаев ГА 1 — непрогрессирующее заболевание. Острота зрения стабильна на протяжении всей жизни человека, а иногда постепенно улучшается до наступления взрослого возраста. Нистагм регрессирует по мере взросления, но его полное исчезновение маловероятно.

СИНДРОМ ГЕРМАНСКОГО-ПУДЛАКА

КРАТКИЙ ОБЗОР

- СГП — редкое АуР-генетическое заболевание, характеризующееся гипопигментацией кожи, волос и глаз с сопутствующими непигментными симптомами, в т.ч. геморрагическим диатезом, вызванным дефицитом пула тромбоцитов и накоплением цероида в тканях.
- На момент написания данной главы выявлено 10 форм СГП.
- СГП 1 и 4 типа часто сопровождаются опасными для жизни симптомами, такими как интерстициальная пневмония или гранулематозный колит, имитирующий болезнь Крона у больных >30 лет.
- СГП 2 и 10 типа сопровождаются иммунодефицитом и неконтролируемой активацией лимфоцитов и макрофагов, ведущей к последующему гемофагоцитарному синдрому.

СГП — редкое АуР-заболевание, характеризующееся ОКА и др. непигментными симптомами, такими как геморрагический диатез, вызванный дефицитом пула накопления тромбоцитов и накоплением цероида в тканях [25]. Частота случаев заболевания СГП в общей популяции составляет от 1:500 000 до 1:1 000 000. Регион с самой высокой известной распространенностью СГП — Пуэрто-Рико, где больны ~1:1800 человек, а каждый 22-й человек — носитель. Почти все эти люди относятся к типу 1 или типу 3. Также СГП 1 — относительно распространенный тип альбинизма в Японии и Китае [1]. СГП генетически и клинически гетерозиготный. На момент написания этой главы сообщается о 10 типах СГП и их ответственных генах (табл. 75.2). По данным электронной микроскопии, тромбоциты пациентов с СГП не содержат плотных гранул. Выявление таких клеток — «золотой стандарт» диагностики.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Пациенты с СГП демонстрируют различную степень гипопигментации, снижение остроты зрения и склонность к кровотечениям (рис. 75.1, в). По достижении среднего возраста у пациентов с СГП 1 и СГП 4 часто проявляются опасные для жизни симптомы — интерстициальная пневмония, гранулематозный колит, имитирующий болезнь Крона, и реже — кардиомиопатия. Поскольку молекулярный комплекс у больных одинаков для СГП 1 и СГП 4 (см. раздел «Этиология и патогенез»), фенотипы идентичны и их нельзя различить клинически. СГП 3, СГП 5 и СГП 6 демонстрируют относительно легкие фенотипы без пневмонии и колита. СГП 2 и СГП 10 сопровождаются иммунодефицитом и неконтролируемой активацией лимфоцитов и макрофагов, ведущей к последующему гемофагоцитарному синдрому.

ТАБЛИЦА 75.2. Синдромный окулокутанный альбинизм

| НАЗВАНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ | ТИП НАСЛЕДОВАНИЯ | ГЕНЫ | ЛОКАЛИЗАЦИЯ НА ХРОМОСОМАХ | ОМIM № |
|----------------------|------------------|----------------------------|---------------------------|--------|
| СГП 1 | AyP | <i>HPS1</i> | 10q24.2 | 203300 |
| СГП 2 | AyP | <i>HPS2/AP3B1</i> | 5q14.1 | 608233 |
| СГП 3 | AyP | <i>HPS3</i> | 3q24 | 614072 |
| СГП 4 | AyP | <i>HPS4</i> | 22q12.1 | 614073 |
| СГП 5 | AyP | <i>HPS5</i> | 11p15.1 | 614074 |
| СГП 6 | AyP | <i>HPS6</i> | 10q24.32 | 614075 |
| СГП 7 | AyP | <i>HPS7/DTNBP1</i> | 6p22.3 | 614076 |
| СГП 8 | AyP | <i>HPS8/BLOC1S3</i> | 19q13.32 | 614077 |
| СГП 9 | AyP | <i>HPS9/PLDN</i> | 15q21.1 | 614171 |
| СГП 10 | AyP | <i>HPS10/AP3D1</i> | 19p13.3 | 617050 |
| СЧХ | AyP | <i>LYST</i> | 1q42.3 | 214500 |
| СГ 1 | AyP | <i>MYO5A</i> | 15q21.2 | 214450 |
| СГ 2 | AyP | <i>RAB27A</i> | 15q21.3 | 607624 |
| СГ 3 | AyP | <i>MLPH</i> и <i>MYO5A</i> | 2q37.3 | 609227 |

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

СГП вызван разрушением связанных с лизосомами органелл, которые играют важную роль в миграции мембран во многих типах клеток и органов. ОКА, геморрагический диатез и отложение цероидных тел — результат нарушения мембранной миграции белков, связанных с меланосомами, плотных гранул тромбоцитов и лизосом. Связанные с лизосомами органеллы синтезируются несколькими белковыми комплексами, состоящими из белков СГП, включая члены *BLOC* (биогенез комплекса связанных с лизосомами органелл) — *BLOC-1*, *BLOC-2* и *BLOC-3*, а также комплекс адаптерного белка — *AP-3*. Нарушение белков СГП приводит к появлению пигментных и различных непигментных симптомов.

BLOC-3 состоит из двух субъединиц, СГП 1 и СГП 4 [26]. Анализ фибробластов, полученных от мышей с дефицитом *BLOC-3*, показал измененное распределение поздних эндосом/лизосом. Это показывает, что *BLOC-3* может играть роль в надлежащем распределении и подвижности органелл, хотя их патофизиология в развитии СГП 1 и СГП 4 все еще требует изучения. В зависимости от места экспрессии комплекс *AP-3* имеет 2 формы: распространенную и нейронспецифическую [27]. Распространенная форма играет роль в эффективной миграции *TYR* и ОКА 2 в меланоциты [28]. Нейронспецифическая форма необходима для образования синаптических везикул из эндосом, что позволяет высвобождать нейротрансмиттеры вдоль развивающихся аксонов [29]. Обе формы имеют 3 общие субъединицы: *AP-3α*, *AP-3δ* и *AP-3μ*. Разница между двумя формами заключается в наличии *AP-3βA* в распространенной форме и *AP-3βB* — в нейронспецифической форме. Ген СГП 2 (*AP3B1*) кодирует субъединицу *βA*. За развитие СГП 10 отвечает ген *AP3D1*, кодирующий *AP-3δ* [27].

Клинические симптомы СГП 2 и СГП 10 совпадают с этими молекулярными данными. Дефектная субъединица *βA* (СГП 2) — компонент распространенной, а не нейрон-специфической формы — не вызывает неврологических патологий. А дефектная субъединица *AP-3δ* (СГП 10) ассоциирована с неврологическими симптомами [27]. *BLOC-2* состоит из 3 субъединиц, которые отвечают за развитие СГП 3, СГП 5 и СГП 6. Для меланоцитов пациентов с СГП и дефицитом *BLOC-2*, характерна неправильная локализация *TYR* и *TYRP-1* и накопление *TYR*-содержащих везикулярных структур в цитоплазме. Эти данные дают основания предполагать, что *BLOC-2* расположен ниже *BLOC-1*. Он может играть роль в слиянии зависимых от *BLOC-1* транспортных промежуточных звеньев с созревающими меланосомами [28]. *BLOC-1* — крупный комплекс, состоящий минимум из 9 субъединиц, включая *HPS7*, *HPS8* и *HPS9*. *BLOC-1* может играть роль в миграции *TYR* и *TYRP-1* совместно с *AP-1* и *AP-3*, хотя детали не уточнялись. У мышей с дефицитом *BLOC-1* наблюдается выраженная гипопигментация [30].

ДИАГНОСТИКА

Клинический диагноз СГП ставят по отсутствию плотных гранул тромбоцитов при электронной микроскопии. Анализ генов СГП необходим для постановки окончательного диагноза, поскольку симптомы некоторых подтипов СГП (напр., СГП 1 и СГП 4) идентичны (пораженный молекулярный комплекс одинаков), и их невозможно различить клинически.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

ДД СГП включают несиндромный ОКА и СЧХ. Симптомы несиндромного ОКА ограничиваются гипопиг-

ментацией и нарушением зрения. СЧХ характеризуется серебристыми волосами, рецидивирующими гнойными инфекциями и последующим смертельным гемофагоцитарным синдромом, который считается «ускоренной фазой». В полиморфно-ядерных клетках пациентов с СЧХ наблюдаются крупные гранулы — основной диагностический признак. При СГП 2 и СГП 10 отмечают иммунодефицит.

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ, ПРОГНОЗ И ЛЕЧЕНИЕ

При гипопигментации кожи и нарушении зрения необходимо раннее вмешательство (см. разделы «Клиническое течение, прогноз и лечение» при несиндромных ОКА и ГА). На момент написания этой статьи радикальное лечение гипопигментации не обнаружено. Для лечения фиброза легких применяют пирфенидон, ГКС и иммунодепрессанты, хотя эффективность этих видов лечения не определена. Инфликсимаб и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор человека (рчГ-КСФ), эффективны при колите и нейтропении/иммунодефиците. При тяжелом колите нужна колэктомия. Пациентам с СГП 2 для профилактики развития гемофагоцитарного синдрома может потребоваться трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Гипопигментация кожи и волос уменьшается с возрастом. Нарушение зрения обычно не прогрессирует. Прогноз для пациентов с СГП 1, наиболее распространенным подтипом СГП, определяется интерстициальной пневмонией.

СИНДРОМ ГРИСЦЕЛЛИ

КРАТКИЙ ОБЗОР

- СГ — редкое АуР-генетическое заболевание, характеризующееся гипопигментацией кожи и волос. При исследовании световой микроскопией в стержне волоса обнаруживают обширные скопления пигмента.
- Выявлены три формы СГ.
- СГ 1 и СГ 2 сопровождаются экстрапигментными симптомами, включая неврологические и гематологические патологии. СГ 3 ограничивается гипопигментацией.

СГ — редкое АуР-генетическое заболевание с гипопигментацией кожи и волос. При исследовании световой микроскопией в стержне волоса выявляют обширные скопления пигмента. На момент написания данной статьи идентифицированы три формы СГ (табл. 75.2). СГ 1 характеризуется гипопигментацией с неврологическими патологиями. СГ 2 характеризуется гипопигментацией с гематологическим иммунодефицитом и гематологическими патологиями. СГ 3 ограничивается гипопигментацией.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

СГ характеризуется гипопигментацией кожи и серебристыми волосами с обширными скоплениями пигмента в стержне волоса. СГ 1 ассоциирован с тяжелой задержкой развития и умственной отсталостью. СГ 2 сопровождается рецидивирующими гнойными инфекциями и неконтролируемой активацией Т-клеток и макрофагов. В результате возникает гемофагоцитарный синдром, или так называемая «ускоренная стадия». Она может закончиться летальным исходом при отсутствии иммуносупрессивного лечения или трансплантации стволовых клеток костного мозга. СГ 3 ограничивается гипопигментацией кожи и волос.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

К генам, ответственным за 3-й тип СГ, относятся *MYO5A* (СГ 1), *RAB27A* (СГ 2) и *MLPH* (СГ 3). Они образуют комплекс в меланоцитах, соединяют меланосомы с сетью актина и участвуют в транспорте меланосом на периферии меланоцитов [31]. *MYO5A* связывается с актиновыми филаментами и движется по ним подобно колесу. *MLPH* соединяет *RAB27A* и *MYO5A*. *RAB27A* соединяется с меланосомами. Поскольку *MYO5A* ассоциирован с неврологическим развитием [32], дефектный *MYO5A* может вызвать тяжелое истощение функции НС. Вариант транскрипта в ткани ГМ не содержит экзона *F MYO5A* [33]. У людей, демонстрирующих гипопигментацию кожи и волос, идентичную СГ 3, гомозиготная делеция экзона *F MYO5A 31 RAB27A* также связана с высвобождением литических гранул из *CD8+* Т-клеток. Дефектный *RAB27A* вызывает иммунодефицит и неконтролируемую активацию Т-клеток и макрофагов. Это приводит к гемофагоцитарному синдрому со смертельным исходом [31].

ДИАГНОСТИКА

Диагностический признак СГ — обширные скопления пигмента в стержне волоса. Окончательный диагноз ставят после генетического анализа.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

ДД СГ включает несиндромные ОКА, СЧХ и СГП. Несиндромный ОКА можно исключить, исходя из наличия непигментных симптомов. СГ 3 можно отличить от несиндромных ОКА по наличию обширных скоплений пигмента в стержне волоса. Аналогично эти наблюдения можно также использовать для ДД СГ 2 и СЧХ. Мазки периферической крови пациентов с ХСН демонстрируют гигантские тельца включения в полиморфно-ядерных нейтрофилах и некоторых лимфоцитах. СГП 2 и СГП 10 проявляются гипопигментацией и иммунодефицитом, хотя при СГП исследования электронной микроскопии не выявляют плотных гранул тромбоцитов.

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ, ПРОГНОЗ И ЛЕЧЕНИЕ

При гипопигментации кожи и нарушении зрения следует начать вмешательство на ранней стадии (см. раздел «Клиническое течение, прогноз и лечение» в частях, посвященных ОКА и ГА). На момент написания этой главы радикальное лечение неврологических симптомов отсутствует. Реабилитация может частично снять симптоматику. Единственный метод лечения гематологических и иммунологических патологий — трансплантация стволовых клеток костного мозга.

Большинство пациентов с СГ 1 и СГ 2, чьи случаи описаны в литературе, умерли в возрасте <10 лет. Чагдаш и коллеги сообщили о здоровых пациентах с СГ 3 в возрасте 21 и 24 лет, имеющих лишь разбавление пигмента [34].

СИНДРОМ ЧЕДИАКА-ХИГАСИ

КРАТКИЙ ОБЗОР

- СЧХ — редкое генетическое заболевание с АуР-типом наследования, характеризующееся сниженной пигментацией кожи и глаз, волосами серебристого или металлического оттенка, а также неврологическими и гематологическими заболеваниями.

- У ~90% пациентов с СЧХ развивается лимфопролиферативный синдром, «ускоренная стадия» заболевания, которая заканчивается летальным исходом.
- Единственное лечение гематологических и иммунологических патологий — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

СЧХ — редкое генетическое заболевание с АуР-типом наследования. Оно характеризуется сниженной пигментацией кожи и глаз, волосами серебристого или металлического оттенка, иммунодефицитом и тяжело протекающими неврологическими патологиями. Диагностический признак — крупные гранулы в полиморфноядерных нейтрофилах в мазке крови. Также наблюдается скопление пигмента на стержне волоса. На момент написания этой статьи зарегистрировано <500 случаев. У ~90% пациентов с СЧХ развивается лимфопролиферативный синдром, именуемый «ускоренной стадией» заболевания. Он завершается летальным исходом.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

У пациентов с СЧХ наблюдается различная степень гипопигментации кожи и глаз, серебристого или металлического оттенка волосы и иммунодефицит. Неврологические изменения, в частности низкие показатели IQ, мозжечковая атаксия и периферическая нейропатия, появляются в детстве или подростковом возрасте и постепенно прогрессируют. У ~90% пациентов с СЧХ развивается лимфопролиферативный синдром, именуемый «ускоренной стадией» болезни. Он обычно завершается летальным исходом. Известно сообщение о клиническом случае двух братьев с мутацией *LYST*. У пациентов наблюдались медленно прогрессирующие неврологические симптомы, включая спастическую параплегию, церебральную атаксию и периферическую нейропатию, но отсутствовала гипопигментация [35].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Ответственный за СЧХ ген *LYST* расположен на 1q42.3. Он кодирует регулятор лизосомального транспорта (*LYST*), также называемый *CHSI*. Хотя биологическая функция СЧХ 1 не установлена, электронная микроскопия эпидермальных меланоцитов пациента с СЧХ выявляет скопление крупных меланосом на периферии цитоплазмы. Эти меланосомы не переносятся к соседним кератиноцитам. В полиморфноядерных нейтрофилах и иногда в лимфоцитах наблюдаются пероксидаза-«+» большие тельца включения, которые относятся к характерным признакам СЧХ. Неврологические нарушения м.б. вызваны дисфункцией лизосом в нейронах и глиальных клетках [36]. С учетом этих данных *LYST* может участвовать в везикулярном транспорте в клетках различных видов.

ДИАГНОСТИКА

В полиморфноядерных нейтрофилах и иногда в лимфоцитах наблюдают пероксидаза-«+» большие тельца включения, которые относятся к характерным данным при СЧХ. В постановке диагноза СЧХ помогает генетический анализ *CHSI*.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

ДД включает заболевания с гипопигментацией кожи, волос и глаз или иммунодефицитом. Несиндромный ОКА

ограничивается гипопигментацией и офтальмологическими симптомами при отсутствии иммунодефицита или неврологических патологий. У пациентов с СГП 2 и СГП 10 помимо альбинизма проявляется нейтропения и иммунодефицит. У пациентов с СГ проявляются симптомы, аналогичные проявлениям СЧХ. СГ можно отличить от СЧХ по отсутствию крупных телец включения в полиморфноядерных нейтрофилах. У пациентов с СГП также отсутствуют плотные гранулы в тромбоцитах.

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ, ПРОГНОЗ И ЛЕЧЕНИЕ

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток — единственное средство лечения гематологических и иммунологических патологий. При гипопигментации кожи и нарушении зрения следует ввести раннее вмешательство (см. раздел «Клиническое течение, прогноз и лечение» в разделах, посвященных ОКА и ГА). На момент написания этой статьи не найдено радикальное лечение гипопигментации.

Большинству пациентов с СЧХ требуется пройти трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Без этого лечения они умрут в первые 10 лет жизни. Пациенты с легкими симптомами или те, у кого не развивается ускоренная стадия, могут выжить в течение длительного периода времени. У них могут появиться тяжело протекающие неврологические патологии — потеря равновесия, трудности с самостоятельным перемещением и периферическая нейропатия [36].

НЕДЕРЖАНИЕ ПИГМЕНТА

КРАТКИЙ ОБЗОР

- Недержание пигмента — редкое генетическое мультиорганное заболевание с X-сцепленным доминантным типом наследования.
- С младенческого до взрослого возраста наблюдают различные кожные поражения, сопровождающиеся патологиями глаз, ЦНС или опорно-двигательного аппарата.
- Кожные высыпания заживают самостоятельно посредством очаговой гипопигментации или рубцевания, но серьезные последствия для зрения и жизни пациентов могут иметь поражения глаз и ЦНС.

Недержание пигмента — редкое генетическое мультиорганное заболевание с X-сцепленным доминантным типом наследования. С младенчества до взрослого возраста для него характерны различные кожные высыпания и внекожные симптомы — патологии глаз, ЦНС и опорно-двигательного аппарата. Высыпания включают эритему, везикулы, гиперкератотические папулы и гиперпигментацию и обычно заживают самостоятельно в условиях очаговой гипопигментации, рубцевания или алопеции. Поражения глаз и ЦНС могут привести к серьезным последствиям для жизни пациента.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

У пациентов с недержанием пигмента могут поражаться несколько органов, включая кожу, глаза, ЦНС и скелетно-мышечную ткань. Хотя кожные высыпания регрессируют с атипичным рубцеванием (рис. 75.2), они считаются одним из основных ДК и характерным симптомом недержания пигмента.



РИС. 75.2. Везикулобуллезная стадия в процессе заживления у младенца с недержанием пигмента. (Изображение использовано с разрешения the Graham Library of Wake Forest Department of Dermatology.)

Исходя из клинических данных, кожные поражения классифицируют на 4 стадии. Стадия I (везикулобуллезная стадия) характеризуется везикулезными/буллезными высыпаниями и эритемой, распределенной линейным или витым способом на туловище и конечностях (кожа лица обычно интактна). Элементы сыпи появляются в течение 1 нед после рождения (рис. 75.3). Высыпания двусторонние, но м.б. односторонними. В 30–60% случаев наблюдается эозинофилия. Характерное гистологическое изменение — эозинофильная инфильтрация в пораженной коже. После стадии I следует стадия II (бородавчатая стадия). Для нее характерны бородавчатые или напоминающие плоский лишай кератотические высыпания на конечностях (рис. 75.4), особенно на тыльной стороне кистей и стоп.

Распределение высыпаний не обязательно соответствует таковому при высыпании I стадии. Гистопатология высыпаний II стадии демонстрирует дискератотические кератиноциты, гиперкератоз и акантоз. Стадия II длится несколько месяцев, а иногда — до нескольких лет. Высыпания стадии III (стадия гиперпигментации) появляются у пациентов в возрасте 12–16 нед. Для них характерна коричневая или серо-коричневая пигментация, распределенная в виде завитков или линейных паттернов, по линии Блашко. В верхнем слое дермы при гистологическом исследовании наблюдаются меланофаги. К 4–5 годам пигментация почти полностью исчезает и может оставлять очаговую гипопигментацию, атрофические рубцы или алопецию. Высыпания на I и II стадиях часто могут обостряться на фоне острой вирусной инфекции.



РИС. 75.3. Спиралевидная гипопигментация на животе младенца с недержанием пигмента. (Изображение использовано с разрешения the Graham Library of Wake Forest Department of Dermatology.)

Несколько типов высыпаний могут существовать одновременно, поэтому невозможно четко разделить стадии. У 36–77% пациентов с недержанием пигмента наблюдают офтальмологические патологии [37]. Это м.б. ретинальные и неретинальные поражения — отслойка сетчатки, кровоизлияние в сетчатку, косоглазие, нистагм и увеит. Поражения ЦНС включают судороги, умственную отсталость, гемиплегию, спастичность и мозжечковую атаксию. Некоторые из этих осложнений м.б. опасны для жизни.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Ответственный за недержание пигмента ген *IKBKG* (ингибитор энхансера гена каппа-легкого полипептида в В-клетках, киназа γ) расположен на Хр28. 80% пациентов с недержанием пигмента — носители делеции 11,7 тыс. пар нуклеотидов, охватывающей с 4 по 10 экзоны *IKBKG*. За счет этого полностью теряется функция ядерного фактора *kB*. Клетки, содержащие aberrантный *IKBKG*, очень чувствительны к проапоптотическим стимулам, приводящим к апоптозу [37]. Обильная эозинофильная инфильтрация наблюдается при биопсии везикулярного высыпания, также у 30–60% пациентов встречается эозинофилия. Жан-Батист и соавт. обнаружили, что у пациентов с недержанием пигмента в везикулезных высыпаниях повышена экспрессия эозинофил-специфического хемотаксического фактора эотаксина. Экспрессия эотаксина в кератиноцитах индуцирована провоспалительным цитокином *IL-1 α* *in vitro*. В эозинофильной инфильтрации и патогенезе недержания пигмента задействована сверхэкспрессия эотаксина [38]. Механизм эозинофильной инфильтрации может приводить к пролиферации фиброваскулярных клеток во время воспалительного процесса в глазах. Патогенез поражений ЦНС при недержании пигмента не установлен. Основными событиями, аналогичными патогенезу поражений кожи, считают апоптоз и последующий воспалительный ответ, вызванный атипичной функцией ядерного фактора *kB* [39].

Поскольку недержание пигмента наследуется по X-сцепленному механизму, плод мужского пола с aberrантным *IKBKG* нежизнеспособен. Ожидаемое процентное соотношение среди новорожденных составляет 33% здоровых особей женского пола, 33% больных особей женского пола и 33% здоровых особей мужского пола. Но зарегистрировано >100 пациентов-мужчин (6,1% всех случаев недержания пигмента). По мнению международного



РИС. 75.4. Веррукозные элементы на ноге младенца на фоне гиперпигментации при недержании пигмента. (Изображение использовано с разрешения the Graham Library of Wake Forest Department of Dermatology.)

консорциума, существует 3 возможных механизма мутаций у пациентов мужского пола с недержанием пигмента. К ним относятся менее повреждающие (гипоморфные) мутации, кариотип 47, XXУ или соматический мозаицизм [40]. *Ardelean* и *Pope* сообщили, что клинико-патологические особенности мужчин и женщин с недержанием пигмента схожи [41].

ДИАГНОСТИКА

В 1993 г. *Landy* и *Donnai* представили ДК недержания пигмента [42]. В качестве основного ДК они предложили оценивать кожные высыпания, возникающие в период от младенческого до взрослого возраста. Второстепенные критерии включали патологии зубов, волос, ногтей и сетчатки [37]. *Mimic* и соавт. предложили модификацию, согласно которой одним из основных критериев должно быть наличие минимум одного поражения кожи, наряду с патологиями ЦНС, множественными выкидышами мужских плодов и типичными гистологическими данными кожи. Также в постановке окончательного диагноза помогает генетический тест *IKBKG*.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Поскольку кожные симптомы недержания пигмента варьируют в зависимости от стадии и динамики, ДД проводят со многими дерматологическими заболеваниями. На стадиях I и II инфекционные заболевания со схожей симптоматикой включают простой герпес, импетиго, вирусные бородавки, контагиозный моллюск или буллезный эпидермолиз. На более поздних стадиях недержание пигмента напоминают следующие заболевания: неспецифическая поствоспалительная пигментация, гипомеланоз Ито, витилиго и синдром Негели (хотя сам синдром Негели встречается редко).

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ, ПРОГНОЗ И ЛЕЧЕНИЕ

Поражения кожи при недержании пигмента излечиваются самостоятельно, но могут оставлять шрамы или очаги выпадения волос в местах поражений. Возможно присоединение вторичной инфекции и сильное воспаление, особенно на I стадии поражения, требующей местного лечения в зависимости от состояния кожи. Патологии глаз и ЦНС могут вызвать тяжелые последствия, включая слепоту и смерть. На момент написания этой главы радикальное лечение недержания пигмента отсутствует. Чтобы начать лечение на ранней стадии, необходимо регулярное диспансерное наблюдение для выявления внекожных поражений, в т.ч. затрагивающих глаза и ЦНС.

ПЬЕБАЛДИЗМ

КРАТКИЙ ОБЗОР

- Пьебалдизм, или «пегая» кожа, — редкое АуД-заболевание с врожденными белыми пятнами.
- Пятна локализируются преимущественно на коже лба, груди, живота и конечностях.
- Распределение и форма белых пятен остается неизменными на протяжении всей жизни.
- Отсутствуют какие-либо осложнения, исключение — кожные фенотипы.

Пьебалдизм — редкое генетическое заболевание, проявляющееся врожденными белыми пятнами на коже лба, груди, живота и конечностей. Оно возникает в результате нарушения миграции меланобластов при эмбриональном развитии.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Пьебалдизм — АуД-заболевание. Его основные симптомы: врожденная белая прядь волос на лбу, рассеянные гипопигментированные макулы и белое пятно треугольной формы на коже лба (*OMIM* 172 800). Типичные участки локализации высыпаний — лоб, грудь, живот и конечности. Белые пятна полностью депигментированы из-за отсутствия меланоцитов и часто расположены симметрично. Иногда возникают гиперпигментированные макулы, похожие на пятна цвета кофе с молоком. Ромбовидный белый чуб присутствует у 90% больных. Внутри депигментированных участков м.б. островки гиперпигментации, а края очагов часто гиперпигментированы. Расположение очагов у больных сохраняется на протяжении всей жизни. Наблюдается выраженная внутрисемейная изменчивость степени поражений.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Пьебалдизм связан с геном *KIT* [43]. Меланоциты образуются в дорсальных отделах нервной трубки у эмбрионов позвоночных. Меланобласты-предшественники мигрируют дорсолатерально между мезодермальным и эктодермальным слоями, чтобы достичь своего конечного места, включая кожу. Раннее развитие меланобластов требует наличия фактора стволовых клеток (*SCF* или лиганд *c-KIT*), экспрессируемого эпидермальными кератиноцитами, и его трансмембранного рецептора тирозинкиназы *c-KIT*, экспрессируемого на меланобластах. Пьебалдизм возникает в результате мутаций *c-KIT*, приводящих к нарушению миграции меланобластов из нервного гребня в кожу [43]. Брюшная часть тела — область, наиболее удаленная от дорсально расположенного нервного гребня. Она поражается чаще, чем дорсальная область.

Причиной пьебалдизма м.б. мутация в *SNAI2*, кодирующем фактор транскрипции цинкового пальца [44].

ДИАГНОСТИКА

Диагностика пьебалдизма обычно не вызывает затруднений. Диагноз ставят на основании клинических проявлений: полная депигментация на груди, животе и конечностях, характерная белая прядь волос на лбу и отягощенный семейный анамнез. Биопсия кожи белого очага поражения показывает отсутствие меланина и меланоцитов. Обнаружение мутации *c-KIT* позволяет однозначно диагностировать пьебалдизм.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Пьебалдизм следует отличать от витилиго, болезни Фогта–Коянаги–Харада, депигментного невуса, гипомеланоза Ито, туберозного склероза и синдрома Варденбурга.

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ, ПРОГНОЗ И ЛЕЧЕНИЕ

Распределение, размер и форма очагов не меняется в течение жизни. У некоторых больных после пребывания

на солнце появляются островки репигментации, главным образом при белом пятне на лбу. Также известен случай пациента с типичным пьебалдизмом, но с прогрессирующей депигментацией.

На данный момент существует несколько отчетов о применимости эпидермальной трансплантации, хотя эффективные стратегии лечения еще не разработаны.

СИНДРОМ ВААРДЕНБУРГА И СИНДРОМ ТИТЦЕ

КРАТКИЙ ОБЗОР

- Синдромы Ваарденбурга и Титце — редкие генетические заболевания с врожденным нарушением пигментации в сочетании с нейросенсорной глухотой.
- Оба наследуются преимущественно по Ауд-типу.
- Часто выявляют белые пятна, но иногда встречаются и пятнистые или крапчатые паттерны.
- Некоторые из 4 подтипов включают патологии опорно-двигательного аппарата, болезнь Гиршпрунга или тяжелые неврологические дефекты.
- Синдром Титце — разновидность синдрома Ваарденбурга с диффузным пигментным фенотипом в сочетании с тяжелой потерей слуха.

СИНДРОМ ВААРДЕНБУРГА

Об этом заболевании впервые сообщил *Waardenburg* в 1951 г. Синдром Ваарденбурга — генетическое заболевание, состоящее из врожденных патологий пигментации, включая белые пятна, с нейросенсорной глухотой [45]. Синдром Ваар-

денбурга подразделяется на 4 типа в зависимости от клинических проявлений и генетических патологий (табл. 75.3).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Пигментные нарушения включают белые пятна и иногда встречающиеся пятнистые или крапчатые паттерны. У пациентов с синдромом Ваарденбурга 1 часто наблюдаются белый чуб (депигментация волос), пигментные патологии радужной оболочки (рис. 75.5), врожденную нейросенсорную глухоту и телекантус. Среди сопутствующих симптомов — депигментированные макулы или пятна, сросшиеся брови, широкая переносица и гипоплазия носа. При синдроме Ваарденбурга 3 наблюдаются костно-мышечные патологии, относящиеся ко второму шейному позвонку и конечностям. В случае синдрома Ваарденбурга 2 клинические признаки аналогичны первому типу, за исключением отсутствия телекантуса и лицевых патологий. Синдром Ваарденбурга 4 проявляется белым чубом, изохромными радужками и дополнительным признаком в виде болезни Гиршпрунга (кишечная непроходимость новорожденных, мегаколон) [46].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Синдром Ваарденбурга 1 и 3 — результат мутаций потери функции в *PAX3*, кодирующем фактор транскрипции, регулирующий экспрессию *MITF*. Клинические проявления можно объяснить разбалансировкой генов, регулируемых с помощью *PAX3*. Это происходит на ранних этапах эмбриогенеза в клетках из нервного гребня. *MITF* играет центральную роль в меланогенезе, а также обеспечивает выживание меланоцитов посредством регуляции *Bcl2*. Дефекты *MITF* вызывают пигментные и слуховые симптомы, наблюдаемые при синдроме Ваарденбурга 1 и 3.

ТАБЛИЦА 75.3 Подтипы синдрома Ваарденбурга

| ТИП ЗАБОЛЕВАНИЯ | КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИЗНАК | ПОДТИП | ОМIM | ОТВЕТСТВЕННЫЙ ГЕН | КАРТИРОВАНИЕ | НАСЛЕДОВАНИЕ |
|------------------------|---|--------|--------|-------------------|---------------|--------------|
| Синдром Ваарденбурга 1 | Белый чуб, гетерохромия радужки, телекантус | | 193500 | <i>PAX3</i> | 2q35 | Ауд |
| Синдром Ваарденбурга 2 | Схож с синдромом Ваарденбурга 1, но без телекантуса | A | 193510 | <i>MITF</i> | 3p14.1-p12.3 | Ауд |
| | | B | 600193 | ? | 1p21-p13.3 | ? |
| | | C | 606662 | ? | 8p23 | ? |
| | | D | 608890 | <i>SNAI2</i> | 8q11 | АуР |
| | | E | 611584 | <i>SOX10</i> | 22q13 | Ауд |
| Синдром Ваарденбурга 3 | Схож с синдромом Ваарденбурга 1 в сочетании с костно-мышечными патологиями, относящийся ко второму шейному позвонку и конечностям | | 148820 | <i>PAX3</i> | 2q35 | Ауд/АуР |
| Синдром Ваарденбурга 4 | Схож с синдромом Ваарденбурга 1 в сочетании с болезнью Гиршпрунга | A | 277580 | <i>EDNRB</i> | 13q22 | Ауд/АуР |
| | | B | 613265 | <i>EDN3</i> | 20q13.2-q13.3 | Ауд/АуР |
| | | C | 613266 | <i>SOX10</i> | 22q13 | Ауд |



РИС. 75.5. Клинические признаки синдрома Ваарденбурга 2. Мальчик 3 лет (описывается в *Monta F., Hozumi Y., Kawaguchi M. et al [60]*). Наблюдается гетерохромия радужки, белая прядь волос спереди и лейкодерма по всему телу. Также пациент страдает нарушением слуха

Синдром Ваарденбурга 2 — генетически гетерогенный тип. Мутации *MITF* обнаружены в 89,6% случаев этой формы заболевания. *MITF* — член супергенного семейства факторов транскрипции *Мус*, имеющих структуру лейциновой молнии спираль–петля–спираль. Гены *SNAI2* и *SOX10* и два локуса хромосом *1p* и *8p23* отвечают за развитие др. типа синдрома Ваарденбурга 2 [46]. Синдром Ваарденбурга 4 — также гетерогенный тип, возникающий в результате мутаций в нескольких генах, включая рецептор эндотелина-В (*EDNRB*), эндотелин-3 (*EDN3*) и *SOX10* (*SOX10*) [46]. Взаимодействие между *EDNRB* и его лигандом *EDN3* необходимо для эмбриологического развития нейронов ганглиев ЖКТ и меланоцитов. Мутации в *SOX10* вызывают недостаточность миелинизации в ЦНС и периферической НС и могут вызывать тяжелый фенотип, называемый *PCWH* (*peripheral demyelinating neuropathy* — периферическая демиелинизирующая нейропатия, *central dysmyelinating leukodystrophy* — центральная дисмиелинизирующая лейкодистрофия, *Waardenburg syndrome* — синдром Ваарденбурга и *Hirschsprung disease* — болезнь Гиршпрунга) [47].

ДИАГНОСТИКА

Диагностика требует выполнения либо 2 основных критериев, либо 1 основного и 2 второстепенных критериев (табл. 75.4).

ТАБЛИЦА 75.4. Диагностические критерии синдрома Ваарденбурга

Основные критерии.

- Характерный белый чуб.
- Пигментные аномалии радужной оболочки.
- Врожденная нейросенсорная глухота.
- Телекантус.
- Болеющий родственник первой степени родства

Второстепенные критерии:

- Депигментированные макулы или пятна.
- Сросшиеся брови.
- Широкая переносица.
- Гипоплазия носа.
- Раннее поседение волос к 35 годам

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ, ПРОГНОЗ И ЛЕЧЕНИЕ

Важная роль отводится солнцезащитным средствам для предотвращения солнечных ожогов. В случае синдрома Ваарденбурга 4 требуется хирургическое лечение аганглиозного сегмента кишечника. Установление диагноза синдрома Ваарденбурга должно привести к раннему выявлению потери слуха и соответствующему вмешательству.

СИНДРОМ ТИТЦЕ

Синдром Титце (*OMIM 103500*) вызван специфическими мутациями *MITF* — *Asn210Lys* и *Arg217del*. Гипопигментация имеет диффузный пигментный фенотип, сходный с фенотипом, обнаруженным при ОКА 2, но не пятнистый, как при синдроме Ваарденбурга 4. У пациентов с любой мутацией выявляют тяжелую потерю слуха. Обе мутации оказывают доминантно-негативное влияние, приводящее к разному фенотипу, даже если мутации существуют в одном и том же гене с синдромом Ваарденбурга [48].

РЕТИКУЛЯРНЫЕ ПИГМЕНТНЫЕ РАССТРОЙСТВА

КРАТКИЙ ОБЗОР

- Категория ретикулярных пигментных расстройств включает: наследственный симметричный дисхроматоз, универсальный наследственный дисхроматоз, ретикулярную акропигментацию Китамуры и болезнь Дулинга–Дегоса.
- Эти четыре заболевания можно дифференцировать генетически.
- Это генетические заболевания с фенотипом ретикулярного пигмента, в основном с АуД-типом наследования.
- Кроме симптомов на коже, при некоторых заболеваниях обнаруживают различные аномалии или осложнения.

К ретикулярным пигментным нарушениям относятся несколько заболеваний. Сюда входят симметричный наследственный дисхроматоз, универсальный наследственный дисхроматоз, ретикулярная акропигментация Китамуры и болезнь Дулинга–Дегоса. Они считаются разными заболеваниями, и большую их часть можно дифференцировать путем генетического анализа.

СИММЕТРИЧНЫЙ НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ДИСХРОМАТОЗ

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Симметричный наследственный дисхроматоз (OMIM 127400) также называется «сетчатой акропигментацией Дохи». Это АуД-заболевание, характеризующееся смесью гиперпигментированных и гипопигментированных пятен, расположенных на дорсальных сторонах конечностей (рис. 75.6) и напоминающих веснушки на лице. Поражения кожи обычно появляются в младенчестве или раннем детском возрасте.

У пациентов с симметричным наследственным дисхроматозом обычно не бывает осложнений. Некоторые отчеты содержат сведения о том, что у пациентов со специфической мутацией *Gly1007Arg* в РНК-специфическом гене аденозиндезаминазы (*ADAR1*) были серьезные неврологические расстройства, напр. дистония, умственное нарушение и кальцификация мозга [49]. Это единственная мутация, вызывающая неврологические осложнения.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Симметричный наследственный дисхроматоз регистрировался в основном в Восточной Азии. По всему миру он встречается в семьях любого этнического происхождения. При гистологическом и электронно-микроскопическом исследовании выявляют сниженное количество меланоцитов в гипопигментированных областях по сравнению со здоровой кожей. Также в меланоцитах наблюдается дегенеративная вакуолизация, указывающая на апоптоз.

Результаты анализа групп сцепления и полногеномного сканирования показали, что симметричный наследственный дисхроматоз вызван гетерозиготной мутацией *ADAR1* [50]. *ADAR1* идентифицирован как первый фермент, который в двухцепочечной РНК превращает аденозин в инозин. Предыдущие исследования *in vitro* показали, что *ADAR1* участвует в нескольких видах физиологической активности. Это инактивация вируса (напр., вируса кори, ВИЧ и вируса гепатита С) и изменение свойств рецептора нейротрансмиттера для *L*-глутамата (*GluR*) и серотонина (*5-HT_{2cR}*) посредством редактирования с заменой аденозина на инозин. Исследования показали, что *ADAR1* — важный модулятор врожденного противовирусного ответа. Фенотипы симметричного наследственного дисхроматоза обусловлены гаплонедостаточностью *ADAR1*, хотя механизмы изучены недостаточно.

ДИАГНОСТИКА

Для симметричного наследственного дисхроматоза характерно сочетание гиперпигментированных и гипопигментированных пятен, расположенных только на дорсальных сторонах конечностей, а не на теле. Частота неврологических осложнений очень редка. Выявление патологической мутации в *ADAR1* устанавливает точный диагноз.



РИС. 75.6. Клинические проявления симметричного наследственного дисхроматоза. Смешанная гиперпигментация и гипопигментация тыльной поверхности кисти и пальцев

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Фенотип минимум 3 заболеваний очень схож с фенотипом симметричного наследственного дисхроматоза. Одно из них — универсальный наследственный дисхроматоз. При этой патологии по всему телу встречаются сочетания гиперпигментированных и гипопигментированных макул. Второе заболевание — ретикулярная акропигментация Китамуры, для которой характерны «точечные углубления» на ладонях и отсутствие гипопигментированных пятен. Еще одно ретикулярное заболевание — болезнь Доулинга–Дегоса. При этой патологии маленькие гиперкератотические темно-коричневые папулы обнаруживают в области сгибов и складок кожи.

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ, ПРОГНОЗ И ЛЕЧЕНИЕ

Распространение высыпаний прекращается до подросткового возраста. Высыпания сохраняются на всю жизнь. Стратегия лечения, которая, согласно отчетам, дает хорошие результаты, — трансплантация кожи из области здорового пигмента в белую зону.

УНИВЕРСАЛЬНЫЙ НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ДИСХРОМАТОЗ

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Универсальный наследственный дисхроматоз (ОМIM 127500) характеризуется бессимптомными гипопигментированными и гиперпигментированными макулами неправильного размера и формы с генерализованным распределением на туловище и конечностях, а иногда и на лице. Фенотипические особенности заболевания проявляются в раннем возрасте. Сообщалось о патологиях волос и ногтей, и универсальный наследственный дисхроматоз м.б. ассоциирован с патологиями соединительной ткани, нервной ткани или др. системными осложнениями [51]. Универсальный наследственный дисхроматоз чаще всего встречается в Восточной Азии, напр. в Японии и Китае, но также отдельные случаи регистрировали по всему миру.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

При гистологическом исследовании очага поражения выявляют пигментированный базальный слой эпидермиса, недержание пигмента в сосочковом слое дермы и единичные меланофаги и лимфоциты в верхней части дермы. Эти данные свидетельствуют о том, что при универсальном наследственном дисхроматозе проблема заключается не в количестве меланоцитов.

Универсальный наследственный дисхроматоз классифицируется на 3 подтипа. Первый подтип (ОМIM 127500) — АуД-заболевание, сцепленное с *6q24.2-q25.2*. Вторым подтипом (ОМIM 612715) — АуР-заболевание, картированное на хромосоме *12q21-q23*. Третий подтип вызван гетерозиготной мутацией в гене *ABCS6* на хромосоме *2q35* [51].

ДИАГНОСТИКА

Для диагностики универсального наследственного дисхроматоза в клинической практике можно оценивать характерный фенотип — сочетание гипопигментированных и гиперпигментированных макул по всему телу. Для диагностики имеет ценность генный анализ, потому что иногда бывает трудно определить подтип, исходя из клинических данных.

РЕТИКУЛЯРНАЯ АКРОПИГМЕНТАЦИЯ КИТАМУРЫ

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Ретикулярная акропигментация Китамуры (ОМIM 615537) — редкое генетическое пигментное заболевание с АуД-типом наследования и высокой пенетрантностью. Впервые болезнь зарегистрирована в 1953 г. [52]. Ретикулярная акропигментация Китамуры характеризуется угловатой сетчатой гиперпигментацией тыльной стороны конечности (рис. 75.7, а). Ладони и подошвы содержат точечные ямки (рис. 75.7, б) и разрывы в структуре эпидермального гребня. Очаги поражения никогда не содержат гипопигментированные макулы. Клинические признаки проявляются в течение первых 10–20 лет и сохраняются на протяжении всей жизни.



РИС. 75.7. Клинические данные ретикулярной акропигментации Китамуры: а — гиперпигментированные пятна, распределенные по тыльной стороне рук; б — «мелкие точки» на ладони

Хотя ретикулярная акропигментация Китамуры зарегистрирована в основном в Японии, описано значительное количество пациентов др. национальностей или из др. стран, таких как Ближний Восток, Европа и Латинская Америка.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Гистопатологический анализ гиперпигментированных пятен выявляет гиперкератоз без паракератоза, слегка удлиненные эпидермальные гребни и небольшое количество воспалительных клеток в верхней части дермы. При окраске по методу Фонтана–Массон виден гипермеланоз, в основном в нижней части эпидермиса, и отсутствие выраженного недержания пигмента в верхнем слое дермы. В базальном слое эпидермиса повышено количество меланоцитов.

Исследование с помощью электронной микроскопии показало, что количество меланосом в цитоплазме кератиноцитов увеличено в гиперпигментированных макулах по сравнению с клетками кожи. Большинство меланосом, наблюдаемых в очаге поражения, образовывали меланосомные комплексы — мембранные везикулы, содержащие несколько меланосом. Эти меланосомные комплексы не обнаружены в перилезионной коже. Некоторые меланосомные комплексы также наблюдали в меланоцитах. Идентифицированы гетерозиготные мутации в гене *ADAM10*, вызывающие ретикулярную акропигментацию Китамуры [53].

ДИАГНОСТИКА

Фенотип сетчатой гиперпигментации на тыльной стороне конечностей без гипопигментированных макул, а также точечных углублений на ладонях и подошвах стоп имеет ценность для диагностики ретикулярной акропигментации Китамуры. Идентификация мутации в *ADAM10* может подтвердить диагноз.

БОЛЕЗНЬ ДОУЛИНГА–ДЕГОСА

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Болезнь Дуулинга–Дегоса — АуД-генодерматоз с прогрессирующей ретикулярной гиперпигментацией [54]. Маленькие, гиперкератотические, темно-коричневые папулы, поражающие в основном сгибы и большие кожные складки, появляются после полового созревания. Также описаны мелкоточечные периоральные угревидные шрамы и ретикулярные пигментные поражения гениталий и перианальной области [55]. У пациентов обычно не проявляются никакие патологии волос или ногтей. Гистология выявляет тонкие ветвеподобные паттерны, нитевидные эпителиальные разрастания эпидермальных гребней с концентрацией меланина на концах.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Болезнь Дуулинга–Дегоса генетически гетерогенна и классифицируется на 4 типа (табл. 75.3). Первый тип вызван гетерозиготной мутацией в гене *KRT5* на хромосоме *12q13* [56]. Второй тип вызван мутацией в гене *POFUT1* на хромосоме *20q11* [57]. Третий тип картирован на хромосоме *17p33.3*. Четвертый тип вызван мутацией в гене *POGLUT1* на хромосоме *3q13* [58]. Оба генных продукта из *POFUT1* и *POGLUT1* играют важную роль в сигнальном пути рецептора *Notch*.

ДИАГНОСТИКА

Клинические проявления ретикулярной гиперпигментации прогрессируют и в основном распространяются на сгибы, хотя возможна более генерализованная локализация высыпаний. Для ДД полезен генетический анализ различных ответственных генов, как показано в табл. 75.5.

ТАБЛИЦА 75.5. Генетическая неоднородность нарушений ретикулярного пигмента

| ТИП ЗАБОЛЕВАНИЯ | КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИЗНАК | ПОДТИП | ОМIM | ОТВЕТСТВЕННЫЙ ТИП | КАРТИРОВАНИЕ | ТИП НАСЛЕДОВАНИЯ |
|--|--|--------|--------|-------------------|---------------------|------------------|
| Болезнь Дуулинга–Дегоса | Обычно локализация на изгибах, иногда генерализованное распределение | 1 | 179850 | <i>KRT5</i> | <i>12q13.13</i> | АуД |
| | | 2 | 615327 | <i>POFUT1</i> | <i>20q11.21</i> | АуД |
| | | 3 | 615674 | NA | <i>17q21.3-q22</i> | АуД |
| | | 4 | 615696 | <i>POGLUT1</i> | <i>3q13.33</i> | АуД |
| Симметричный наследственный дисхроматоз | При акральном расположении с сочетанием гипер- и гипопигментации | | 127400 | <i>ADAR1</i> | <i>1q21</i> | АуД |
| Универсальный наследственный дисхроматоз | При генерализованном распределении по туловищу с сочетанием гипер- и гипопигментации | 1 | 127500 | NA | <i>6q24.2-q25.2</i> | АуД |
| | | 2 | 612715 | NA | <i>12q21-q23</i> | NA |
| | | 3 | 615402 | <i>ABCB6</i> | <i>2q35</i> | АуД |
| Ретикулярная акропигментация Китамуры | При акральной локализации | | 615537 | <i>ADAM10</i> | <i>15q21.3</i> | АуД |

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

