

Ключевые слова: серотонин, нервная система, культура клеток Tph 1, Tph 2, Sert.

N. P. Oleksenko

Serotonergic neurons in culture: directed differentiation, functional activity, application

SI “Institute of Neurosurgery named after A. P. Romodanov NAMS of Ukraine, Kiev

Introduction. Serotonergic (5-HT) neurons play a key role in the modulation of behavior reactions and their dysfunction is associated with severe neurological and psychiatric disorders such as depression and schizophrenia. However, the molecular mechanisms, which are the basis of the differentiation of progenitor cells, specification of 5-HT phenotype and some aspects of mature serotonergic neurons, are not fully studied. The cell-culture system gives the unique opportunity to study in details the generation of 5-HT neurons, their expansion and regulation of these processes by specific genes and neurotrophic factors. Cell population, enriched by serotonergic neurons and their determined precursors, expanded by this way, can be used in clinical and scientific experiments as the model system in pharmacology and physiology and as the source of the cell material for nerve grafting.

Key words: serotonin, cell culture, nerve system, Tph 1, Tph 2, Sert.

Відомості про автора:

Олексенко Наталія Павлівна - ст. н.с. відділу нейробіохімії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 32, тел.: (044) (044) 483-35-92.

УДК 616.31;617.52-089

©Н.О.САВИЧУК, Н.О.СОРОЧЕНКО, 2015

Н.О.Савичук, Н.О.Сороченко

ПРОЯВИ СПАДКОВОГО БУЛЬОЗНОГО ЕПІДЕРМОЛІЗУ В ПОРОЖНИНІ РОТА У ДІТЕЙ

Інститут стоматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Вступ. Спадковий бульозний епідермоліз (СБЕ) маніфестує зниженою резистентністю шкірного покриву та слизових оболонок до незначних механічних впливів з розвитком травмоіндукованих або спонтанних міхурів. Близько 400 000 – 500 000 чоловік в світі хворі на СБЕ. З розвитком СБЕ асоційовані 1500 мутацій в 17 генах. СБЕ підрозділяють на 4 основні групи та 32 підтипи. Необхідність точної діагностики захворювання пов'язана з перспективними методами терапії. СБЕ характеризується багаточисленними маніфестаціями в порожнині рота з передбачуваними структурами залучення, які асоційовані зі специфічними підтипами захворювання та потребують спеціального підходу. Істотні відмінності в проявах кожної форми СБЕ вказують на важливість їх розгляду для диференціальної діагностики, планування стоматологічної профілактики та лікування в складі багатопрофільної допомоги.

Ключові слова: спадковий бульозний епідермоліз, міхури, слизова оболонка порожнини рота, гіпоплазія емалі, анкілоглосія, мікростомія.

Вступ. Спадковий бульозний епідермоліз (СБЕ) – група моногенних генодерматозів, що відноситься до рідкісних вроджених захворювань, які маніфестують зниженою резистентністю шкірного покриву та слизових оболонок до незначних механічних впливів з розвитком травмоіндукованих або спонтанних міхурів [4 – 6; 19; 25; 28]. Легке ураження шкіри порівнюється з ніжним крилом метелика, тому дітей з даною патологією називають «діти-метелики» [26]. Про актуальність проблеми свідчить відсутність достатніх знань з боку стоматологів про особливості проявів СБЕ в порожнині рота. Близько 400000–500 000 чоловік в світі хворі на СБЕ. Форми з легким перебігом зустрічаються з частотою 1 на 50000, а більш тяжкі – 1 на 500000 живих народжень на рік [26]. Частота гетерозиготного носійства генів дистрофічного СБЕ складає 1 на 340 чоловік. Захворювання однаково вражає представників обох статей. Темпи екологічних нововведень перевищують можливості адаптаційних властивостей організму, породжуючи генні мутації, які призводять до спадкових хвороб [27]. З розвитком СБЕ асоційовані 1500 мутацій в 17 генах, які кодують структурні білки епідермісу та дермо-епідермального з'єднання [7; 20; 23]. В результаті мутацій генів припиняється або зменшується синтез їх продуктів – білків, які є функціонально або структурно неповноцінними [23]. СБЕ підрозділяють на 4 основні групи та 32 підтипи, які характеризуються генетичною неоднорідністю за типом успадкування та різними ультраструктурними характеристиками. Основні групи СБЕ: простий, межовий, дистрофічний та Кіндлер-синдром [5; 19; 23]. Простий СБЕ успадковується за аутосомно-домінантним типом, межовий та Кіндлер-синдром – за аутосомно-рецесивним типом, захворювання з групи дистрофічного СБЕ – як за аутосомно-домінантним, так і за аутосомно-рецесивним типом [4; 6; 28]. Дані захворювання можуть протікати в легкій і тяжкій формі, що призводить до інвалідності або ранньої смертності.

Методи молекулярної біології продемонстрували, що різні форми СБЕ є результатом мутацій в чітких генах: простий СБЕ виникає в результаті домінантно-негативних мутацій генів, які кодують кератини 5 та 14; межовий СБЕ – мутації в генах, які кодують kalinin/laminin 5, 332, колаген XVII (COL 17 A1), альфа 6 бета 4 integrin (ITG6A, ITGB4); дистрофічний СБЕ – мутації гену коллагену VII типу (COL7A1); Кіндлер-синдром – мутації гену KIND1, який кодує kindlin-1 [14; 24; 30]. При СБЕ виділяють точкові мутації, при яких мутаційному впливу піддається один нуклеотид ДНК або РНК. За механізмом вони поділяються на транзицію і трансверсію, інсерцію і делецію; за ефектом на триплет – нонсенс-мутації (рецесивний дистрофічний СБЕ (RDEB)), місенс-мутації (домінантний дистрофічний СБЕ (DDEB)); мовчазну мутацію (визначає індивідуальний розвиток захворювання); мутації сайту сплайсінгу [20; 29]. При домінантному типі успадкування дефектного гену у володаря гомозиготного генотипу спостерігається більш тяжкий перебіг СБЕ, ніж у пацієнтів з гетерозиготним генотипом [3; 10; 13; 20].

Необхідність точної діагностики захворювання пов'язана з перспективними методами терапії, які розробляються в даний час та направлені на лікування хворих з певними формами захворювання. Для точної діагностики СБЕ використовують методи імунофлюоресцентного антигенного картування, трансмісійної електронної мікроскопії та генетичного аналізу [6; 19]. Ефективні методи лікування СБЕ не розроблені, тому важливе значення на

стадії планування сім'ї з групи ризику мають пренатальна діагностика на основі аналізу фетальної ДНК в першому триместрі вагітності та генетичне консультування. Преімплантаційна генетична діагностика, в тому числі метод преімплантаційного генетичного гаплотипування, являється перспективною при екстракорпоральному заплідненні [16; 19]. Первинним діагностичним підходом є пошук відомих мутацій. Пошук невідомих мутацій здійснюється з використанням ДНК–ампліфікаційного методу та секвенуванням РНК дефектних генів [2; 19]. При простих формах СБЕ в основі міхура знаходиться неуражена базальна мембрана. При межових формах відділення епідермісу від дерми спостерігається на рівні світлої пластинки базальної мембрани, при дистрофічних формах – нижче базальної мембрани. Кіндлер–синдром характеризується виникненням міхурів на різних рівнях епідермісу [20].

Клінічні прояви СБЕ значно варіюють залежно від групи і форми тяжкості захворювання, включаючи міхури, ерозії, рубці шкіри, рогівки, кон'юнктиви, повік, слизових оболонок порожнини рота (СОПР), стравоходу, кишківника, сечостатевої системи; симблефарон, ектропіон, обструкцію слизного ходу; відсутність нігтів, оніходистрофію; рубцеве облісіння; обширні грануляції, пігментації, контрактури; глотковий стеноз, дисфагію; хронічну ниркову недостатність; дилатаційну кардіоміопатію [9; 14; 21; 28]. При RDEB псевдосиндактилія у 30% пацієнтів розвивається у ранньому віці (до 2 років) та до 20 років спостерігається у 100% [1; 28]. В результаті недостатнього надходження в організм поживних речовин відбувається затримка росту і розвиток мультифакторної анемії [6; 28]. Епітелізація ерозивних дефектів при межовому та дистрофічному СБЕ відбувається з формуванням атрофічної рубцевої тканини і міліумів. Шкіра в ділянці рубців позбавлена здатності до пото- та саловиділення [21]. Одним із грізних ускладнень є розвиток меланоми (2,5% у віці 12 років) [28]. Практично у всіх хворих з RDEB в результаті постійної рецидивуючих ерозій на шкірі та слизових оболонках в другій половині життя розвивається хоча б одне вогнище плоскоклітинного раку [6; 15; 28]. 87% пацієнтів вмирають від метастазів протягом 5 років з моменту встановлення діагнозу, незважаючи на радикальну хірургічну резекцію пухлини [8; 28]. На СОПР пухлина частіше локалізується на язиці, хоча є дані про ураження губ та твердого піднебіння [14; 15]. Діагноз встановлюється у хворих старше 25 років. Тривалість життя при дистрофічних формах становить 20 –30 років. Порушення з боку центральної нервової системи відсутні [22]. При формах Герліца та Галлопо– Сименса існує ризик смерті в дитячому віці. СБЕ характеризується багаточисленними маніфестаціями в порожнині рота та потребує спеціального підходу. У стоматологічній літературі недостатньо описані особливості стоматологічного статусу при СБЕ, хоча ці питання поверхнево розглянуті в дерматологічних та педіатричних публікаціях. При СБЕ є передбачувані структури залучення порожнини рота, асоційовані зі специфічними підтипами захворювання [18]. Колаген VII типу приймає участь у підтримці цілісності СОПР. Laminin5, 332 залучений до термінального диференціювання амелобластів, утворення емалевої матриці, протеїнів клітинної адгезії одонтогенного епітелію. Амелобласти декретують позаклітинну матрицю і підтримують адгезію до сусідніх амелобластів та, таким чином, контролюють мікросередовище, яке критичне для нормальної мінералізації емалі. Дефекти емалі утворюються при втраті адгезії між амелобластами.

Дисфункційне з'єднання між амелобластами може призводити до втрати серологічних рідин в процесі розвитку емалі, що веде до затримки білка та зменшення мінералізації. Внаслідок цього у хворих з межовими формами СБЕ відзначаються дефекти емалі. Діапазон змін емалі зубів від невеликих дефектів до тяжкої гіоплазії, тонкої емалі або повної її втрати [9; 18]. Kindlin-1 присутній в СОПР, в тому числі в епітелії, який фіксує слизову оболонку до зуба. Тому у хворих на Кіндлер–синдром виявляється схильність до ранніх пародонтитів [18].

Міхури, виразки та ерозії СОПР є загальною особливістю ротової порожнини хворих на СБЕ. В період прорізування зубів провокуючим фактором є власні зуби. До ерозивних уражень може приєднуватись вторинна інфекція [21]. Відзначається прорізування зубів із затримкою [14]. При СБЕ раціон харчування становить перетерта їжа. Для збільшення калорійності пацієнти живляють вуглеводисті напої. Чищення зубів утруднено через контрактури кистей рук та легке травмування СОПР, що є ризик-фактором розвитку захворювань твердих тканин зубів і зумовлює високі показники поширеності та інтенсивності карієсу [18]. При простому СБЕ відбувається утворення міхурів і ерозій на СОПР розміром до 1 см, загоєння яких відбувається без рубцювання. Зубні ряди сформовані нормально, функція слинних залоз не порушена. Інтраоральні міліуми зустрічаються у 10 – 20% хворих. Межовий СБЕ супроводжується утворенням міхурів і виразок понад 1 см [14; 18]. Патогномонічною ознакою цього типу СБЕ є системна гіоплазія емалі, що характеризується дефектами або зменшенням її товщини. У 66, 7% пацієнтів зареєстрована гіоплазія емалі з дефектами, в інших випадках – емаль з борознами [9; 18]. Спостерігається скупченість зубів через недорозвинення щелеп. Різці часто прорізуються в оральному положенні поза зубною дугою.

Особливостями Herlitz підтипу межового СБЕ є надмірне утворення грануляційної тканини, що призводить до мікростомії; втрата рухливості губ; геморагічні ураження навколоротових тканин, периназальні шкоринки; системна гіоплазія емалі з жовто-коричневим забарвленням, безпризмента емаль [2; 19]. Випадкові травми можуть призводити до облітерації слинної протоки [18]. Поліпшення стану спостерігається після пубертатного періоду.

Маніфестації дистрофічного СБЕ відносно уражень СОПР варіюють від ступеня тяжкості. При DDEB спостерігається підвищена крихкість СОПР. При RDEB відзначається екстремальна крихкість СОПР, що перешкоджає грудному вигодовуванню. Виразки загоюються з рубцюванням. Місцем прикріплення язика є дно порожнини рота, внаслідок чого обмежується його рухливість. Ерозії та виразки на спинці язика призводять до втрати сосочків. В результаті втрачаються смакові відчуття. Рубцювання є причиною вестибулярної облітерації лабіального та щічного присінку порожнини рота. Через обмежену рухливість язика і вестибулярну облітерацію присінку порожнини рота збільшується час прийому їжі. Поверхня піднебіння стає гладенькою через атрофію піднебінних валиків та вкритою виразками [15; 18; 28]. У хворих на RDEB значно збільшений рівень SIgA, що, вірогідно, пов'язано з високою частотою утворення міхурів на СОПР. Порушене природне очищення порожнини рота. Відмічається надмірне утворення зубної бляшки. Незадовільна гігієна порожнини рота призводить до виразкового гінгівіту. У хворих на RDEB дефекти емалі спостерігаються в 8,6%, вестибулярна

облітерація присінку ротової порожнини, депапіляція язика та анкілоглосія – в 90%, прогресуюча мікростомія – в 100%. Величина міжрізцевої максимальної апертури порожнини рота (за методом Naylor, Douglass (1984)) становить < 30 мм (тяжка мікростомія) у 80%, 31 – 40 мм (помірна мікростомія) – у 20% хворих [11]. Мікростомія у хворих на RDEB є причиною багатьох функціональних проблем, включаючи труднощі при прийомі їжі, звукоутворенні, здійсненні гігієни ротової порожнини та ускладнює стоматологічне лікування, загальну анестезію. Інтраоральні міліуми зустрічаються у 50% хворих на дистрофічні форми СБЕ. Можливий розвиток облітерації вивідних проток слинних залоз і лейкоплакії [27]. Оскільки при RDEB описані випадки сквамозного клітинного раку, необхідна особлива онконастороженість при змінах меж виразок в порожнині рота [14; 15]. Зміни емалі можуть нагадувати недосконалий амелогенез. При RDEB повідомляється про гіпопластичні дефекти в цервікальній емалі, випадки та уродонтизму, що ілюструє зв'язок із захворюваннями тканин ектодермального походження [15]. Електронна мікроскопія (SEM) при гістологічних дослідженнях зубів виявила нормальне утворення цементу та дентину, широку аморфну зону емалі, що примикає до дентину. Систематично в структурі емалі зустрічаються шароподібні ділянки в межах призм, які є місцями деформацій. Для уражених зубів характерна гіпматурація. Товщина емалі зменшена на 36% в порівнянні з нормою [18]. При дослідженні хімічного складу емалі зубів пацієнтів при *inversa* підтипі RDEB виявлено, що концентрація білків, вуглеводів, амінокислот не відрізняється від норми, але вміст мінералів значно зменшений, наявний серологічний білок (інгібітор кристалічного росту) [9]. У хворих на RDEB описані різноманітні аномалії оклюзії, в тому числі II скелетний клас прикусу за Енглеєм, що є наслідком уповільнення росту альвеолярної та зубної дуг. Цефалометричне обстеження виявило значне зменшення розмірів щелеп, суттєву денто – альвеолярну непропорційність та скупченість зубів, зменшення середньої та нижньої третини обличчя, значне збільшення назолабіальних кутів. Зміни лицьового скелету є наслідком проблем з харчуванням, наступного зменшення росту кістки та рубцювання навколоротових тканин у дитинстві. У хворих на RDEB за результатами КТ діагностується остеопороз та атрофія кістки щелеп [12]. Ключовими особливостями Кіндлер–синдрому, описаними в літературі, є рання втрата молочних зубів, кістки навколо постійних зубів, можлива мікростомія, часткова вестибулярна облітерація присінку ротової порожнини, атипичний пародонтит із самовільною кровоточивістю та крихкими десквамативними яснами. Пародонтит зустрічається у хворих з даною формою СБЕ в ранньому підлітковому віці, швидко прогресує.

Дані мікробіологічних досліджень свідчать про наявність низького рівня пародонтопатогенів (*Porphyromonasgingivalis*, *Dialister pneumosintes*, *Actinomycetemcomitans*). При Кіндлер–синдромі кількість уражень СОПР зменшується з віком [17]. Істотні відмінності в проявах різних форм СБЕ вказують на важливість їх розгляду для диференціальної діагностики та планування профілактики і лікування. У світі створена асоціація RDEB — DEBRA, яка об'єднує 40 груп, що створені в різних країнах для догляду за хворими та інформаційної підтримки їх родин, а також підвищення якості життя пацієнтів із СБЕ, включаючи наукові дослідження та консультації медичними фахівцями [22]. Різноманіття проблем, пов'язаних із СБЕ, диктує

необхідність мультидисциплінарного підходу до лікування та профілактики ускладнень – «бригадного» методу, коли скоординовані дії різних спеціалістів (дерматолога, педіатра, хірурга, стоматолога, дієтолога, офтальмолога та інших) [21; 27]. Однією із задач є забезпечення родини хворих дітей та спеціалістів за місцем проживання інформацією щодо особливостей догляду за даним контингентом пацієнтів.

Питання профілактики та лікування уражень СОПР, пародонту і твердих тканин зубів у дітей із СБЕ є остаточно не вирішеним. Тому актуальним завданням сучасної стоматології є розробка, клінічна апробація та впровадження практичних рекомендацій щодо вибору засобів індивідуальної гігієни порожнини рота, схем стоматологічної профілактики, протоколів надання стоматологічної допомоги дітям із генодерматозами, що на даний момент в Україні відсутні. Об'єктивізація інформації та цілеспрямований вибір засобів і методів профілактики захворювань порожнини рота у дітей із СБЕ з урахуванням всіх несприятливих чинників стосовно даного захворювання дозволить зменшити стоматологічну захворюваність та полегшити загальний стан хворих.

Література

1. Bernardis C. Surgery of the hand in recessive dystrophic epidermolysis bullosa / C. Bernardis, R. Box // *American Journal of Clinical Dermatology*.-2010. - №28 (2). – P. 335 –341.
2. Castiglia D. Molecular testing in epidermolysis bullosa / D. Castiglia, G. Zambruno // *American Journal of Clinical Dermatology*.-2010. - № 28. – P. 223–229.
3. Chen M. Epidermolysis bullosa acquisita: autoimmunity to anchoring fibril collagen / M. Chen [et al.] // *Autoimmunity*.-2012. - № 45(1). – P. 91 –101.
4. Escámez M.J. The first COL7A1 mutation survey in a large Spanish dystrophic epidermolysis bullosa cohort: c.6527insC disclosed as an unusually recurrent mutation/ M.J. Escámez [et al.] // *Br. J. Dermatol.*-2010. – Vol.163. – P.155–161.
5. Feijoo J. F. Inherited epidermolysis bullosa: An update and suggested dental care considerations / J. F. Feijoo [et al.] // *Journal of the American Dental Association*. -2011. – Vol. 142. – P. 1017–1025.
6. Fine J. D. Inherited epidermolysis bullosa / J. D. Fine // *Orphanet Journal of Rare Diseases*.-2010. – Vol. 28(5). – P. 12.
7. Has C. Molecular therapies for epidermolysis bullosa / C. Has, D. Kiritsi // *G Ital Dermatol Venereol*. -2013. – Vol. 148(1). – P. 65–72.
8. Huang L. A novel homozygous splice site mutation in COL7A1 in a Chinese patient with severe recessive dystrophic epidermolysis bullosa and squamous cell carcinoma / L. Huang, Y-P. Wong., A. Burd // *International Journal of Dermatology*.-2011. – Vol.50. – P. 52–56.
9. Krämer S. M. Oral Health Care for Patients with Epidermolysis Bullosa – Best Clinical Practice Guidelines / S. M. Krämer [et al.] // *International Journal of Paediatric Dentistry*. – 2012. – Vol. 22 (Suppl. 1). – P. 1–35.
10. Natsuga K. Response of intractable skin ulcers in recessive dystrophic epidermolysis bullosa patients to an allogenic cultured dermal substitute / K. Natsuga [et al.] // *Acta Dermato-Venereologica*.-2010. – Vol. 90(2). – P. 165 –169.
11. Pacheco W. Orthodontic treatment of a patient with recessive dystrophic

epidermolysis bullosa: a case report / W. Pacheco, A. R. Marques de Sousa // *Spec Care Dentist.* -2008. – Vol.28. – P.136–139.

12. PenarrochaM. Restoration with implants in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa and patient satisfaction with the implant-supported superstructure / M. Penarrocha[et al.] // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.*-2007. – Vol.22. – P.651–655.

13. Petek L. M. Efficient KRT 14 Targeting and Functional Characterization of Transplanted Human Keratinocytes for the Treatment of Epidermolysis Bullosa Simplex / L. M.Petek, P.Fleckman, D. G. Miller // *Molecular Therapy.*-2010. - Vol.18(9). – P. 1624 – 1632.

14. PrabhuV.R. Dental and anesthetic management of a child with epidermolysis bullosa / V.R. Prabhu[et al.] // *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry.*-2011. – Vol. 29. – P. 155 – 160.

15. Preto R. Dental care management in a child with recessive dystrophic epidermolysis bullosa / R. Preto[et al.] // *Brazilian Dental Journal.*- 2011. – Vol. 22 (6). <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-64402011000600012>

16. Renwick P. Preimplantation genetic haplotyping: 127 diagnostic cycles demonstrating a robust efficient alternative to direct mutation testing on single cells / P. Renwick [et al.] // *Reprod Biomed Online.* – 2010. – Vol. 20 (4). – P. 470 – 476.

17. Wiebe C. B. Clinical and Microbiologic Study of Periodontitis Associated With Kinder Syndrome / C. B.Wiebef[et al.] // *J. Periodontol.* – 2003. – Vol.74. – P.25–31.

18. Wright J. T. Oral manifestations in the epidermolysis bullosa spectrum / J. T. Wright // *Dermatol Clin.* – 2010. – Vol. 28. – P. 159 – 164.

19. Альбанова В. И. К вопросу о диагностике врожденного буллезного эпидермолиза / В. И. Альбанова, В. В. Чикин, Р. В. Епишев // *Вестн. дерматологии и венерологии.* – М., 2014. –№3. – С. 53–59.

20. Альбанова В. И. Наследственный буллезный эпидермолиз: современные представления об этиологии и патогенезе / В. И. Альбанова, В. А. Гольченко // *Рос.журн. кожных и венерич. болезней.* – М., 2013. –№2. – С. 15–20.

21. Альбанова В.И. Буллезный эпидермолиз: первый год жизни/ В. И. Альбанова // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – М, 2010. –Т. 55, №3. – С. 110–117.

22. Бобко С. И. Проблемы физического развития больных буллезным эпидермолизом / С. И. Бобко, В. И. Альбанова // *Рос.журн. кож. и венер. болезней.* – М., 2011. –№5. – С. 42–43.

23. ЕпишевР.В. Рецессивный дистрофический буллезныйэпидермолиз: клиническое наблюдение / Р.В. Епишев,В.В. Чикин, В.А. Волнухин // *Вестн. дерматологии и венерологии.* – М., 2013. –№6. – С. 94–99.

24. Калюжная Л.Д. Наследственные буллезные заболевания у новорожденных / Л.Д. Калюжная // *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* – 2013. –№ 8 (67). –С. 30 – 33.

25. Клименко В. А. Дистрофический буллезный эпидермолиз (клиническое наблюдение) / В. А. Клименко [та ін.] // *Алергія у дитини.* – 2011. –№9/10. – С. 49 –51.

26. Кубанова А.А Особенности современного течения и эпидемиологии буллезного эпидермолиза в Краснодарском крае / А.А Кубанова, Н.Н. Мурашкин // *Вестн. дерматологии и венерологии.* – 2011. –№1. – С. 59–65.

27. Матросова А. Р. Эпидермолизбуллезный у детей / А. Р. Матросова

// Актуальные вопросы доказательной медицины и лекарственного обеспечения, «Медицина и экология», 2013.– №1. –С. 230–231.

28. Махнева Н. В. Случай тяжелого генерализированного рецессивно– дистрофического врожденного буллезного эпидермолиза / Н. В. Махнева [и др.] // Рос. журн. кожных и венерич. болезней. – М., 2012. –№ 3. – С. 12–17.

29. Рахматуллин Р. Р. Эффективность нового метода восстановления дефекта кожи у больного с врожденным буллезным эпидермолизом: клиническое наблюдение / Р. Р. Рахматуллин [и др.] // Вопросы современной педиатрии. 2011. –№ 2. – С. 190–192.

30. Чечерська Т. І. Випадок сімейного спадкового простого генералізованого бульозного епідермолізу / Т. І. Чечерська, Л. А. Дерев'янюк // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2010. – №4(39). – С. 52 –53.

Н.О. Савичук, Н.А. Сороченко

Проявления наследственного буллезного эпидермолиза в полости рта у детей

Институт стоматологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика

Вступление. Наследственный буллезный эпидермолиз (НБЭ) манифестирует сниженной резистентностью кожного покрова и слизистых оболочек к незначительным механическим воздействиям с развитием травмоиндуцированных или спонтанных пузырей. Около 400 000 – 500 000 человек в мире больны НБЭ. С развитием НБЭ ассоциировано 1500 мутаций в 17 генах. НБЭ подразделяют на 4 основные группы и 32 подтипа. Необходимость точной диагностики заболевания связана с перспективными методами терапии. НБЭ характеризуется многочисленными манифестациями в полости рта с предполагаемыми структурами вовлечения, ассоциированными со специфическими подтипами заболевания, которые требуют специального подхода. Существенные различия в проявлениях каждой формы НБЭ указывают на важность их рассмотрения для дифференциальной диагностики, планирования стоматологической профилактики и лечения в составе многопрофильной помощи.

Ключевые слова: наследственный буллезный эпидермолиз, пузыри, слизистая оболочка полости рта, гипоплазия эмали, анкилогlossия, микростомия.

N.O. Savychuk, N.O. Sorochenko

Manifestations of Mechanobullous Disease in Oral Cavity in Children

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Introduction. Mechanobullous disease manifests itself by the low resistance of the skin and mucous membranes to minor mechanical stress with the development trauma induced or spontaneous blisters. About 400,000-500,000 people in the world suffer from Mechanobullous disease. With the development of Mechanobullous disease there are associated 1,500 mutations in 17 genes. Mechanobullous diseases are divided into four main groups and 32 subtypes. The necessity of accurate diagnosis of disease is associated with promising methods of therapy. Mechanobullous disease is characterized by numerous manifestations in the oral cavity with the alleged involvement of structures, which are associated with specific subtypes of the disease and need special approach. Significant differences in the manifestations of each

form of Mechanobullous disease indicate at the importance of their consideration for differential diagnosis, planning dental prevention and treatment as part of a multidisciplinary care.

Key words: Mechanobullous disease, blisters, oralmucosa, hypoplasia of the enamel, ankyloglossia, microstomia.

Відомості про авторів:

Савичук Наталія Олегівна – д. мед. н., професор, завідувач кафедри стоматології дитячого віку Інституту стоматології НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Стрітинська 7/9, тел.: (044) 272 – 40 – 96.

Сороченко Наталія Олександрівна – аспірант кафедри стоматології дитячого віку Інституту стоматології НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Стрітинська 7/9, тел.: (044) 272 – 40 – 96.

УДК 616.1.616.13.02

© Д.М. СЕБОВ, 2015

Д.М. Себов

КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ Х. ПЕРЕДУМОВИ ДЛЯ ФОРМУВАННЯ НОВИХ ПІДХОДІВ ЩОДО ДІАГНОСТИКИ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ

Одеський Національний медичний університет

Вступ. У статті представлено огляд сучасної літератури з питань етіології, патогенезу та діагностики коронарного синдрому Х (мікроциркуляторної стенокардії). Визначені суперечливі моменти сучасного поняття проблеми, оглянуті передумови визначення даного захворювання як варіанта неатеросклеротичної форми ішемічної хвороби серця, в основі якого є дисфункція ендотелію та порушення мікроциркуляції.

Ключові слова: коронарний синдром Х, нові підходи, діагностика, патогенетичне лікування.

Визначення. Приблизно у 7-15% хворих, яким проводиться діагностична коронарографія у зв'язку з гострим або хронічним кардіальним ішемічним синдромом, коронарні артерії виявляються інтактними. Якщо навіть припустити, що у частини з них симптоми ішемії можуть бути обумовлені іншими кардіальними і некардіальними причинами, то, принаймні, в одного з десяти хворих з наявністю типової стенокардії відсутні гемодинамічно значущі стенози коронарних артерій. Наявність типової стенокардії при незмінених коронарних артеріях вперше описав М.Кемп в 1973 році, який дав їй назву «синдром Х», який діагностується у хворих з типовими за груди́нними болями, позитивними навантажувальними тестами, ангіографічно нормальними епікардіальними коронарними артеріями і відсутністю клінічних або ангіографічних доказів наявності спазму коронарних артерій [1]. Крім того, у хворих не повинно бути системною артеріальної гіпертонії з гіпертрофією лівого шлуночка і без неї, а також порушень систолічної функції лівого шлуночка в спокої. При навантаженні систолічна функція може бути нормальною або незначно зміненою. Хоча більшість хворих з типовою болем в грудній клітці при навантаженні і позитивним навантажувальним тестом зазвичай мають виражену (обструктивну) коронарну хворобу серця, особливо коли виявляються основні чинники ризику, але приблизно у 10-20% з них виявляють