

Д.С. Поліщук<sup>1</sup>, С.Й. Поліщук<sup>2</sup>, В.С. Комарніцька<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

<sup>2</sup>ПП «Дерматовенерологічний кабінет лікаря Поліщука С.Й.», Хмельницький

## Орфанні захворювання в дерматології

Охарактеризовано стан проблеми орфанних захворювань. Представлено дерматологічні спостереження захворювань, які підпадають під критерії орфанних, двох випадків пігментної ксеродерми та трихоринофалангеального синдрому I типу.

### Ключові слова

Орфанні захворювання, пігментна ксеродерма, трихоринофалангеальний синдром.

Рідкісні (орфанні) захворювання зустрічаються з невизначеною частотою, становлять загрозу життю пацієнта, хронічно прогресують та в разі непризначення лікування призводять до смерті або пожиттєвої інвалідності. На сьогодні єдиного їх визначення, як і однозначних критеріїв зарахування захворювань до цієї групи, не існує. Рідкісні захворювання характеризуються широким спектром виявів та симптомів. У більшості випадків вони можуть бути очевидними з народження або спостерігатися в дитячому віці, однак близько 50 % захворювань виявляються у дорослому віці [6, 11, 13].

Термін «орфанні» вживається з січня 1983 року, коли в Сполучених Штатах Америки було прийнято закон про лікарські засоби для лікування рідкісних захворювань (Orphan Drug Act). Він визначив 1600 рідкісних хвороб, причини виникнення яких та питання лікування були мало вивченими. Цей акт уперше регламентував не лише наявність рідкісних захворювань, а й пільги для виробників ліків, харчових продуктів, медичного обладнання, необхідних для таких пацієнтів [11].

За оцінками експертів, ці захворювання має 2–4 % населення. Лише в Європі налічується 25 млн таких пацієнтів. Щотижня у світі виявляється в середньому п'ять нових невивчених хвороб. За даними EURORDIS (Європейської організації з рідкісних захворювань), на сьогодні налічується близько 5–7 тис. орфанних хвороб, від яких страждають 6–8 % мешканців Європи. Близько 80 % орфанних хвороб характеризуються генетичними порушеннями. Вісім з десяти

випадків є спадковими і з'являються внаслідок мутації генів у момент зачаття [13].

У різних країнах поширеність хвороб різна, особливо це стосується захворювань з аутосомно-рецесивним типом успадкування та інфекційних. У Росії рідкісними вважаються хвороби, які уражують не більше ніж 10 осіб на 100 тисяч [6]. Відповідно до Закону України від 15.04.2014 № 2461 «Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо забезпечення профілактики та лікування рідкісних (орфанних) захворювань» визначається поширеність не частіше ніж 1 : 2000 [11].

Проблема рідкісних хвороб в Україні стає все більш актуальною, однак практичні лікарі мало знають про ці стани. Вони не діагностуються або діагностуються пізно, проблеми орфанних захворювань недостатньо обговорюються в науковій та медичній літературі. Неврегульованими лишаються і питання особливостей надання медичної допомоги таким хворим [11].

У роботі наведено два випадки з практики, які підпадають під критерії орфанних захворювань, зокрема пігментна ксеродерма (2) та трихоринофалангеальний синдром (ТРФС).

Пігментна ксеродерма (*xeroderma pigmentosum*) — рідкісний генофотодерматоз, що характеризується підвищеною чутливістю шкіри до сонячного опромінення з розвитком пігментної дисхромії та дистрофії шкіри, що призводить до утворення неоплазм. Тип успадкування аутосомно-рецесивний. Уперше описав М. Каросі у 1870 році. Частота пігментної ксеродерми становить

1 : 250 000 у США / Європі; 1 : 40 000 у Японії [7–9].

За сучасним уявленням, захворювання спричинене спадковим дефектом репаративних ферментів. Можливий патогенетичний механізм пігментної ксеродерми полягає у генетично обумовленому дефекті ДНК-полімераз та репліказ (ендонуклеаз), які в нормі відновлюють локальні структурні «поломки» ДНК. За недостатньої активності у ДНК накопичується значна кількість мікрodefektів, окрім того, вона стає чутливою до короткохвильового ультрафіолетового опромінення, яке деструктивно діє на її розташування у просторі. Спостерігається редукція або повне зупинення репаративних процесів у ДНК-клітинах будь-якого типу: кератиноцитах, фібробластах, лімфоцитах, кон'юнктивальних клітинах, гепатоцитах [5, 7].

Залежно від ступеня вияву ураження того або іншого ферменту розрізняють сім комплементарних типів пігментної ксеродерми: А, В, С, Д, Е, F, G, кожний з яких пов'язаний з різними пошкодженнями геномних нуклеотидів. Відомо, що мутантний ген при субтипі А локалізований у хромосомі 9, а при субтипі В — у хромосомі 2 [5, 9].

Перші ознаки захворювання з'являються у віці від 3 міс до 3 років, можливий також більш пізній початок патологічного процесу.

У розвитку захворювання виділяють три стадії.

Перша стадія характеризується появою на шкірі відкритих ділянок тіла (обличчя, шиї, кінцівок), які потрапляють під дію сонячного опромінення, виражених запальних змін у вигляді стійкої еритеми, сухістю шкіри, пігментацією типу веснянок, лентиго, фотофобією, сльозоточивістю.

Друга стадія зазвичай починається у віці 8–10 років. З'являються кератози, кератоакантоми, ділянки атрофії, гіперпігментації, нашарування лусочок, телеангіектазії, бородавчасті розростання, тріщини, екзематизація та ерозивно-виразкові зміни шкіри, потоншуються хрящі носа, вушні раковини, деформуються природні отвори (звужуються носові ходи, ротовий отвір), випадають вії з виразкуванням слизової оболонки повік, непокоїть фотофобія.

Для третьої (пухлинної) стадії, яка зазвичай починається в юнацькому віці, характерне утворення різних доброякісних та злоякісних пухлин (фіброми, ангіоми, кератоми, сквамозноклітинний рак, меланоми та інше). Окрім характерних шкірних симптомів, пігментна ксеродерма може супроводжуватися затримкою росту та розумового розвитку, атаксією, афазією, недорозвитком статевих залоз [7].

Диференційований діагноз пігментної ксеродерми проводять з природженими дискератозом,

пойкілодермією Томсона, множинним лентигозним синдромом (LEOPARD-синдром) [3].

Хвороба має несприятливий прогноз. Зазвичай настає летальний кінець, найчастішими причинами якого є меланома та сквамозно-клітинний рак. Понад 60 % хворих на пігментну ксеродерму помирають у віці близько 20 років. Однак деякі пацієнти з помірним перебігом хвороби доживають до середнього та навіть похилого віку за умови дотримання світлового режиму та вчасного видалення епітелієм [5].

Хворі повинні уникати впливу на шкіру сонячного ультрафіолетового опромінення (УФО), особливо небезпечних середньохвильових (UVB) та довгохвильових променів (UVA), що пов'язані з розвитком раку шкіри. UVB вважають основними індукторами ушкодження ДНК. Оскільки промені UVB діапазону максимально досягають поверхні землі з 10-ї до 16-ї години, першочерговим є скорочення перебування хворих на сонці саме в цей час. Канцерогенез викликають також промені UVA, які, крім того, потенціюють канцерогенний ефект хвиль UVB. Вони проникають більш глибоко в дерму та гіподерму, а їхній тривалий вплив індуктує деструктивні зміни сполучної тканини. Деякі дослідники вважають, що промені UVA викликають імуносупресію, тим самим відіграють важливішу роль у розвитку меланом, ніж промені UVB [1].

Для диспансерного спостереження хворих на пігментну ксеродерму потрібно використовувати комплекс заходів, спрямованих на зниження експозиції УФО — фотопротекцію, серед якої виділяють екзо- та ендогенну.

Екзогенна фотопротекція поєднує захист від променів UVA та UVB та передбачає використання фотозахисних засобів: емульсій (кремів), спреїв, олій. З огляду на досягнення останніх років особливого інтересу заслуговують препарати з новою системою фільтрів MEXOPLEX® — «Антгеліос XL флюїд екстрем»: максимальний UVB-ступінь захисту SPF 50+; UVA-захист PPD 38, тривалість понад 5 год та висока стійкість до дії води [1, 12].

Ендогенна фотопротекція — це речовини для прийому всередину, які мають допоміжний ефект завдяки протизапальній та антиоксидантній дії за рахунок зменшення кількості вільних радикалів, прискорення регенеративних процесів. Таку дію чинять токоферолу ацетат (вітамін Е), аскорбінова кислота, ретинол, селен, цинк, β-каротин, поліфеноли, флавоноїди [1]. Оскільки останнім часом накопичилося багато даних про дію інтерферону на різні клітинні функції, зокрема і на один з механізмів захисту клітини — процес репарації, для лікування пігментної ксе-



Рис. 1. Хворий К. Пігментна ксеродерма

родерми використовується інтерферон, що стимулює репаративний синтез ДНК у клітинах [7, 8].

За рахунок ретельного фотозахисту шкіри можливе суттєве продовження тривалості життя хворих на пігментну ксеродерму.

Враховуючи рідкісність патології, наводимо з практики спостереження двох випадків пігментної ксеродерми.

**Випадок 1.** Хворий К., 2002 року народження, мешканець Хмельницької області, вперше встановлено діагноз пігментної ксеродерми в жовтні 2005 року [8]. Перебуває під спостереженням та лікується з січня 2006 року до сьогодні.

З анамнезу захворювання відомо, що перші ознаки хвороби з'явилися у віці 1,5 року, коли після сонячного опромінення шкіру обличчя вкрили рожево-червоні плями, після розрешення яких залишилися світло-коричневі ділянки різного розміру, що нагадували веснянки. Крім того, перебування хворого на сонці супроводжувалося слезоточивістю, почервонінням кон'юнктиви та склер. Загострення починалося у весняно-літній період, кількість пігментних плям збільшувалася на обличчі та відкритих ділянках тіла, менше на шкірі тулуба.

Патологічні зміни характерні для обличчя, шиї, тильної поверхні кистей та передпліч (рис. 1), де спостерігаються дисеміновані пігментні плями світло-коричневого кольору округлої або овальної форми. Шкіра в ділянці плям тонка, суха, а на її поверхні виявляються поодинокі зірчасті телеангієктазії. Окуліст встановив діагноз кон'юнктивіту.

Хворий перебуває під диспансерним спостереженням та періодично проходить курси лікування рекомбінантними інтерферонами, токоферолу ацетатом, аскорбіною та фолієвою кислотами, омега-3 поліненасиченими жирними кислотами. Місцево застосовує фотозахисні креми.

**Випадок 2.** Хворий З., 2010 року народження, мешканець міста Чернівців. Мати звернулася на амбулаторний прийом у шкірно-венерологічний заклад наприкінці січня 2014 року. З її слів, дитина хворіє протягом двох останніх років. Скарги на появу плям на відкритій та закритій поверхнях шкіри (переважають на відкритій), сухість шкіри, світлобоязнь, слезоточивість. Перші ознаки захворювання виявилися в однорічному віці. Під впливом сонячного опромінення на шкірі обличчя утворювалися плями рожево-червоного кольору, які потім ставали світло-коричневими. На ділянках шкіри передпліч та плеча, що були прикриті одягом, з'являлися світло-коричневі плями менш інтенсивного забарвлення. Червона облямівка губ була сухою, з тріщинами, лущенням та пухирцевими висипаннями. Генетично діагноз підтверджено у Львівському міжобласному медико-генетичному центрі Інституту спадкової патології НАМН України. Рекомендовано диспансерне спостереження у дерматолога, окуліста, генетика.



Під час огляду: шкіра тулуба та кінцівок суха, тургор та еластичність знижені, на обличчі — множинні світло-коричневі пігментні плями округлої та овальної форми, на передпліччях та плечах — світло-коричневі плями, але менш інтенсивного забарвлення, на шкірі правого крила носа — новоутворення розміром 0,4–0,5 см з дисплазією плоского епітелію (рис. 2). Рекомендовано виконати біопсію з вогнища шкіри правого крила носа.

У квітні 2014 року хворого проконсультовано в діагностично-консультативному центрі Інституту дерматокосметології доктора Богомолець, проведено патогістологічне дослідження шкіри правого крила носа. Патогістологічний висновок: високодиференційований (G1) плоскоклітинний зроговілий рак шкіри (ICD-O код 8070/3). Виконано хірургічне видалення злоякісного новоутворення на шкірі правого крила носа.

Під час повторного звернення до нашого закладу після оперативного втручання пацієнтові рекомендовано лікування: свічки «Лаферобіону» по 500 тис. МО 2 рази на добу 10 днів, повторний курс через 5 днів після закінчення першого, внутрішньо «Смарт-омега» для дітей 1 капс. на добу 30 днів. Місцево для постійного застосування на відкриті ділянки тіла вдень — фотозахисний крем «Антгеліос 50+», на закриті ділянки тіла у зв'язку з вираженою сухістю шкіри — емульсія «Атопра», на ділянку шкіри носа, на якій проведено оперативне втручання, — 30 % проспидинова мазь.

Хворим рекомендовано носити одяг з лляної пофарбованої тканини або нейлону, вовни, поліестеру, які більше захищають від УФО, ніж бавовна.

Підсумовуючи спостереження, можна констатувати, що у другому випадку ознаки пігментної ксеродерми були більше агресивними у зв'язку з появою вогнища малігнізації.

Трихоринофалангеальний синдром (*Trichorhinophalangeal syndrom*) — це один з клінічних виявів ектодермальної дисплазії. Характерними ознаками ТРФС є його природженість, дифузний характер та залучення у процес епідермісу і щонайменше одного з придатків. Генетично та клінічно розрізняють I та II типи ТРФС. I тип синдрому вперше описав А. Giedion у 1966 році, а в 1969 році L. Langer повідомив про II тип цієї патології, яка дістала назву Лангера—Гідіона. Характер успадкування ТРФС — аутосомно-домінантний (Л.З. Казанцева, Н.А. Белова, М.Б. Курбатов та ін., 1998), поодинокі повідомлення свідчать про можливість аутосомно-рецесивного типу передачі I типу ТРФС (Klingmuller, 1967). Популяційна частота та поширеність захворювання невідомі [4, 9, 10].



Рис. 2. Хворий 3. Пігментна ксеродерма

ТРФС I типу характеризується низькорослістю, характерним обличчям з розширеним донизу носом та великою відстанню між верхньою губою і носом, настовбурченими вухами. Більше ніж у 90 % випадків спостерігається гіпотрихоз. Волосся тонке, погано росте, легко випадає, іноді вже до 16 років розвивається тотальна алопеція. Для цього типу характерні також клинобрахідактилія, крилоподібні лопатки, брахіфалангеальний дизостоз, що призводить до збільшення та деформації, вигину проксимальних міжфалангових суглобів, укорочення однієї або кількох фаланг, конічних епіфізів фаланг, іноді зустрічається асептичний некроз голівок стегнових кісток, нормальний інтелект [4].

ТРФС II типу (синдром Лангера—Гідіона) відрізняється від I типу множинними хрящовими екзостозами, які на дотик безболісні, відставанням розумового розвитку, помірним ступенем мікроцефалії, виявляється переважно в осіб чоловічої статі [4].

Даних про терапію ТРФС до сьогодні немає. Наводимо спостереження.

Хвора О., 1978 року народження, мешканка Хмельницької області, звернулася у приватний шкірно-венерологічний заклад зі скаргами на рідке та ламке волосся на голові, а також його випадіння; зміну форми пальців кистей та їх збільшення в розмірі; підвищену чутливість до сонячних променів; виражену сухість шкіри, висипку на плечах, спині, животі та стегнах. Зі слів матері, описані зміни з меншим ступенем вияву спостерігалися з перших років життя. Народилася третьою дитиною в родині, доношена, масою тіла 4,2 кг. У матері під час вагітності була нефропатія, токсикоз другої половини вагітності.

Під час клінічного огляду хворої виявлено характерні для ТРФС I типу черепно-лицьові аномалії (рис. 3): ніс булавоподібної форми, вуха



Рис. 3. Хвора О. Трихоринофалангеальний синдром. Черепно-лицьові аномалії, облісіння. Деформація будови тіла

настовбурчені, на голові облісіння, брови рідкі. Змінена будова тіла: грудна клітка звужена з боків, сколіоз, деформація пальців верхніх кінцівок та кистей (рис. 4). Шкіра тулуба гіперпігментована, місцями вторинна депігментація, незначна сухість шкіри та інфільтрація шкіри кистей.



Рис. 4. Хвора О. Трихоринофалангеальний синдром. Деформація пальців кистей

Рентгенографія кісток черепа у двох проекціях: різке потовщення кісток черепа. За висновком травматолога, дані рентгенограми свідчать про трихоринофалангеальну дисплазію. Хвора з діагнозом ТРФС перебуває на обліку в травматолога та невропатолога з дитячого віку. Пацієнтці призначено «Епадол», «Актовегін», «Цетрилев», мазі «Молескін», «Бетасалік», емульсію «Атопра».

Законом України «Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо забезпечення профілактики та лікування рідкісних (орфанних) захворювань» передбачено започаткування формування переліку рідкісних захворювань і державного реєстру осіб з рідкісними (орфанними) захворюваннями для повноцінного та ефективного планування і впровадження заходів з їх профілактики та забезпечення хворих адекватною медичною допомогою на державному рівні.

Отже, на нашу думку, провідним фахівцям у галузі дерматовенерології спільно з Асоціацією дерматовенерологів та косметологів України потрібно спрямувати зусилля на визначення переліку дерматологічних орфанних захворювань, що зустрічаються в Україні, та створити відповідний національний реєстр хворих з внесенням до нього пацієнтів, випадки яких наведено вище.

### Список літератури

1. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Фотопротекция в современной дерматологии и косметологии: классические представления и новые сведения // Вестн. дерматол. и венерол.— 2013.— № 3.— С. 115—118.
2. Гречаніна О.Я., Хоффманн Г., Богатирьова Р.В. та ін. Медична генетика: Підручник / За ред. О.Я. Гречаніної, Р.В. Богатирьової, О.П. Волосовця.— К.: Медицина, 2007.— 536 с.
3. Дифференциальная диагностика кожных и венерических болезней: Руководство для врачей / Под ред. проф. Б.А. Беренбейна, проф. А.А. Студничина.— М.: Медицина, 1989.— С. 672.
4. Казанцева Л.З., Белова Н.А., Курбатова М.Б. и др. Клинические особенности и дифференциальная диагностика трихоринофалангеального синдрома I типа у детей // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.— 1998.— № 4.— С. 49—51.
5. Кейн Кей Шу-Мей, Стратигос А.Дж., Лио Питер А., Джонсон Ричард А. Детская дерматология. Цветной атлас и справочник / Перевод с англ. под ред. д. мед. н., проф. О.Л. Иванова, д. м. н., проф. А.Н. Львова.— М.: Бином, 2011.— 489 с.
6. Новиков П. В. Проблема редких орфаных наследственных болезней у детей в России и пути ее решения // Рос. вестн. перинатол. и педиатр.— 2012.— С. 4—6.
7. Романенко И.М., Кулага В.В., Афонин С.Л. Лечение кож-

- ных и венерических болезней: Руководство для врачей. Том 2.— М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006.— 886 с.
8. Поліщук С.Й., Поліщук Д.С. Пігментна ксеродерма // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2006.— № 1.— С. 40—41.
  9. Суворова К.Н., Антоньев А.А., Гребенникова В.А. Генетически обусловленная патология кожи.— Ростов-на-Дону: Изд. Ростовского университета, 1990.— 335 с.
  10. Суворова К.Н., Антоньев А.А. Наследственные дерматозы.— М.: Медицина, 1977.— 229 с.
  11. Шкробанець І.Д., Ластівка І.В., Поліщук М.І., Годованець Ю.Д. Проблеми орфанних захворювань // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.— 2013.— Т. III, № 2 (8).— С. 19—24.
  12. Baumann L., Saghari S., Weisberg E. *Cosmetic Dermatology. Principles and practice.* 2-nd ed.— McGraw-Hill Companies, Inc., 2009.— P. 121—128.
  13. Palmer R.A., Van de Pas C.B., Campalani E. et al. A simple method to assess severity of polymorphic light eruption // *Brit. J. Dermatol.*— 2004.— N 151.— P. 645—652.

Д.С. Полищук<sup>1</sup>, С.И. Полищук<sup>2</sup>, В.С. Комарницкая<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Винницький національний медичний університет імені Н.І. Пирогова

<sup>2</sup> ЦП «Дерматовенерологічний кабінет доктора Поліщука С.І.», Хмельницький

## Орфанные заболевания в дерматологии

Охарактеризована проблема орфанных заболеваний. Представлены дерматологические наблюдения заболеваний, которые подпадают под критерии орфанных, двух случаев пигментной ксеродермы и трихоринофалангеального синдрома I типа.

**Ключевые слова:** орфанные заболевания, пигментная ксеродерма, трихоринофалангеальный синдром.

D.S. Polishchuk<sup>1</sup>, S.Y. Polishchuk<sup>2</sup>, V.S. Komarnitska<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia*

<sup>2</sup> *PI «Dermatovenereal doctor's office Polishuk S.Y.», Khmelnytsky*

## Orphan diseases in dermatology

The problem of orphan diseases is described. Surveillance of dermatological diseases that meet the criteria for orphan, two cases of xeroderma pigmentosum and trichorhinophalangeal syndrome of type I is presented.

**Key words:** orphan diseases, pigmental xeroderma, trichorhinophalangeal syndrome.

### Дані про авторів:

**Поліщук Дмитро Степанович**, к. мед. н., асист. кафедри терапії з курсом загальної практики та сімейної медицини факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова  
29000, м. Хмельницький, провул. Проскурівський, 1. Тел. (0382)-65-74-05. E-mail: polischuk.ukraine@gmail.com

**Поліщук Степан Йосипович**, гол. лікар-дерматовенеролог ЦП «Дерматовенерологічний кабінет лікаря Поліщука С.Й.»

**Комарницька Віра Степанівна**, лікар-дерматовенеролог-косметолог ЦП «Дерматовенерологічний кабінет лікаря Поліщука С.Й.»