

Т.С. Бельшева<sup>1</sup>, Т.В. Наседкина<sup>2</sup>, И.С. Клецкая<sup>3</sup>, А.С. Волкова<sup>1</sup>, В.В. Семенова<sup>1, 2, 4</sup>, Т.Т. Валиев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Российская детская клиническая больница РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

# Пигментная ксеродерма: клинико-генетические особенности и терапевтические подходы

## Контактная информация:

Бельшева Татьяна Сергеевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина

Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, e-mail: klinderma@bk.ru

Статья поступила: 25.09.2021, принята к печати: 17.12.2021

Пигментная ксеродерма — редкое генетическое заболевание, характеризующееся повышенной чувствительностью кожи к повреждающему действию ультрафиолетового (УФ) излучения. У большинства заболевших (до 75%) первые симптомы возникают в раннем возрасте. Характерно хроническое солнечное поражение кожи со стадийностью изменений и риском развития злокачественных опухолей, величина которого зависит от участвующего гена. Помимо изолированных кожных проявлений, описаны неврологические нарушения, включающие прогрессирующие когнитивные дисфункции, нейросенсорную тугоухость, атаксию, пирамидные и экстрапирамидные расстройства, арефлексию. Лечение больных с пигментной ксеродермой преимущественно симптоматическое и превентивное (защита от УФ-излучения). В настоящее время ведутся разработки таргетных лекарственных препаратов для репарации ДНК, повышения устойчивости клеток к воздействию УФ-излучения и профилактики таким образом возникновения онкологических заболеваний.

**Ключевые слова:** пигментная ксеродерма, онкодерматозы, генетические аномалии, дети

**Для цитирования:** Бельшева Т.С., Наседкина Т.В., Клецкая И.С., Волкова А.С., Семенова В.В., Валиев Т.Т. Пигментная ксеродерма: клинико-генетические особенности и терапевтические подходы. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(6S):611–617. doi: 10.15690/vsp.v20i6S.2370

Пигментная ксеродерма (*xeroderma pigmentosum*) — генетически опосредованное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся повышенной чувствительностью кожи к повреждающему действию ультрафиолетового (УФ) излучения. Впервые

описана в 1874 г. Морицем Капоши [1]. Наиболее часто пигментная ксеродерма встречается в Японии (заболеваемость 1 случай на 22 тыс. населения), среди представителей европеоидной расы болезнь диагностируют гораздо реже (заболеваемость, по некоторым оценкам, не

Tatyana S. Belysheva<sup>1</sup>, Tatyana V. Nasedkina<sup>2</sup>, Iryna S. Kleetskaya<sup>3</sup>, Anastasiya S. Volkova<sup>1</sup>, Vera V. Semenova<sup>1, 2, 4</sup>, Timur T. Valiev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Engelhardt Institute of Molecular Biology, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russian Federation

## Xeroderma Pigmentosum: Clinical and Genetic Features and Therapeutic Approaches

*Xeroderma pigmentosum is rare genetic disorder characterized by increased skin sensitivity to damaging ultraviolet (UV) light. First symptoms manifest at early age in most cases (up to 75%). Chronic damage due to sun exposure is common, it has different stages of changes and risk of further development of malignant tumors that depends on the gene involved. Additionally to skin manifestations there are various neurological disorders such as progressive cognitive dysfunctions, sensorineural hearing loss, ataxia, pyramidal and extrapyramidal disorders, areflexia. Treatment of patients with xeroderma pigmentosum is mostly symptomatic and preventive (protection against UV). Nowadays targeted medications for DNA repair and increasing cells resistance to UV light, thus preventing the oncological diseases, are under development.*

**Keywords:** xeroderma pigmentosum, oncodermatosis, genetic anomalies, children

**For citation:** Belysheva Tatyana S., Nasedkina Tatyana V., Kleetskaya Iryna S., Volkova Anastasiya S., Semenova Vera V., Valiev Timur T. Xeroderma Pigmentosum: Clinical and Genetic Features and Therapeutic Approaches. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(6S):611–617. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v20i6S.2370

более 1 случая на 1 млн населения) [2]. Случаи пигментной ксеродермы характерны для географических, национальных и религиозных изолятов и регионов, где практикуют кровнородственные браки [3]. Лица мужского и женского пола болеют одинаково часто [4]. В русскоязычной медицинской литературе опубликованы описания единичных случаев пигментной ксеродермы [5–7], а статистические данные о заболеваемости в России отсутствуют.

### ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез заболевания впервые был описан Джеймсом Кливером в 1968 г. Он экспериментально доказал способность культуры нормальных фибробластов кожи восстанавливать структуру дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) после повреждающего воздействия УФ-излучения, тогда как фибробласты пациентов с пигментной ксеродермой такой способностью не обладали либо она была значительно снижена [8]. Этот феномен обусловлен недостаточностью ферментов ДНК-эндонуклеазы и ДНК-полимеразы, отвечающих за репарацию фотоповрежденной ДНК [4].

На сегодняшний день известно о восьми комплементарных группах пигментной ксеродермы, выделяемых на основе генетических поломок [4, 9, 10]. Первые 7 комплементарных групп, обозначаемые как ХРА–ХРГ, связаны с нарушением процесса эксцизионной репарации нуклеотидов (исправления ошибочных сшивок нуклеотидов, возникающих при воздействии УФ-излучения). Различные комплементарные группы отвечают за отдельные этапы процесса репарации: распознавание повреждений — группы ХРЕ (ген *DDB2*) и ХРС (ген *XPC*); расплетание нитей ДНК — группы ХРВ (ген *ERCC3*) и ХРД (ген *ERCC2*); верификация повреждений — группа ХРА (ген *XPA*); расщепление поврежденного участка с различных концов поврежденных оснований — с 5'-конца — группа ХРФ (ген *ERCC4*) и с 3'-конца — группа ХРГ (ген *ERCC5*) [2, 10]. Нарушения эффективности процесса репарации приводят к накоплению изменений ДНК в клетках, что обуславливает высокий риск возникновения онкологических заболеваний — базальноклеточного и плоскоклеточного рака, меланомы [9].

Восьмая комплементарная группа, обозначаемая ХРV, ассоциирована с изменениями в гене *POLH*, кодирующем ДНК-полимеразу, в этих случаях происходит нарушение пострепликационной репарации ДНК [11]. Наиболее часто изменения возникают в генах ХРА и ХРС, а наибольшая чувствительность к УФ-излучению наблюдается при дефекте гена ХРА [11, 12]. В 2020 г. группа китайских исследователей описала изменения еще в одном гене — *DDB1*, который кодирует большую субъединицу белка DDB (DNA damage-binding protein, или UV-DDB), ответственным за выявление повреждений ДНК в процессе эксцизионной репарации нуклеотидов [13]. Повреждение этого гена приводит к развитию формы пигментной ксеродермы, описанной для подгруппы ХРЕ, для которой в классическом варианте течения характерны изменения в гене *DDB2*. Данная форма пигментной ксеродермы — одна из наиболее редких [2]. Как правило, она выявляется у взрослых пациентов и отличается высоким риском развития онкологических заболеваний, упомянутых выше [13].

Выделяют два механизма эксцизионной репарации нуклеотидов: репарация всего генома (комплементарные группы А, В, D, F, G) и репарация, связанная с транскрипцией (группы С, Е, и V) [3]. Эти механизмы определяют клиническую картину заболевания [1]. В комплементарных группах, патогенетически связанных с нарушением

нуклеотидной репарации всего генома, чаще отмечаются островыраженные кожные реакции, наблюдаемые с раннего возраста [2]. Соответственно, в этих группах пигментная ксеродерма диагностируется раньше, пациентам раньше начинают проводить фотопротективную терапию, и, как следствие, реже развиваются пигментные изменения кожи и злокачественные новообразования кожи [14]. Напротив, в комплементарных группах, для которых характерно нарушение репарации, связанной с транскрипцией, клинические проявления возникают позже [2, 10]. Так, для группы ХРС характерны лентигозные изменения кожи, возникающие ближе к двухлетнему возрасту [15]. Накопление фотоповреждений вследствие установления диагноза в относительно позднем возрасте ассоциировано с высоким риском онкологических заболеваний кожи [4]. В группах ХРЕ и ХРV клинические проявления болезни могут возникать ближе ко второму десятку лет жизни, что также приводит к большему накоплению изменений в генах. Таким образом, несмотря на более благоприятное течение заболевания в комплементарных группах ХРС, ХРЕ, ХРV, у таких больных опухоли кожи в последующем развиваются чаще.

### КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Выделяют следующие клинические варианты пигментной ксеродермы: классический с кожными проявлениями, пигментная ксеродерма с неврологическими симптомами (нейросенсорная глухота, психические нарушения, атаксия), пигментная ксеродерма с симптомами трихотиодистрофии, пигментная ксеродерма с синдромом Кокейна и цереброокулофациоскелетный синдром [16, 17]. У 75% пациентов заболевание манифестирует в возрасте от 6 мес до 3 лет, у 5% — в возрасте старше 14 лет [18].

Острые кожные реакции возникают не у всех пациентов и чаще — у младенцев в виде стойкой эритемы, отечности с формированием везикул — признаков солнечных ожогов кожи. Часто в раннем детском возрасте обнаруживается светобоязнь. Родители больного ребенка отмечают повышенную восприимчивость к свету, слезотечение, непроизвольные почесывания век, отек и гиперемии конъюнктивы глазных яблок, раздражительность и плаксивость. Дети предпочитают затемненное место в комнате, избегают яркого солнечного света. В дальнейшем в процесс вовлекается роговица глаза, формируются очаги хронического воспаления на конъюнктиве, веках, развиваются злокачественные новообразования. Многократные эпизоды хирургического лечения по поводу прогрессирования опухолевого процесса приводят к развитию рубцовых изменений. Может происходить сращение конъюнктивального мешка и укорочение конъюнктивальных сводов, часто наблюдается сращение краев век, в дальнейшем может развиваться офтальмосклероз. Все эти изменения приводят к снижению и даже потере зрения.

Хроническое солнечное поражение кожи развивается у всех больных с пигментной ксеродермой и имеет характерную стадийность. Обычно у детей в возрасте двух и более лет уже можно наблюдать пигментные высыпания по типу эфелидов (веснушек) или лентиго темно- и светло-коричневого цвета, пятна диаметром до 3–5 мм на открытых участках кожи. В дальнейшем в этих зонах формируется картина атрофических изменений — истончение, сухость кожи, множественные телеангиэктазии, очаги гипо- и гиперпигментации (пойкилодермия), кожа становится более грубой, приобретает пестрый вид, теряет способность собираться в складку. В области головы отмечается изменение подлежащей хрящевой

ткани — деформация и истончение носа, ушных раковин, уменьшаются размеры носовых отверстий. Развивается микростомия (уменьшение размеров рта), актинический хейлит — стойкое воспаление красной каймы губ, ее истончение. Позже формируются гиперкератотические и веррукозные (бородавчатые) разрастания, которые расцениваются как предраковые. Финализирует процесс стадия злокачественных опухолей. Отмечено, что у пациентов с остро протекающими кожными реакциями и наличием неврологической симптоматики реже развивается рак кожи в связи с ранней диагностикой и инициацией профилактических мероприятий [15].

Остановившись на возможных сочетаниях пигментной ксеродермы и нейродегенеративных изменений, можно отметить наиболее частые виды поражений нервной системы: прогрессирующие когнитивные нарушения, нейросенсорную тугоухость, атаксию, пирамидные и экстрапирамидные расстройства, арефлексию. Известно, что в Японии сочетание кожных проявлений и неврологической симптоматики имеется у 55% больных, тогда как у пациентов из западных стран — в 25% случаев [19]. Чаще всего неврологическая симптоматика присутствует в комплементарных группах ХРА и ХРД [9–11].

Описано также сочетание пигментной ксеродермы и синдрома Кокейна [20, 21]. Как самостоятельная нозологическая единица синдром Кокейна — это редкое мультисистемное дегенеративное заболевание. Спектр клинических проявлений синдрома обширен и включает светочувствительность, нейродегенеративные изменения, контрактуры суставов, нарушения слуха. Патогенетическая основа синдрома Кокейна — изменения структуры генов *ERCC6* и *ERCC8*, приводящие к нарушению репарации ДНК [19]. При этом, в отличие от пигментной ксеродермы, у пациентов с синдромом Кокейна гораздо реже развиваются злокачественные опухоли [22]. Сочетание пигментной ксеродермы и синдрома Кокейна (ХР/СS-комплекс) имеет ряд особенностей: развитие прогерии, наличие неврологических нарушений в связи с течением тигроидной демиелинизации — одной из форм лейкодистрофии. Важно отметить, что в случае ХР/СS-комплекса отсутствуют изменения в структуре гена, приводящего к развитию синдрома Кокейна, т.е. ХР/СS-комплекс — это сочетание фенотипических проявлений двух заболеваний с генотипом, характерным для пигментной ксеродермы (описаны изменения в комплементарных группах ХРВ, ХРД, ХРФ и ХРГ) [20]. ХР/СS-комплекс развивается крайне редко. В период с 1965 по 2021 г. описано 44 таких клинических случая [20–22].

Ранее уже указывалось, что при пигментной ксеродерме значительно возрастает риск возникновения злокачественных новообразований, в том числе базальноклеточной карциномы, меланомы и плоскоклеточного рака кожи. Описано несколько случаев пигментной ксеродермы, ассоциированной с ангиосаркомой [23–25]. Учитывая, что воздействие УФ-излучения не является фактором риска возникновения ангиосаркомы [24], связь между этими двумя заболеваниями остается неясной. Приводятся случаи возникновения ангиосаркомы на поврежденных участках кожи, а также был описан один случай этого заболевания с поражением языка [11, 25]. В качестве примера развития злокачественных новообразований кожи рассмотрим клинический случай пигментной ксеродермы у ребенка 8 лет.

#### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Б., 8 лет, гражданин Кыргызстана, обратился в федеральный клинический центр в августе 2014 г.

с диагнозом «пигментная ксеродерма». При осмотре на коже лица, шеи, волосистой части головы, плечах, верхних и нижних конечностях определяются множественные темно- и светло-коричневые пятна размером 3–5 мм. В области лица и шеи на коже участки атрофии и гиперкератоза. На голове волосы выражено разрежены, местами полностью отсутствуют. Лицо отчетно, глаза не открываются из-за синехий. На правой щеке глубокая язва размером 3 × 2 × 2 см с небольшим количеством гнойного отделяемого, переходящая на правую височную область. В правой периорбитальной области опухолевое образование багрового цвета с эрозированной поверхностью размером 3 × 1 × 1 см. На коже лба справа и в левой височной области опухолевые разрастания с неровной поверхностью, диаметром около 2 см. В области красной каймы нижней губы справа визуализируется папилломатозное опухолевое образование, диаметром 1 см, покрытое желтоватой корочкой, слева — язва с некротическими очагами. Правая ушная раковина выражено деформирована, на внутренней поверхности определяются язвенные дефекты. Нос также значительно деформирован, на коже визуализируется язва, покрытая плотной коркой. Пациент предъявляет жалобы на болевой синдром, частичную потерю слуха, наличие опухолей в области лица. Из анамнеза: ребенок от второй беременности, вторых самостоятельных родов. Масса тела при рождении — 2900 г, рост — 50 см. Раннее развитие без особенностей. Семейный анамнез не отягощен. В возрасте 6 мес родители заметили у ребенка светобоязнь, с полутора лет начали появляться участки гиперпигментации по типу веснушек на открытых участках кожи. В возрасте 4 лет родители пациента впервые обратились в медицинское учреждение по месту жительства по поводу опухолевого образования на коже века в области правого глаза ребенка. Проведено хирургическое лечение, по результатам гистологического исследования — плоскоклеточный рак кожи. Вскоре после первого эпизода на коже лица начали появляться новые опухолевые образования. Клинический диагноз: «пигментная ксеродерма». В 2011–2013 гг. ребе-

**Рисунок.** Пациент Б., 8 лет, с пигментной ксеродермой  
**Figure.** Patient B., 8 years old, with xeroderma pigmentosum



**Примечание.** Визуализируются множественные злокачественные опухоли кожи лица, пигментные пятна — лентиго, телеангиэктазии, очаги гиперкератоза и атрофических изменений.  
Источник. Бelysheva Т.С., 2014.  
**Note.** Multiple malignant skin tumors on the face, pigment spots — lentigo, telangiectasia, hyperkeratosis foci, and atrophic changes are visualized.  
Source: Belysheva T.S., 2014.



нок находился под наблюдением по месту жительства, получал местное и системное лечение (циклофосфан, ретиноиды, местные антисептические и подсушивающие средства) — без эффекта. В июне 2013 г. проведена биопсия образования кожи лица слева. По результатам гистологического исследования — плоскоклеточный ороговевающий рак кожи. В период с 22.12.2013 по 03.03.2014 ребенку было проведено два курса близкофокусной рентгенотерапии в суммарной очаговой дозе 65 Гр. Подробное описание данного клинического случая представлено также в статье В.И. Альбановой [5]. В НИИ ДООГ пациент получил консультацию генетика, от молекулярно-генетического тестирования родители отказались. Даны рекомендации по местному лечению язв на коже лица и дальнейшему наблюдению по месту жительства. К настоящему моменту известно, что ребенок погиб в результате прогрессирования заболевания.

### ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА

При гистологическом исследовании образцов кожи у больных пигментной ксеродермой на ранних стадиях болезни выявляются гиперкератоз, истончение базального слоя эпидермиса с атрофией одних эпителиоцитов и увеличением других. В клетках базального слоя отмечается неравномерное накопление меланина, увеличивается число меланоцитов [18]. В дерме — незначительная лимфоцитарная инфильтрация. Выраженность гиперкератоза и пигментации усиливается в стадии гиперпигментации и атрофии кожи. По мере прогрессирования заболевания отмечается атрофия эпидермиса в одних участках и утолщение в других, нарушение стратификации кератиноцитов, гиперхроматизация ядер, появление элементов с признаками цитологической атипии — гистологическая картина напоминает актинический кератоз [26]. В дерме визуализируются дистрофические изменения, сходные с таковыми при актиническом дерматите, характеризующиеся базофилией коллагеновых волокон и солитарным эластозом. На поздних стадиях заболевания отмечаются гиперпластические изменения эпидермиса, признаки злокачественных новообразований кожи (базальноклеточный рак, меланома, плоскоклеточный рак) [18].

### ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Пигментную ксеродерму необходимо дифференцировать от других дисхроматозов — группы заболеваний, характеризующихся наличием гипо- и гиперпигментированных пятен на коже. Основными диагностическими признаками последних являются локализация поражения кожи при наследственном симметричном дисхроматозе, аутосомно-доминантный, в редких случаях аутосомно-рецессивный тип наследования заболевания, а также данные гистологического исследования биоптатов кожи [27]. Пигментную ксеродерму дифференцируют также с ретикулярной акропигментацией Китамура, для которой характерны локализация очагов на дорсальной поверхности конечностей, аутосомно-доминантный тип наследования и отсутствие участков гиперпигментации, типичных для пигментной ксеродермы [28]. Проводится дифференциальная диагностика с эфелидами — поражением кожи, возникающим на лице, с семейным характером наследования. При гистологическом исследовании биоптатов кожи обнаруживают отложения меланина в базальных слоях эпидермиса [29]. Кроме того, пигментную ксеродерму следует отличать от радиоиндуцированных поражений кожи, для которых, так же как и для пигментной ксеродермы, характерно возникновение злокачествен-

ных опухолей. Радиоиндуцированные поражения кожи не являются генетически опосредованными заболеваниями, соответственно, невозможна передача патологического гена потомкам. Также диагностическим признаком служит локализация радиодерматита — в области лучевого воздействия [30]. Еще одним заболеванием, клинически схожим с течением пигментной ксеродермы, является синдром Ротмунда–Томсона. Как и пигментная ксеродерма, это генетически опосредованное аутосомно-рецессивное заболевание. Дебют клинических проявлений синдрома происходит в течение первого года жизни с появления красно-коричневых пигментированных участков кожи, чередующихся с участками гипопигментации. Характерная для синдрома Ротмунда–Томсона локализация пигментированных участков кожи — лицо, шея, конечности. У многих пациентов отмечаются нарушение роста волос, умственная отсталость, раннее развитие катаракты [18, 27].

### ЛЕЧЕНИЕ

В отсутствие специфической таргетной терапии ведение пациентов с пигментной ксеродермой основывается на профилактике онкологических заболеваний и включает защиту кожи с использованием солнцезащитного крема, ношением максимально закрывающей одежды, очков, головных уборов, установку УФ-фильтров на окна в жилых помещениях.

Разработка потенциально эффективных методов лечения больных с пигментной ксеродермой проводится по следующим направлениям [31]:

- непосредственное воздействие на процесс репарации ДНК при помощи местных неспецифических ферментов (например, бактериальной T4 эндонуклеазы V); исследователи наносили эндонуклеазу в виде липосомальной эмульсии (liposome lotion) на поврежденные участки кожи, что снижало риск возникновения новых участков актинического кератоза и базальноклеточной карциномы (результаты рандомизированного исследования) в исследуемой группе [32];
- использование аминокликозидных антибиотиков (генетицин, гентамицин) для обеспечения считывания последовательности ДНК через преждевременный стоп-кодон, возникший в результате мутации; считывание через преждевременный стоп-кодон и получение функционально активного белка было показано в клинических исследованиях при миодистрофии Дюшена и муковисцидозе, также этот эффект был получен на фибробластах кожи пациентов с нонсенс-мутациями в гене *XPC* [33];
- пероральный прием ацетогексамида — экспериментально было доказано повышение устойчивости клеток к изменению в гене *XPA* к воздействию УФ-излучения: исследование проводилось путем испытания различных одобренных FDA соединений на клеточной линии фибробластов с индуцированными повреждениями гена *XPA*, концентрация ацетогексамида в среде для культивирования клеток составляла 160 мг/л [34, 35];
- пероральный прием антиоксидантов, таких как коэнзим Q<sub>10</sub>, для защиты клеток от окислительного стресса [36];
- пероральный прием изотретиноина (изотретиноин в организме превращается в третиноин (*транс*-ретиноевую кислоту), который способен оказывать цитостатическое действие, связываясь с RXR-ядерным рецептором и влияя на экспрессию генов) [37];
- применение фотодинамической терапии в комбинации с пероральным приемом ретиноидов [38];

- инъекции пегилированного интерферона альфа-2b в комбинации с топическим использованием митомицина C для лечения сквамозной неоплазии глазной поверхности (СНГП) у больных пигментной ксеродермой (механизм действия интерферона альфа-2b при СНГП неизвестен) [39];
- применение пембролизумаба (анти-PD-1 антитело) для лечения рака кожи и меланомы [40, 41].

Тем не менее, приходится констатировать, что возможности терапии больных с пигментной ксеродермой ограничены и представлены в настоящее время симптоматическим лечением, а также превентивными мерами, направленными на ограничение воздействия на ребенка УФ-излучения. В описанном нами клиническом случае первые симптомы заболевания проявились достаточно рано: светобоязнь — в 6 мес, гиперпигментация по типу веснушек — в возрасте 1,5 лет. Первая опухоль (плоскоклеточный рак) на веке правого глаза возникла в возрасте 4 лет. Тем не менее, никаких мер по защите ребенка от УФ-излучения принято не было. Дальнейшее прогрессирование заболевания привело к развитию множественных опухолей (плоскоклеточный рак) на лице как наиболее открытой для инсоляции области. Лечение опухолей с использованием лучевой терапии, химиотерапии (циклофосфан, ретиноиды) не принесло результата, были отмечены метастазы в прилежащие лимфоузлы. С учетом объема поражения, присоединившихся осложнений, ранее проведенной терапии лечебные возможности у больного Б. оказались исчерпаны.

### ПРОГНОЗ

Пигментная ксеродерма является тяжелым жизнеугрожающим заболеванием, для которого в настоящее время не существует эффективного лечения. Своевременно (в первые месяцы жизни) поставленный диагноз и соблюдение превентивных мер могут предотвратить быстрое развитие опухолей. Однако смертность при пигментной ксеродерме остается высокой — около 1/3 больных не доживают до возраста 15–20 лет [9, 12]. Основной причиной смертности являются злокачественные новообразования. Для злокачественных опухолей характерны быстрый рост и раннее образование метастазов. По сравнению с частотой в общей популяции вероятность возникновения рака кожи (базальноклеточного и плоскоклеточного) в возрасте до 20 лет у больных пигментной ксеродермой повышается в 10 000 раз, а частота развития меланомы — в 2000 раз [9, 42], при этом средний возраст развития опухолей составляет 8 лет [9, 12]. Помимо базальноклеточного и плоскоклеточного рака, меланомы, у больных с пигментной ксеродермой описаны случаи ангиосаркомы [43–45].

Основной профилактикой, направленной на снижение риска развития злокачественных опухолей кожи, являются защитные меры, обеспечивающие тотальную изоляцию пациента от ультрафиолета. В доме, где проживает больной ребенок, необходимо закрывать все окна в помещении не пропускающими ультрафиолет пленками. Для освещения можно использовать люминесцентные лампы только с определенными спектральными характеристиками, исключающими УФ-излучение, или светодиодные лампы. Желательно выходить на улицу в вечернее или ночное время, а днем тщательно закрывать все кожные поверхности одеждой из плотной ткани, носить головной убор, перчатки, на открытые участки наносить косметические средства с наибольшим фактором защиты от инсоляции — SPF (sun protection factor), надевать солнцезащитные очки с SPF

и с боковыми щитками. Обязательным является динамическое наблюдение у онколога-дерматолога с выполнением дерматоскопического исследования всех участков кожи, подвергавшихся солнечному воздействию, не реже 1 раза в 3 мес. При выявлении подозрительных новообразований кожи и слизистых выполнять цитологические и гистологические исследования. Для ранней диагностики поражения глаз рекомендуются регулярные осмотры офтальмологом, для выявления неврологических проблем — консультации невролога. Для детей школьного возраста рекомендуется домашнее обучение. В связи с замкнутым образом жизни и ограниченными возможностями общения со сверстниками ребенку крайне важна помощь детского психолога. В настоящее время ведется активная разработка патогенетических методов лечения.

Другой вид профилактики осуществляется путем медико-генетического консультирования, что особенно важно в изолятах, для предотвращения кровнородственных браков между гетерозиготами по патологическим вариантам в гене наследственного заболевания. Основной задачей таких консультаций является генетическое прогнозирование — определение вероятности рождения ребенка с пигментной ксеродермой в семье, в которой уже имеется один больной ребенок или есть больные среди близких родственников. К сожалению, чаще обращаются семьи, в которых уже родился больной ребенок, хотя с позиции профилактики важнее добранная консультация. Заболевание проявляется при гомозиготном состоянии мутантного гена. Гетерозиготы фенотипически здоровы, но в популяции являются носителями патологического гена (ХРА–ХРГ; ХРV). Ребенок, страдающий пигментной ксеродермой, рождается чаще всего в браке двух гетерозиготных родителей, которые являются фенотипически здоровыми. Одна часть фенотипически здоровых детей от таких родителей является гетерозиготными носителями заболевания, которое они будут передавать своему потомству. Редко может происходить сочетание гомозиготного носителя (больного человека) с гетерозиготным носителем, при котором 50% детей будут больны, а 50% окажутся гетерозиготными носителями. Таким образом, кровнородственные браки повышают рождаемость больных с пигментной ксеродермой из-за большой частоты появления гетерозигот [3, 42, 46].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пигментная ксеродерма представляет собой генетически детерминированное заболевание, при котором отсутствует или резко снижена активность ферментов, основная функция которых состоит в репарации повреждений в ДНК, возникающих под действием ультрафиолета. Неэффективность процессов репарации и накопление патологических изменений в последовательности ДНК в дальнейшем приводит к развитию злокачественных новообразований. При этом количество таких изменений, возникающих вследствие неэффективной репарации ДНК, возрастает прямо пропорционально активности ультрафиолетового излучения. Эффективного лечения этого заболевания на сегодняшний день не существует. Прогноз заболевания во многом зависит от сроков постановки диагноза и тщательности выполнения рекомендаций по защите ребенка от УФ-излучения. Все дети с подозрением на пигментную ксеродерму (светобоязнь, появление веснушек на открытых участках тела) должны в максимально ранние сроки проходить молекулярно-генетическое обследование для верификации диагноза. Пациентам с подтвержденным диагнозом необходимо

находиться под наблюдением дерматоонколога для своевременного выявления и лечения злокачественных новообразований.

### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

На момент планирования описания настоящего клинического случая стало известно, что пациент скончался от прогрессирования заболевания. Родители проживают в отдаленном селе в Кыргызстане, установить связь с ними не представляется возможным. По этой причине фотографии ребенка публикуются без получения информированного добровольного согласия от родителей в минимально информативном объеме.

### INFORMED CONSENT

We discovered (on the planning stage of the present article) that the patient had died due to disease progression. Patient's parents live in a remote village in Kyrgyzstan, it is not possible to contact them. Thus, child's photographs are published without informed voluntary consent from his parents with minimal amount of information.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках НИР «Оптимизация стратегии диагностики и лечения детей с опухолями кожи», государственное задание № 056-00112-21-00.

### FINANCING SOURCE

The study was carried out within the research work "Optimization of the diagnosis and treatment strategy for children with skin tumors", government contract № 056-00112-21-00.

### РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

### DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

### ORCID

**Т.С. Бельшева**

<https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>

**Т.В. Наседкина**

<https://orcid.org/0000-0002-2642-4202>

**И.С. Клецкая**

<https://orcid.org/0000-0002-8552-7682>

**А.С. Волкова**

<https://orcid.org/0000-0003-1709-0498>

**В.В. Семенова**

<https://orcid.org/0000-0002-9705-1001>

**Т.Т. Валиев**

<https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- DiGiovanna JJ, Kraemer KH. Shining a light on xeroderma pigmentosum. *J Invest Dermatol.* 2012;132(3 Pt 2):785–796. doi: 10.1038/jid.2011.426
- Nishigori C, Nakano E, Masaki T, et al. Characteristics of Xeroderma Pigmentosum in Japan: Lessons From Two Clinical Surveys and Measures for Patient Care. *Photochem Photobiol.* 2019;95(1):140–153. doi: 10.1111/php.13052
- Bhutto AM, Shaikh A, Nonaka S. Incidence of xeroderma pigmentosum in Larkana, Pakistan: a 7-year study. *Br J Dermatol.* 2005;152(3):545–551. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.06311.x
- Lehmann AR, McGibbon D, Stefanini M. Xeroderma pigmentosum. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6(1):1–6. doi: 10.1186/1750-1172-6-70
- Альбанова В.И. Множественные злокачественные опухоли у ребенка 8 лет с пигментной ксеродермой (описание случая) // Альманах клинической медицины. — 2014. — № 34. — С. 42–46. [Al'banova VI. Multiple malignant tumors in 8-years old boy with xeroderma pigmentosum: a case report. *Almanac of Clinical Medicine.* 2014;(34):42–46. (In Russ).]
- Телеуова Т.С., Таджиметова Н.О., Таджиметов М.М. Пигментная ксеродерма: наблюдение в динамике // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. — 2014. — № 1. — С. 70–73. [Teleuova TS, Tadjhimetova NO, Tadjhimetov MM. Xeroderma pigmentosum: observation of changes. *Herald of Almaty State Institute of Advanced Medical Education.* 2014;(1):70–73. (In Russ).]
- Гаджимурадов М.Н., Алиева М.Г., Мамашева Г.Д., Гаджимурадова К.М. Пигментная ксеродерма // Клиническая дерматология и венерология. — 2019. — Т. 18. — № 4. — С. 442–449. [Gadzhimuradov MN, Alieva MG, Mamasheva GD, Gadzhimuradova KM. Xeroderma pigmentosa. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya.* 2019;18(4):442–447. (In Russ).] doi: 10.17116/klinderma201918041442
- Cleaver JE. Defective repair replication of DNA in xeroderma pigmentosum. *Nature.* 1968;218:652–656. doi: 10.1038/218652A0
- Mareddy S, Reddy J, Babu S, Balan P. Xeroderma pigmentosum: man deprived of his right to light. *ScientificWorldJournal.* 2013;2013:534752. doi: 10.1155/2013/534752
- Feltes BC, Bonatto D. Overview of xeroderma pigmentosum proteins architecture, mutations and post-translational modifications. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2015;763:306–320. doi: 10.1016/j.mrrrev.2014.12.002
- Bradford PT, Goldstein AM, Tamura D, et al. Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: long term follow-up characterises the role of DNA repair. *J Med Genet.* 2011;48(3):168–176. doi: 10.1136/jmg.2010.083022
- Lehmann AR, Fassihi H. Molecular analysis directs the prognosis, management and treatment of patients with xeroderma pigmentosum. *DNA Repair (Amst).* 2020;93:102907. doi: 10.1016/j.dnarep.2020.102907
- Yang R, Kong Q, Duan Y, et al. Identification of a novel DDB2 mutation in a Chinese Han family with Xeroderma pigmentosum group E: a case report and literature review. *BMC Med Genet.* 2020;21(1):67. doi: 10.1186/s12881-020-00997-0
- Musich PR, Li Z, Zou Y. Xeroderma Pigmentosa Group A (XPA), Nucleotide Excision Repair and Regulation by ATR in Response to Ultraviolet Irradiation. *Adv Exp Med Biol.* 2017;996:41–54. doi: 10.1007/978-3-319-56017-5\_4
- Fassihi H, Sethi M, Fawcett H, et al. Deep phenotyping of 89 xeroderma pigmentosum patients reveals unexpected heterogeneity dependent on the precise molecular defect. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(9):E1236–E1245. doi: 10.1073/pnas.1519444113
- Kraemer KH, Patronas NJ, Schiffmann R, et al. Xeroderma pigmentosum, trichothiodystrophy and Cockayne syndrome: a complex genotype-phenotype relationship. *Neuroscience.* 2007;145(4):1388–1396. doi: 10.1016/j.neuroscience.2006.12.020
- Jaspers NG, Raams A, Silengo MC, et al. First reported patient with human ERCC1 deficiency has cerebro-oculo-facio-skeletal syndrome with a mild defect in nucleotide excision repair and severe developmental failure. *Am J Hum Genet.* 2007;80(3):457–466. doi: 10.1086/512486
- Zheng JF, Mo HY, Wang ZZ. Clinicopathological characteristics of xeroderma pigmentosum associated with keratoacanthoma: a case report and literature review. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7(10):3410–3414
- Abeti R, Zeitlberger A, Peelo C, et al. Xeroderma pigmentosum: overview of pharmacology and novel therapeutic strategies for neurological symptoms. *Br J Pharmacol.* 2019;176(22):4293–4301. doi: 10.1111/bph.14557
- Natale V, Raquer H. Xeroderma pigmentosum-Cockayne syndrome complex. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):65. doi: 10.1186/s13023-017-0616-2
- Metlo A, Rehan A, Akmal M, et al. Xeroderma Pigmentosum — Cockayne Syndrome Complex (XP-CS) — Another case. *J Pak Med Assoc.* 2018;68(10):1531–1534.
- Reid-Bayliss KS, Arron ST, Loeb LA, et al. Why Cockayne syndrome patients do not get cancer despite their DNA repair defi-



ciency. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(36):10151–10156. doi: 10.1073/pnas.1610020113

23. Olson MT, Puttgen KB, Westra WH. Angiosarcoma arising from the tongue of an 11-year-old girl with xeroderma pigmentosum. *Head Neck Pathol*. 2012;6(2):255–257. doi: 10.1007/s12105-011-0303-x

24. Marcon I, Collini P, Casanova M, et al. Cutaneous angiosarcoma in a patient with xeroderma pigmentosum. *Pediatr Hematol Oncol J*. 2004;21(1):23–26.

25. Arora R, Sharma A, Gupta R, Vijayaraghavan M. Cutaneous angiosarcoma in a patient with xeroderma pigmentosum. *Indian J Pathol Microbiol*. 2008;51(4):504–506. doi: 10.4103/0377-4929.43741

26. Montgomery H, Reuter MJ. Xeroderma pigmentosum: Report of a mild case with histopathologic studies. *Arch Dermatol Syphilol*. 26;2(1932):256–267. doi: 10.1001/ARCHDERM.1932.01450030253004

27. Urabe K, Hori Y. Dyschromatosis. *Semin Cutan Med Surg*. 1997;16(1):81–85. doi: 10.1016/s1085-5629(97)80039-9

28. Kono M, Akiyama M. Dyschromatosis symmetrica hereditaria and reticulate acropigmentation of Kitamura: an update. *J Dermatol Sci*. 2019;93(2):75–81. doi: 10.1016/j.jdermsci.2019.01.004

29. Praetorius C, Sturm RA, Steingrimsson E. Sun-induced freckling: ephelides and solar lentigines. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2014;27(3):339–350. doi: 10.1111/pcmr.12232

30. Singh M, Alavi A, Wong R, Akita S. Radiodermatitis: a review of our current understanding. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(3):277–292.

31. Weon JL, Glass DA 2nd. Novel therapeutic approaches to xeroderma pigmentosum. *Br J Dermatol*. 2019;181(2):249–255. doi: 10.1111/bjd.17253

32. Yarosh D, Klein J, O'Connor A, et al. Effect of topically applied T4 endonuclease V in liposomes on skin cancer in xeroderma pigmentosum: a randomised study. *Xeroderma Pigmentosum Study Group. Lancet*. 2001;357(9260):926–929. doi: 10.1016/s0140-6736(00)04214-8

33. Kuschal C, DiGiovanna JJ, Khan SG, et al. Repair of UV photolesions in xeroderma pigmentosum group C cells induced by translational readthrough of premature termination codons. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(48):19483–19488. doi: 10.1073/pnas.1312088110

34. Mazouzi A, Battistini F, Moser SC, et al. Repair of UV-Induced DNA Damage Independent of Nucleotide Excision Repair Is Masked by MUTHY. *Mol Cell*. 2017;68(4):797–807.e7. doi: 10.1016/j.molcel.2017.10.021

35. Galloway JA, McMahon RE, Culp HW, et al. Metabolism, blood levels and rate of excretion of acetohehexamide in human subjects. *Diabetes*. 1967;16(2):118–127. doi: 10.2337/diab.16.2.118

36. Hosseini M, Ezzedine K, Taieb A, Rezvani HR. Oxidative and energy metabolism as potential clues for clinical heterogeneity in nucleotide excision repair disorders. *J Invest Dermatol*. 2015;135(2):341–351. doi: 10.1038/jid.2014.365

37. Kraemer KH, DiGiovanna JJ, Peck GL. Chemoprevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum. *J Dermatol*. 1992;19(11):715–718. doi: 10.1111/j.1346-8138.1992.tb03766.x

38. Cai H, Yang QQ, Ma C, et al. Photodynamic therapy in the treatment of xeroderma pigmentosum: A case report. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2020;30:101761. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101761

39. Dirar QS, Musalem HM, Al-Hazaa SAF, et al. Effect of Pegylated Interferon and Mitomycin C on Ocular Surface Squamous Neoplasia in Xeroderma Pigmentosum: A Case Series. *Am J Case Rep*. 2020;21:e921301. doi: 10.12659/AJCR.921301

40. Hauschild A, Eichstaedt J, Mobus L, et al. Regression of melanoma metastases and multiple non-melanoma skin cancers in xeroderma pigmentosum by the PD1-antibody pembrolizumab. *Eur J Cancer*. 2017;77:84–87. doi: 10.1016/j.ejca.2017.02.026

41. Salomon G, Maza A, Boulinguez S, et al. Efficacy of anti-programmed cell death-1 immunotherapy for skin carcinomas and melanoma metastases in a patient with xeroderma pigmentosum. *Br J Dermatol*. 2018;178:1199–1203. doi: 10.1111/bjd.16270

42. Громов Г.Б. Рак кожи у детей (клиника, диагностика и лечение): дис. ... докт. мед. наук. — Душанбе; 1998. — 177 с. [Gromov GB. *Rak kozhi u detei (klinika, diagnostika i lechenie)*. [dissertation]. Dushanbe; 1998. 177 p. (In Russ).]

43. Kraemer KH, Lee MM, Scotto J. Xeroderma pigmentosum. Cutaneous, ocular, and neurologic abnormalities in 830 published cases. *Arch Dermatol*. 1987;123(2):241–250. doi: 10.1001/archderm.123.2.241

44. Grampurohit VU, Dinesh US, Rao R. Multiple cutaneous malignancies in a patient of xeroderma pigmentosum. *J Cancer Res Ther*. 2011;7(2):205–207. doi: 10.4103/0973-1482.82932

45. Mohanty P, Mohanty L, Devi BP. Multiple cutaneous malignancies in xeroderma pigmentosum. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2001;67(2):96–97.

46. Ben Rekaya M, Laroussi N, Messaoud O, et al. A founder large deletion mutation in Xeroderma pigmentosum-Variant form in Tunisia: implication for molecular diagnosis and therapy. *Biomed Res Int*. 2014;2014:256245. doi: 10.1155/2014/256245

## РОТАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

### Серия «Болезни детского возраста от А до Я»

**Авторы:** А.А. Баранов, М.К. Бехтерева, Н.И. Брико и др.  
М.: ПедиатрЪ, 2021. — 52 с.

Руководство для врачей посвящено проблеме ротавирусной инфекции, являющейся основной причиной гастроэнтеритов у детей в возрасте младше 5 лет. Отечественными экспертами представлены актуальные данные по эпидемиологии ротавирусной инфекции как в Российской Федерации, так и во всем мире, освещены вопросы этиологии и патогенеза. С позиций доказательной медицины рассматриваются методы лечения и профилактики. Подробно изложена организация проведения вакцинации против ротавирусной инфекции — единственного эффективного метода контроля уровня заболеваемости.

