

Врождённый буллёзный эпидермолиз в медицинской практике

В.В. Скворцов, Г.В. Ерёмкина, Е.В. Белякова, А.А. Еременко, Н.В. Ясько, Н.Д. Матвеев

Волгоградский ГМУ МЗ РФ

e-mail: vskvortsov1@ya.ru

Информация об авторах

1. Скворцов Всеволод Владимирович, доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, vskvortsov1@ya.ru
2. Ерёмкина Галина Владимировна, ассистент кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, ereminagalina700@gmail.com
3. Белякова Елена Владимировна, к.м.н, ассистент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, kursheva.elena.volg@rambler.ru
4. Еременко Андрей Андреевич, студент 5 курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, reak.froman@mail.ru
5. Ясько Наталья Владимировна, студентка 5 курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, reak.froman@mail.ru
6. Матвеев Никита Дмитриевич, студент 3 курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, nikita.mat.2012@mail.ru

Резюме

Врождённый буллёзный эпидермолиз включает различные формы заболевания, характеризующиеся постоянным образованием пузырей в результате структурной слабости, ломкости кожи и некоторых других тканей. На сегодняшний день существует ряд критериев диагностики, установления диагноза и лечения данной патологии. Статья повествует об основных опорных пунктах для врачей общей практики и дерматовенерологов, сталкивающихся с этим заболеванием.

Ключевые слова: врождённый буллёзный эпидермолиз, классификация, клиника, симптомы, диагностика, лечение.

Для цитирования: Скворцов В.В., Ерёмкина Г.В., Белякова Е.В., Еременко А.А., Ясько Н.В. Врождённый буллёзный эпидермолиз в медицинской практике. Медицинская сестра, 2021; 3 (23): 31–35. DOI: <https://doi.org/10.29296/25879979-2021-03-06>

Congenital epidermolysis bullosa in medical practice

V.V. Skvortsov, G.V. Eremina, E.V. Belyakova, A.A. Eremenko, N.V. Yasko

Volgograd state medical university, Russian Health Ministry

Information about the authors

1. Vsevolod V. Skvortsov, Dr. of Sciences (Medical), Associate Professor, Internal Medicine Department, Volgograd state medical university, Russian Health Ministry, vskvortsov1@ya.ru

2. Galina V. Eremina, Assistant of the Department of Skin and Venereal Diseases, Volgograd state medical university, Russian Health Ministry, ereminagalina700@gmail.com
3. Elena V. Belyakova, PhD in Medical Sciences, Assistant of the Internal Medicine Department, Volgograd state medical university, Russian Health Ministry, kursheva.elena.volg@rambler.ru
4. Andrey A. Eremenko, student, Volgograd state medical university, Russian Health Ministry, reak.froman@mail.ru
5. Yasko Natalya Vladimirovna, 5th year student, General Medicine Department, Volgograd state medical university, Russian Health Ministry
6. Nikita N. Matveev, 3rd year student, General Medicine Department, Volgograd state medical university, Russian Health Ministry

Abstract

Congenital bullous epidermolysis is a disease characterized by recurrent blistering as a result of structural weakness, fragility of the skin and some other tissues. Today, there are a number of criteria for the diagnosis, diagnosis and treatment of this pathology. The article tells about the main strongholds for general practitioners and dermatovenerologists who are faced with this disease.

Key words: congenital bullous epidermolysis, classification, clinic, symptoms, diagnosis, treatment.

For citation: Skvortsov V.V., Eremina G.V., Belyakova E.V., Eremenko A.A., Yasko N.V. Congenital epidermolysis bullosa in medical practice. The Nurse, 2021; 3 (23): 31–35. DOI: <https://doi.org/10.29296/25879979-2021-03-06>

Врождённый буллёзный эпидермолиз включает различные формы заболеваний, связанных со структурной слабостью, ломкостью кожи и некоторых других тканей, сопровождаемые постоянным образованием пузырей. Клинические проявления ВБЭ варьируют от локализованных пузырей на руках и стопах до генерализованных высыпаний по всему кожному покрову и слизистой полости рта, а также поражения многих внутренних органов. В основе ВБЭ заложены мутации гена, кодирующего несколько различных белков, каждый из которых связан с поддержанием структурной стабильности кератиноцитов или адгезией кератиноцитов к базальной мембране [1, 3, 5].

ВБЭ включает примерно 30 отдельных фенотипических и генотипических форм, сопровождаемых одной общей чертой: чувствительность к любым механическим воздействиям поверхностных тканей, особенно кожи, а также постоянное появление пузырей или эрозий в результате минимального растяжения кожи [2, 4].

Этиопатогенез

Развитие буллезного эпидермолиза обусловлено мутациями генов, кодирующих структурные белки структур кожи, обеспечивающих связь между эпидермисом и дермой. На данный момент выявлено более 1000 мутаций в 15 генах структурных белков кожи, вызывающих симптомы врожденного буллезного эпидермолиза. Белками-мишенями для развития заболевания являются кератины 5 и 14, десмоплакин, плакофилин-1, плектин, интегрин $\alpha\beta 4$, ламинин 332, коллагены VII и XVII типов, киндлин [10].

За счет мутаций в генах, кодирующих синтез структурных белков кожи, становится невозможным синтез необходимого структурно белка, происходит синтез функционально неполноценного белка, либо синтез белка с нарушениями структуры. Кератины 5 и 14В локализованы в кератиноцитах, интегрин $\alpha\beta 4$, ламинин 332, коллаген XVII типа находится внутри светлой пластинки базальной мембраны; коллаген VII типа – под темной пластинкой базальной мембраны, а киндлин – на разных уровнях эпидермиса. В патологический процесс может быть вовлечена любая эпителиальная ткань [10, 11].

Классификация

Основывается на слое кожи, в котором развиваются пузыри при ВБЭ. Различают:

Простой ВБЭ – пузыри локализуются внутри эпидермиса. Пограничный ВБЭ – пузыри возникают внутри светлой пластинки базальной мембраны. Дистрофический ВБЭ – пузыри локализованы под плотной пластинкой базальной мембраны. Синдром Киндлера – множественное поражение, которое одновременно возникает внутри светлой пластинки и под плотной пластинкой базальной мембраны [1, 5].

Клиническая картина

Основными клиническими проявлениями ВБЭ всех типов и подтипов являются повышенная чувствительность кожи к любым механическим воздействиям, появление пузырей или эрозий, постепенное возникновение милиумов (плотных милиарных кист салных желёз размером 1-2 мм), дистрофических изменений ногтей (с возможным исчезновением ногтевых пластинок), рубцов

(преимущественно атрофического характера). Не редко на сформированных рубцах возникают новые пузыри. Для ВБЭ также характерна склонность к формированию избыточной грануляционной ткани в области вокруг рта, подмышечных впадин, области затылка, пояснично-крестцового отдела, подвздошной области, проксимальных отделах ногтевого валика). Заболевание сопровождается очаговой или диффузной кератодермией ладоней и подошв, дисхромией кожи (сочетание вторичных депигментных и гиперпигментных пятен). Возможны неспецифичные изменения кожи: поредение или отсутствие волос, гипопигментные или цвета здоровой кожи папулы, обычно возникающие на нижней части туловища, нарушение потоотделения (гипо- и гипергидроз). Кожные проявления заболевания не всегда обнаруживаются в раннем детском возрасте. Так, например, дистрофия ногтевых пластинок, милиумы, избыточное образование грануляционной ткани формируется через несколько месяцев или лет после первых проявлений заболевания. Избыточное образование грануляционной ткани обнаруживается в 90% случаев заболевания, из-за чего может быть использовано в качестве диагностического признака.

Повышенную чувствительность кожи к механическим воздействиям выявляют при ее лёгком растяжении в различных направлениях. У пациентов с пограничным и рецессивным дистрофическим ВБЭ кожа более подвержена механическому повреждению, чем при простой форме ВБЭ. В большинстве случаев первоначально возникают пузыри, но возможно первичное формирование эрозий, что особенно характерно при поверхностных формах ВБЭ (надбазальные подтипы простого ВБЭ).

При генерализованных формах пограничного ВБЭ и рецессивном дистрофическом ВБЭ характерно непрерывное образование пузырей, вне зависимости от воздействия на кожу и температуры воздуха. При постоянном образовании пузырей и распространении на коже, увеличивается вероятность поражения других органов – вторичное поражение почек и сердца, повышается риск преждевременной смерти от осложнений [4, 7, 9].

Простой буллезный эпидермолиз

Простой буллезный эпидермолиз сопровождается образованием внутриэпидермальных пузырей, которые возникают при дезинтеграции и цитолизе кератиноцитов без признаков рубцевания, атрофии и образования милиумов. Тип наследования аутосомно-доминантный [5, 9, 10].

Эпидермолиз буллезный простой летний Вебера-Коккейна – abortивная локализованная

форма простого буллезного эпидермолиза. Сопровождается образованием пузырей в области кистей и стоп в летнее время года, особенно при выраженном ладонно-подошвенном гипергидрозе; реже поражения возникают в области спины, локтевых и коленных суставов, затылочной области. [10] Как правило, первые клинические признаки появляются в период полового созревания, однако возможно возникновение пузырей и эрозий на слизистой полости рта у ребёнка до 1 года при случайном осмотре полости рта. На месте легкой травматизации при неизменной коже появляются пузыри размером от 0,5 до 7 см и более с плотной крышкой и прозрачным содержимым. Симптом Никольского отрицательный, акантолитические клетки отсутствуют в содержимом пузыря. Через несколько дней пузыри вскрываются с образованием эрозий, покрывающихся корками и быстро эпителизируются без рубцовых изменений или атрофии. Пузыри появляются на протяжении всей жизни, с возрастом поражения локализуются в основном на конечностях, особенно на стопах и кистях (при плохо подобранной обуви и на участках тесного прилегания одежды); в постпубертатный период количество возникающих пузырей уменьшается. Изменения слизистых оболочек и ногтей минимальны, общее состояние не ухудшается. Возможна пренатальная диагностика этой формы заболевания по высокому содержанию в сыворотке крови беременной α -фетопротеина во II триместре. [5,9,10]

Генерализованные формы разделяются на 2 подгруппы:

1. герпетический врождённый буллезный эпидермолиз (Dowling-Meera) сопровождается сгруппированным расположением пузырей, преимущественно в области кистей и стоп. При данном заболевании существует значительный риск развития рака кожи;

2. негерпетический врождённый буллезный эпидермолиз (Кебнера) характеризуется отсутствием склонности к группированию пузырей, а кожа кистей и стоп не поражается; риск развития рака кожи минимален [5, 9].

Пограничный врождённый буллезный эпидермолиз

Ведущим признаком данной формы заболевания является нарушение эмали.

Пограничный врождённый буллезный эпидермолиз делится на 2 основных подтипа: Герлитца, не – Герлитца.

При данном заболевании при любой его форме пузыри появляются на любом участке кожи, занимая большие площади кожного покрова. Часто возникают осложнения: микростомия

(сужение ротового отверстия), анкилоглоссия (прирастание языка к нижней поверхности рта), анемия, сужение пищевода, поражения глаз, сужение и закупорка верхних дыхательных путей, задержка развития. Подтип Герлитца имеет более тяжелое течение и чаще приводит к смерти [2, 3, 8]

Дистрофический врождённый буллезный эпидермолиз

В зависимости от типа наследования делится на доминантный и рецессивный подтипы. При этом поражения кожи появляются у новорожденных.

Для доминантного подтипа характерны напряженные, плотные, пузыри с серозным или геморрагическим содержимым, которые распространяются на значительных участках кожного покрова, и возникают после незначительной травмы (чаще в области конечностей). При вскрытии на их месте остаются эрозивно-язвенные поверхности, медленно заживающие, после которых остаются участки мягкой или келоидоподобной рубцовой атрофии вначале розового, затем белого цвета. В области суставов на месте вскрывшихся пузырей формируются поражения в виде рубцовой ткани с множеством эпидермальных кист (милиумы).

Симптом эпидермальной отслойки положительный. Вовлеченные в патологический процесс ногти утолщены, дистрофичны. Слизистые оболочки поражаются редко. Волосы, зубы и общее развитие обычно не изменяются, однако часто отмечается ассоциация с ихтиозом, фолликулярным кератозом, гипертрихозом. Постоянное появление пузырей и эрозий в пищеводе приводят к сужению пищевода нарушению глотания. Нет задержки в развитии и анемии, низкий риск развития рака кожи и детская смертность.

Буллезный дистрофический рецессивный генерализованный эпидермолиз (буллезный дистрофический полидиспластический эпидермолиз) возникает при формировании пузырей в сосочковом слое дермы. Патологический процесс связан с увеличением уровня и активности фермента коллагеназы, разрушающей коллаген VII типа (коллагенолиз). В результате дерматоза происходит лизис коллагеновых фибрилл с фагоцитозом их макрофагами и разрушениями ниже lamina densa. Заболевание проявляется у новорожденных или в первые недели жизни. Пузыри возникают спонтанно на любом участке кожного покрова и слизистых оболочек, нередко с геморрагическим содержимым. При их вскрытии остаются эрозивно-язвенные поверхности.

Симптом эпидермальной отслойки положительный. На эрозивно-язвенных участках развиваются медленно заживающие вегетации, оставляются

уродствующие атрофические рубцы. Рубцовые изменения пищевода, глотки, слизистой оболочки рта могут приводить к затруднению приема пищи, облитерируют выводные протоки слюнных желез, ограничивают подвижность языка, вызывают лейкоплакию. Поражения глаз проявляются в виде эрозивно-язвенного кератита с последующим рубцеванием, за счет чего возможна потеря зрения, формируется рубцовый эктропион, облитерируются протоки слезных желез. Наблюдаются также акроцианоз, склеродермоподобные изменения кожи кистей, стоп. На фоне этого формируются гибельные контрактуры суставов, акроостеолит, происходит деформация кистей по типу «варежки» (срастание и деформация пальцев). Характерна также дистрофия ногтей, волос, зубов. Заболевание также проявляется нарушениями в других системах организма: эндокринной (гипофункция щитовидной железы, гипопифиза), нервной (эпилепсия, отставание умственного развития) систем. В раннем детском возрасте высока летальность от сепсиса, анемии, нарушения питания; в более старшем возрасте – от злокачественных новообразований кожи, пищевода, органов полости рта. Возможна пренатальная диагностика болезни по результатам биопсии кожи плода на 21-й неделе развития и выявления описанных ранее изменений.

Рецессивный дистрофический ВБЭ делится на 2 основных подтипа:

1. Halloréau-Siemens: высокая вероятность поражения других органов, кроме кожи.

2. по-Halloréau-Siemens: лёгкое течение, низкая вероятность поражения других органов, кроме кожи.

При любой форме рецессивного дистрофического ВБЭ высокий риск развития рака кожи [4, 9, 10].

Синдром Киндлера

При данной форме ВБЭ пузыри формируются к моменту рождения ребенка, располагаются на разных уровнях эпидермиса. Со временем развивается светочувствительность, своеобразные сочетания атрофии и пигментации, из-за чего кожа приобретает «пёстрый» вид (пойкилодермия). Характерны поражения ногтей и формирование атрофических рубцов, поражается желудочно-кишечный тракт (кишечник, желудок, пищевод) и мочеполовая система [2,5].

Диагностика

Диагностические мероприятия подразделяются на перинатальные и постнатальные. Существует два основных метода постнатальной диагностики ВБЭ: иммунофлюоресцентное генетическое картирование (IAM) и электронная микроскопия (ТЕМ). В качестве материала для

исследования используется биоптат неповрежденного и поврежденного участков кожи. При IAM определяют наличие специфических белков кожи, с использованием специальных моноклональных антител, которые избирательно связываются только с определенным белком кожи. Если данный белок отсутствует в биоптате, то моноклональные антитела остаются несвязанными, окрашивания специальным светящимся составом не происходит. При электронной микроскопии определяются конкретные компоненты кожи, отсутствие которых, способно вызвать развитие ВБЭ: кератиновые филаменты, полудесмосомы, якорные фибриллы и пр. Значительную роль играет анализ ДНК, проводимый с целью выявления генетической мутации и способа наследования, который используется только при наличии изменений, найденных при IAM и ТЕМ, так как анализу необходимо подвергнуть слишком много генов, которые могут быть повреждены. В перинатальной диагностике используется материал, полученный из околоплодных вод при сроке беременности более 17 недель. Поврежденный ген определяется путем анализа ДНК [3, 8].

Лечение

На сегодняшний день специфической терапии ВБЭ не существует. Основное внимание уделяется профилактике травмирования кожи, а целью лечения возникших повреждений кожи является эпителизация эрозивно-язвенных поражений, предотвращение развития вторичной инфекции и лечение сопутствующих заболеваний и осложнений.

С целью ускорения деления клеток кожи и заживления тканей назначают оксид цинка в зависимости от возраста ребенка. В комплексном лечении ВБЭ применяют фенитоин (дифенин)

С целью общеукрепляющего и иммунокорригирующего действия назначают: витамины группы В, С, Д, А, рутин, никотиновую кислоту, пантотенат кальция, нуклеинат натрия, метилурацил, вливания плазмы, гаммаглобулин, препараты железа.

В отношении назначения системных ГКС в литературе имеются противоречивые мнения - ряд авторов придерживается мнения, что при тяжелых формах ВБЭ назначение ГКС предупреждает развитие обострений, особенно при летальной разновидности болезни. Курс лечения начинают с назначения доз до 40–60 мг в сутки до улучшения, с последующим снижением дозировки вплоть до полной его отмены.

Параллельно используют анаболические стероиды, антибактериальные препараты широкого спектра действия, инфузионную терапию, в т.ч.

вливания альбумина и/или плазмы. При последующих обострениях тяжелых форм ВБЭ целесообразны короткие курсы ГКС 1–2 мг/кг внутрь с последующим постепенным снижением дозы вплоть до полной отмены препарата. Другие авторы считают, что использование системных ГКС препятствует образованию пузырей на коже и не способствует заживлению, усиливает формирование рубцов. [12]

Согласно данным DEBRA, в лечении ВБЭ рекомендуют использовать направления:

1. Протеиновая терапия – внутривенное введение коллагена 7 типа.

2. Генная терапия – вводится ген, кодирующий поврежденный белок, путем пересадки участка кожи с исправленным геном (трансген, введенный недостающий ген).

3. Клеточная терапия – вводится необходимое количество фибробласты здорового донора.

4. Комбинированная терапия – создают «гибридные» кожные трансплантаты (донорские фибробласты и кератиноциты пациента). Целесообразность терапии основана на меньшем риске реакции отторжения трансплантата.

5. Терапия с использованием стволовых клеток костного мозга – систематическое введение донорских стволовых клеток костного мозга реципиента или перепрограммирование собственных клеток кожи пациента с целью получения нового источника генетически исправленных стволовых клеток.

6. Лекарственная терапия

- «Нокаут и замена» siRNA (информационной РНК)
- препараты, которые предотвращают преждевременное завершение экспрессии генов (PTC124, или гентамицин), препятствуют преждевременному распознаванию стоп-сигнала механизмом синтеза белка, пролонгируя тем самым процесс трансляции, т.к. некоторые генетические дефекты при ВБЭ заставляют прекратить работу механизма синтеза белка в клетках кожи раньше, чем завершён синтез полноценного белка.
- симптоматическая терапия – анальгетики, антибиотики различного спектра действия, противоанемические препараты, препараты селена и карнитина, местное лечение [5, 6, 7].

Необходимо учитывать влияние высокой температуры и влажности окружающей среды на механические свойства кожи при уходе за больными (создание оптимального микроклимата), особенно при сезонных формах заболевания [4, 7, 9].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья не имеет спонсорской поддержки.

The authors declare no conflict of interest.

The article is not sponsored.

Литература

1. Дерматовенерология. Национальное руководство. Под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова, О.Л. Иванова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011, 1024 с.

2. Дерматовенерология. Под ред. А.А. Кубановой. М.: ДЭКС-ПРЕСС, 2010, 28 с.

3. Чеботарёв В.В., Байда А.П. Руководство для врачей общей практики (семейных врачей) по дерматовенерологии. Ставрополь: Седьмое небо, 2009, 328 с.

4. Кроучук Д.П., Манчини А. Дж. Детская дерматология: справочник. Пер. с англ. под ред. Н.Г. Короткого. М.: Практическая медицина, 2010, 608 с.

5. Буллезные дерматозы (вопросы клинико-морфологической диагностики и морфогенеза по данным электронной и атомносиловой микроскопии). Под ред. В.И. Прохоренкова, А.А. Гайдаша, Л.Н. Синицы. Красноярск: ИПЦ «КАСС», 2008, 188 с.

6. Грэхем-Браун Р. и др. Практическая дерматология. пер. с англ. под ред. Н.М. Шаровой. М.: МедПресс-информ, 2011, 360 с.

7. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний: пер. с англ. Под ред. А.Д. Касамбаса, Т.М. Лотти, М.: МедПресс-информ, 2008, 736 с.

8. Клиническая дерматовенерология: в 2-х т. / Под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова, М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.

9. Клинические рекомендации для врачей, оказывающих медико-санитарную помощь. Кожные болезни. - М.: Медицина Шико, 2008, 544 с.

10. Юсупова Л.А., Юнусова Е.И., Гараева З.Ш., Мавлютова Г.И., Морозова М.А. Современные особенности клиники, диагностики и терапии больных буллезным эпидермолизом, М.: Лечащий врач №1, 2018, с. 71-74.

11. Епишев Р.В. Нутритивная поддержка детей с врожденным буллезным эпидермолизом. – Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Москва, 2018, .17.

12. Сердюкова Е.А., Попов В.В. Лечение врожденного буллезного эпидермолиза у детей. Лекарственный вестник, № 4, 2016, с.44-46.

13. Тлиш М., Карташевская М. Аутодеструктивный дерматоз как актуальная междисциплинарная проблема. Врач, 2018; (4): 32-35 <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-04-05>

14. Потекаев Н., Трахтман П., Рассохина О., Шугинина Е., Иванова Л. Кожная токсичность химиотерапии и кожные проявления хронической реакции «трансплантат против хозяина». принципы немедикаментозной коррекции поражений кожи. Врач, 2017; (8): 8-14

15. Коростелев М., Коростелев А., Шихалева Н. Сравнительная характеристика методов фиксации кожных трансплантатов. Врач, 2016; (11): 84-87

16. Рассохина О., Шугинина Е., Трахтман П., Потекаев Н. Алгоритм дерматоскопического исследования сосудов ногтевого валика больных с кожными проявлениями хронической реакции трансплантат против хозяина для врачей общей практики. Врач, 2017; (7): 43-46

17. Шерина Т. Марьяновский А. Использование комплексных биорегуляционных препаратов в восстановительном лечении атопического дерматита. Врач, 2017; (12): 70-73