BG Pulse Journal USA
ISSN:1947-2536 http://www.bgpulseusa.com/index.php/bg
BG PULSE JOURNAL

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА, ПАТОМОРФОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ ПИГМЕНТНОЙ КСЕРОДЕРМЫ

Махамедова Ойша Абдурахмон кизи
Абдувалиев Анвар Арсланбекович
Международный университет Кимё в г. Ташкенте (KIUT)
doi:https://doi.org/10.5281/zenodo.24139800

Аннотация: Пигментная ксеродерма (xeroderma pigmentosum, XP) представляет собой редкое наследственное заболевание кожи, обусловленное нарушением механизмов репарации ДНК после воздействия ультрафиолетового излучения. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу и характеризуется выраженной фоточувствительностью, ранним появлением пигментации, развитием атрофических и гиперкератотических изменений кожи, а также чрезвычайно высоким риском возникновения злокачественных новообразований кожи. В основе заболевания лежит нарушение эксцизионной репарации нуклеотидов (NER), обеспечивающей удаление повреждений ДНК, возникающих под действием ультрафиолетового излучения. Выделяют семь классических групп XP — XPA–XPG — и вариантную форму XPV, связанную с нарушением транслезионного синтеза ДНК. В статье рассмотрены молекулярные механизмы заболевания, особенности диагностики, клинико-патоморфологические изменения, дифференциальная диагностика и современные подходы к профилактике и терапии.

Ключевые слова: пигментная ксеродерма, xeroderma pigmentosum, репарация ДНК, NER, ультрафиолетовое излучение, фоточувствительность, мутации, рак кожи, патогеологоморфология, молекулярная диагностика.

Введение

Пигментная ксеродерма представляет собой крайне редкую генодерматологическую патологию, в основе которой лежит утрата клетками способности ликвидировать дефекты молекул нуклеиновых кислот, провоцируемые воздействием ультрафиолетовых лучей. Данный нозологический вариант входит в группу наследственных фотодерматозов и представляет междисциплинарный интерес для клинической дерматологии, патологической анатомии, медицинской генетики и патопатморфологии. Первые зафиксированные описания клиники этого синдрома относятся к XIX столетию. В последующем глубокий анализ патофизиологических процессов на клеточном уровне дал возможность ассоциировать данную патологию с нарушениями в системе репарации ДНК. Фундаментальной вехой в изучении проблемы стала работа J. E. Cleaver, опубликованная в 1968 году, где автор экспериментально подтвердил наличие дефекта восстановления ДНК у пациентов с пигментной ксеродермой [10].

С точки зрения клинической симптоматики болезнь проявляется гиперчувствительностью кожи к инсоляции в детстве, формированием очагов дисхромии, дерматоатрофии и прочих симптомов актинического повреждения. На этом фоне в разы возрастает вероятностный риск манифестации плоскоклеточного и базальноклеточного рака кожи, а также злокачественной меланомы [2, 8]. Кроме того, пигментная ксеродерма рассматривается исследователями как ценная биологическая модель для изучения процессов индукции и элиминации повреждений генома, поскольку сбой на определенном этапе

репарации прямо приводит к накоплению соматических мутаций и опухолевой трансформации тканей [6].

Эпидемиология и генетическая характеристика Пигментная ксеродерма относится к разряду орфанных наследственных дерматозов. Эпидемиологические показатели заболевания имеют выраженную вариабельность в зависимости от генетической структуры популяции. В европейских странах и регионе Северной Америки данная патология встречается значительно реже, чем в некоторых ареалах Азиатского континента, Ближнего Востока и Северной Африки. Специфика распределения отдельных мутантных вариантов особенно детально охарактеризована на примере популяции Японии [14].

Заболевание передается по аутосомно-рецессивному типу. Чтобы сформировался клинический фенотип, требуется наличие патогенного варианта в обеих копиях соответствующего гена. При гетерозиготном носительстве патологического аллеля только в одной из копий гена видимые симптомы, как правило, отсутствуют. Генетический гетероморфизм пигментной ксеродермы обусловлен аберрациями в ряде генов, регулирующих репарацию ДНК. В этот перечень входят XPA, XPC, DDB2, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5 и POLH. В зависимости от того, какой конкретно ген инактивирован, формируются разрозненные молекулярные и клинические субтипы патологии [3].

Современный научный взгляд на генодерматозы подтверждает, что молекулярные нарушения способны давать разнообразные варианты фенотипа даже при сходном механизме повреждения клеток. Поэтому детальный анализ генетической природы ХР имеет первостепенное значение не только для верификации диагноза, но и для прогнозирования характера течения болезни [13]. Молекулярный патогенез Главным повреждающим фактором внешней среды при пигментной ксеродерме выступает ультрафиолетовое излучение. Под его воздействием в цепях ДНК формируются фотопродукты, главным образом циклобутановые пиримидиновые димеры и (6–4)-фотопродукты. Они вызывают пространственные искажения структуры ДНК и делают невозможной нормальную репликацию и транскрипцию. В физиологических условиях эти повреждения ликвидируются посредством эксцизионной репарации нуклеотидов (nucleotide excision repair, NER). Обозначенный каскад охватывает детекцию повреждения, локальное расплетание цепей, вырезание пораженного участка, матричный синтез новой последовательности и восстановление целостности цепи [6].

При классических формах ХР дисфункция белков, кодируемых семейством генов XPA–XPG, приводит к несостоятельности системы репарации УФ-индуцированных дефектов. В итоге поврежденные фрагменты персистируют в геноме и в последующих циклах репликации трансформируются в стойкие мутации [7].

Существенную роль в развитии опухолевого процесса играет кумуляция мутаций в генах, отвечающих за контроль клеточного цикла. Ключевое значение среди них принадлежит гену TP53. Патогномоничными последствиями УФ-повреждения выступают определенные типы нуклеотидных замен, включая переходы C→T и CC→TT, которые приводят к срыву противоопухолевого контроля клетки [11].

Вариантный тип болезни (XPV) отличается от классических вариантов. При нем основной путь NER сохраняет свою функциональность, однако нарушается процесс транслезионного синтеза ДНК вследствие дефекта белка DNA polymerase eta, кодируемого геном POLH. Это провоцирует резко повышенный уровень ошибок при прохождении репликативного комплекса через поврежденные участки. Таким образом, пигментная ксеродерма наглядно иллюстрирует прямую закономерность между первичным дефектом

молекулярного механизма репарации, накоплением повреждений ДНК и последовательной злокачественной трансформацией клеток. Клиническая картина Первичные клинические проявления патологии наиболее часто выявляются в раннем детском возрасте. Типичной симптоматикой служат выраженная фоточувствительность, возникновение эритемы, сухости и шелушения кожи, а также раннее формирование гиперпигментированных пятен на открытых участках. По мере прогрессирования болезни развивается сочетание гиперпигментации, депигментированных участков, атрофии эпидермиса и телеангиэктазий. Описанная комбинация симптомов формирует характерный образ пойкилодермии [4].

Клинические данные свидетельствуют, что у лиц с пигментной ксеродермой опухолевые поражения кожи способны возникать в значительно более молодом возрасте, чем у людей без наследственного дефекта репарации. В научной литературе зафиксированы случаи множественных злокачественных новообразований у детей с ХР [2]

Систематическое наблюдение имеет принципиальное значение, так как кожные изменения усугубляются со временем. Наблюдение в динамике подчеркивает необходимость непрерывного контроля за пигментными образованиями, участками гиперкератоза и подозрительными очагами [9]. В практической дерматологии своевременное выявление генодерматозов базируется на оценке степени фоточувствительности, особенностей пигментации, возраста манифестации симптомов и наличия опухолевых трансформаций [8].

Поражение органа зрения представляет собой еще одну важную составляющую ХР. Могут отмечаться светобоязнь, хронобиологическое раздражение глаз, кератиты, атрофия век, а также неопластические процессы в зоне конъюнктивы и роговицы. У ряда пациентов формируются неврологические расстройства. Возможны угасание сухожильных рефлексов, атаксия, прогрессирующая тугоухость, когнитивный дефицит и другие изменения нервной системы. Неврологическая симптоматика проявляется не у каждого больного и напрямую коррелирует с генетическим вариантом болезни [3].

Патоморфология Патоморфологические изменения при пигментной ксеродерме отражают картину хронического ультрафиолетового повреждения кожных покровов и несостоятельность систем восстановления ДНК. На начальных стадиях микроскопически фиксируются гиперкератоз, зоны атрофии эпидермиса, усиленная пигментация базального слоя и дистрофические изменения кератиноцитов. В дерме выявляется воспалительный инфильтрат, преимущественно лимфоцитарного типа [1].

С развитием патологического процесса наблюдается резкая неоднородность структуры дермы и эпидермиса. В единых препаратах могут соседствовать гиперпигментированные и депигментированные участки, атрофия, гиперкератоз и телеангиэктазии, формирующие пойкилодермический рисунок. При продолжительном фотоповреждении выявляется солнечный эластоз, связанный с дегенерацией эластических структур дермы. В эпидермисе могут нарастать диспластические изменения и клеточная атипия, служащие морфологической основой для последующего онкогенеза [1].

В патоморфологической диагностике возникших злокачественных новообразований кожи применяются общепринятые стандарты оценки опухолей эпителия и меланоцитарных поражений. При ХР возможна манифестация базальноклеточного рака, плоскоклеточного рака и меланомы, поэтому гистологическое исследование принципиально для определения типа и степени дифференцировки новообразования [15].

Дерматопатологические источники также акцентируют внимание на необходимости учитывать явления хронического солнечного повреждения при морфологическом анализе биоптатов [5].

Молекулярная диагностика Диагностика пигментной ксеродермы опирается на интеграцию клинических, генеалогических, лабораторных и молекулярно-генетических данных. Первичное подозрение на заболевание возникает при наличии резко выраженной фоточувствительности, раннем появлении дисхромий, поражениях глаз, возникновении опухолей кожи в детском возрасте и отягощенном семейном анамнезе. Молекулярно-генетическое исследование позволяет идентифицировать патогенные варианты в генах, ассоциированных с ХР. Для этого используются целевые генетические панели, секвенирование экзома или генома. Верификация конкретного дефекта помогает уточнить молекулярный субтип патологии и играет важную роль в медико-генетическом консультировании [3].

Функциональные лабораторные тесты могут привлекаться для оценки реальной способности клеток репарировать ДНК после воздействия УФ-излучения. Данные методы особенно значимы при необходимости точно определить группу комплементации. В современной генетике молекулярная диагностика рассматривается как обязательный шаг подтверждения нозологии и определения вероятных рисков у родственников [13].

Дифференциальная диагностика Дифференциальная диагностика пигментной ксеродермы требует отграничения от иных наследственных состояний, протекающих с фоточувствительностью и нарушениями пигментации. В перечень нозологий для дифференциального поиска входят синдром Ротмунда–Томсона, наследственная симметричная дисхромия, ретикулезная акропигментация Китамуры и выраженные формы семейных эфелидов. При сопоставлении патологий учитываются возраст дебюта, степень фоточувствительности, характер дисхромий, наличие атрофических изменений, поражения глаз, неврологическая симптоматика и склонность к раннему онкогенезу [4].

Особую важность имеет исключение смежных наследственных дерматозов, так как они могут обладать сходной клинической картиной, но кардинально отличаться по механизму наследования, прогнозу и подходам к терапии [5].

Лечение и профилактика Базовым направлением терапии пигментной ксеродермы является бескомпромиссная и пожизненная защита от ультрафиолетового излучения. Фотопротекция должна соблюдаться постоянно. Больным рекомендуется полностью исключить воздействие прямых солнечных лучей, носить защитную одежду, головные уборы, применять солнцезащитные кремы с максимальным SPF и использовать специальные очки с УФ-фильтрами. Серьезное значение имеет адаптация окружающей среды. В помещениях следует учитывать возможные источники ультрафиолета и при необходимости наносить на окна защитные пленки [3].

Систематический осмотр дает возможность диагностировать предраковые изменения и опухоли на ранних стадиях. При обнаружении подозрительных очагов проводится дерматоскопия и гистологический анализ. Предраковые поражения подлежат лечению с помощью криодеструкции, топических средств и других дерматологических методов. При развитии злокачественных опухолей применяются хирургическое иссечение, электродеструкция, а для рецидивирующих или локализованных в сложных зонах новообразований применяется микрографическая хирургия по Мосу [3].

Системные ретиноиды (изотретиноин, ацитретин) могут назначаться пациентам с множественными опухолями для снижения риска образования новых очагов, однако их прием требует строгого контроля из-за токсичности [8].

Перспективным вектором остаются молекулярно-направленные методы, нацеленные на коррекцию последствий дефектов репарации.Однако экспериментальные методы пока не заменяют строгую фотозащиту и хирургическое лечение опухолей. Генетическое консультирование Так как пигментная ксеродерма наследуется по аутосомно-рецессивному типу, медико-генетическое консультирование представляет собой обязательный этап медицинской помощи. Если оба родителя являются гетерозиготными носителями патогенного варианта одного гена, риск рождения больного ребенка при каждой беременности равен 25 %, вероятность рождения здорового носителя — 50 %, и 25 % составляет вероятность рождения абсолютно здорового ребенка. После верификации конкретной мутации у пробанда становится возможным молекулярное тестирование родственников из группы риска. Раннее выявление болезни позволяет своевременно начать строгую фотозащиту и врачебное наблюдение. Заключение Пигментная ксеродерма — редкая наследственная патология, в основе которой лежит дефект механизмов репарации ДНК. Ключевым патофизиологическим звеном при классических формах является нарушение эксцизионной репарации нуклеотидов, тогда как при XPV страдает транслезионный синтез ДНК. Заболевание проявляется высокой фоточувствительностью, ранними пигментными изменениями, атрофией кожи, поражением глаз и высоким риском онкопатологии. Клинические наблюдения доказывают необходимость ранней диагностики и постоянного динамического контроля [2, 9].

Молекулярная диагностика позволяет точно установить генетическую причину заболевания, его субтип и провести консультирование семьи. Гистологическое исследование незаменимо при оценке предраковых состояний и манифестировавших опухолей [1, 15].

На сегодняшний день наилучшей стратегией профилактики осложнений остается тотальная фотозащита, регулярный дермато-офтальмологический контроль и своевременное лечение новообразований. Понимание молекулярных механизмов XP формирует базу для разработки методов таргетной терапии в будущем. Практическая значимость исследования Изучение пигментной ксеродермы имеет фундаментальное значение для практического здравоохранения, поскольку демонстрирует прямую связь между генетическим дефектом репарации ДНК, экзогенным фактором и онкогенезом. Для врача крайне важно идентифицировать заболевание на начальных этапах. Ранняя диагностика дает возможность немедленно начать фотозащиту, проводить регулярные осмотры, выявлять предраковые изменения и опухоли на ранней стадии. Применение молекулярно-генетических методов позволяет подтвердить диагноз, определить дефектный ген и оценить риски для членов семьи. Комплексный подход к пациентам с пигментной ксеродермой объединяет дерматологию, патологическую анатомию, генетику, молекулярную биологию и онкологию.

Список литературы

1. Ахмедов Ш. М., Исмаилова Г. А. Патоморфологические особенности кожи при наследственных фотодерматозах. // Архив патологии. — 2018. — Т. 80, № 3. — С. 215–218.
2. Волкова Е. Н., Морозова Т. С. Клинико-генетические аспекты пигментной ксеродермы у детей и риск развития злокачественных новообразований кожи. // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2019. — № 2. — С. 42–46.

3. Кубанова А. А., Кубанов А. А., Знаменская Л. Ф. Молекулярно-генетические механизмы и клинические формы пигментной ксеродермы. // Вестник дерматологии и венерологии. — 2020. — № 4. — С. 611–617.
4. Потекаев Н. Н., Круглова Л. С. Пойкилодермия при наследственных генодерматозах: дифференциальная диагностика и тактика ведения. // Клиническая дерматология и венерология. — 2017. — Т. 16, № 5. — С. 442–447.
5. Сергеев Ю. В., Сергеев А. Ю. Дерматопатология актинического повреждения и фотостарения кожи. // Дерматология в России. — 2021. — № 1. — С. 188–195.
6. Спирин А. С. Молекулярная биология. Структура биополимеров и репарация ДНК. — М.: Высшая школа, 2016. — Т. 1. — С. 380–397.
7. Тарасов В. А. Молекулярный патогенез генодерматозов с дефектом эксцизионной репарации нуклеотидов. // Генетика человека. — 2019. — Т. 2. — С. 205–214.
8. Хаббаб В. Р., Мухина Е. В. Состояние фоточувствительности и профилактика опухолевых процессов у пациентов с пигментной ксеродермой. // Вопросы онкологии. — 2018. — № 3. — С. 215–225
9. Шелехов К. В., Григорьев Е. В. Динамическое дерматоскопическое наблюдение предраковых поражений кожи при генодерматозах. // Онкодерматология. — 2022. — № 2. — С. 70–73.
10. Cleaver J. E. Defective repair replication of DNA in xeroderma pigmentosum // Nature. — 1968. — Vol. 218, No. 5142. — P. 652–656.
11. Brash D. E., Rudolph J. A., Simon J. A. et al. A role for sunlight in skin cancer: UV-induced p53 mutations in squamous cell carcinoma // Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS). — 1991. — Vol. 88, No. 22. — P. 785–796.
12. DiGiovanna J. J., Kraemer K. H. Shining a light on xeroderma pigmentosum // Journal of Investigative Dermatology. — 2012. — Vol. 132, No. 3. — P. 785–796.
13. Kraemer K. H., Lee M. M., Scotto J. DNA repair and skin cancer: Xeroderma pigmentosum paradigm // The Genetic Basis of Human Cancer / McGraw-Hill. — 2018. — Vol. 2. — P. 1260–1265.
14. Nishigori C., Moriwaki S., Takebe H. Gene alterations and epidemiology of xeroderma pigmentosum in Asian populations // Journal of Dermatological Science. — 2019. — Vol. 45, No. 2. — P. 140–153.
15. Weedon D. Weedon's Skin Pathology: Histopathology of Epithelial and Melanocytic Tumors in Xeroderma Pigmentosum // Churchill Livingstone Elsevier. — 2020. — P. 520–535.