

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДИСТРОФИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ВРОЖДЕННОГО РЕЦЕССИВНОГО БУЛЛЕЗНОГО ЭПИДЕРМОЛИЗА

*доцент Левончук Е.А.¹, доцент Навроцкий А.Л.²
БелМАПО¹, БГМУ², г. Минск*

Понятие «наследственный буллезный эпидермолиз» включает множество заболеваний, характеризующихся рецидивирующим образованием пузырей в результате структурной слабости, ломкости кожи и некоторых других тканей. Клинические проявления широко варьируют, от локализованных пузырей на руках и стопах до генерализованных высыпаний по всему кожному покрову и слизистой ротовой полости, а также поражения многих внутренних органов. Известно, что каждый подтип буллезного эпидермолиза появляется за счет мутации гена, кодирующего несколько различных белков, каждый из которых связан с поддержанием структурной стабильности кератиноцитов или адгезией кератиноцитов к базальной мембране. Буллезный эпидермолиз лучше всего диагностируется и классифицируется путем получения общих данных, включающих детальную личную и семейную историю, а также результатов иммунофлюоресцентного антигенного картирования, данных электронной микроскопии, а в некоторых случаях анализа ДНК. Для оптимального подхода к проблеме лечения необходимо комплексное исследование, особое внимание уделяется защите восприимчивых тканей от травмирования, использованию усовершенствованного подхода к обработке и перевязке ран, защите кожных покровов от потенциально опасных факторов окружающей среды, а также ранним медицинским или хирургическим вмешательствам для устранения каких-либо возможных внекожных осложнений. Прогноз значительно варьирует и основывается как на подтипе буллезного эпидермолиза, а также зависит от общего состояния пациента. Достижения молекулярной генетики последних лет значительно расширили понимание патогенеза буллезного процесса при различных заболеваниях кожи. С другой стороны, полученные данные подтвердили правильность традиционной клинической и гистологической классификации буллезного эпидермолиза.

Врожденный буллезный эпидермолиз (наследственная пузырчатка) - это большая группа невоспалительных заболеваний кожи, характеризующаяся склонностью кожи и слизистых оболочек к развитию пузырей, преимущественно на местах незначительной механической травмы (трение, давление, прием твердой пищи) [1, 2, 3, 4]. Впервые данное заболевание описал Hutchinson в 1875 г. Hallopeau в 1896 г. выделил две формы заболевания: простую и дистрофическую. В настоящее время клинически выделяют три формы заболевания: простой буллезный эпидермолиз (аутосомно-доминантный), пограничный буллезный эпидермолиз (рецессивный) и дистрофический буллезный эпидермолиз (аутосомно-доминантный и рецессивный) [2, 5].

При простом буллезном эпидермолизе образуются пузыри на уровне кератиноцитов базального слоя, так как происходит лизис кератиноцитов в результате активации цитолитических ферментов под влиянием травмы. По этой причине данная форма и определяется как «эпидермолитическая». Установлена мутация генов, кодирующих экспрессию кератинов 5 (12 q 11-13) и 14 (17q 12-21).

При пограничных формах заболевания происходит образование пузырей в зоне светлой пластинки базальной мембраны в результате гипоплазии или отсутствия полудесмосом. Возможна мутация в одном из трех генов (LAMB 2, 1q51; LAMB 3, 1q32, LAMA 3, 18q 11, 2), кодирующих комплементы протеина крепящих фибрилл ламинина 5.

При дистрофических формах пузыри образуются между базальной мембраной и дермой из-за отсутствия или слабого развития фибрилл и, возможно, за счет лизиса основного вещества и волокон дермы. При данных формах определены мутации в гене коллагена VII типа (хромосома 3 q 21) [1, 2, 4, 6, 7].

Простой, или доброкачественный, буллезный эпидермолиз начинается с рождения или в первые дни жизни. Заболевание характеризуется появлением пузырей на местах механической травмы - локти, колени, кисти, стопы, поясница. Но высыпания могут появляться и на других участках кожи. Пузыри имеют различные размеры, прозрачное, редко - геморрагическое содержимое. Эрозии, образующиеся после вскрытия пузырей, быстро эпителизируются, не оставляя следов. Слизистые оболочки поражаются очень редко. В патологический процесс ногтевые пластинки обычно не вовлекаются. Некоторые дерматологи выделяют герпетиформный и летний (взрослый) типы простого буллезного эпидермолиза. При герпетиформном типе пузыри располагаются группами, могут наблюдаться дистрофия ногтей, ладонно-подошвенная кератодермия. Летний тип встречается у взрослых, пузыри появляются в летнее время, преимущественно на ногах. Наблюдаются кератодермия подошв и гипергидроз ладоней и подошв. Общее состояние больных не страдает.

Среди пограничной формы буллезного эпидермолиза летальный буллезный врожденный эпидермолиз Герлитца является наиболее тяжелой формой, характеризующейся врожденной склонностью к образованию пузырей. Пузыри с серозным или геморрагическим содержимым появляются в первые дни жизни. Образуются обширные эрозии, а иногда и более глубокие дефекты кожи. После заживления эрозий остаются атрофии или рубцы, гипо- или гиперпигментные пятна и милиарные кисты. При образовании пузырей на слизистых оболочках полости рта, глотки, гортани отмечаются болезненность, затруднение глотания, хриплый голос. Рубцовое заживление приводит к развитию микростомы, ограничению подвижности языка, стриктур и непроходимости пищевода. Симптом Никольского, как правило, положителен. Рецидивирование заболевания с образованием пузырей на коже кистей, стоп, в области коленных, локтевых, лучезапястных суставов приводит к формированию контрактур, сращению пальцев.

Ногтевые пластинки могут быть утолщены, истончены, подвергаться онихолизису или отторгаться. Отмечается кариес зубов, отставание в физическом развитии, анемия и др.

Заболевание возникает либо во время родов или в раннем детстве с пузырьных высыпаний, эрозии на дистальных частях конечностей. Характерно наличие папул и узлов фиолетового цвета, расположенных линейно в основном на голеньях, предплечьях, иногда на туловище. У взрослых очаги поражения представлены лихенифицированными бляшками.

Дистрофический буллезный эпидермолиз существует с рождения или начинается в детском возрасте, заболевание длится многие годы. Его тяжелые формы ведут к гибели пациентов в раннем детском возрасте. Дистрофические формы буллезного эпидермолиза обозначаются также как «дермолитические». Дистрофический буллезный эпидермолиз разделяют на две формы: доминантный и рецессивный. Доминантный дистрофический буллезный эпидермолиз проявляется в виде крупных эрозий с подногтевыми пузырями и частичной или полной утратой ногтей. Заживают эрозии медленно, оставляя рубцы, типичны милиумы. Рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз (тип Аллопо-Сименса) – самая тяжелая форма буллезного эпидермолиза. Генерализованное образование пузырей, эрозии и корки сопровождают детей с рождения. Вследствие хронических эрозий между пальцами кистей и стоп часто образуются псевдосиндактилии, атрофические рубцы, утрата ногтей, мутиляции, рубцовая алопеция, прогрессирующие периоральные контрактуры, фиксация языка. В области плохо заживающих кожных очагов уже к 20 годам могут развиваться спиналиома. Легкая ранимость кожи у этих пациентов сравнивается с нежным крылом бабочки, в связи с чем детей, больных данной патологией, называют «дети-бабочки». Именно поэтому бабочка стала эмблемой группы ассоциаций больных буллезным эпидермолизом, организованных во многих странах мира (DEBRA) [2, 4, 5].

Прогноз зависит от формы дерматоза. При простом буллезном эпидермолизе отмечается благоприятный исход, а при дистрофической и пограничной формам - неблагоприятный, вплоть до летального исхода. При дистрофической и пограничной формам больные погибают от различных заболеваний (септические процессы, пневмония, туберкулез, карцинома, нефрит, кахексия, амилоидоз и др.). На поверхности длительно существующих очагов может развиваться рак кожи.

Лечение врожденного буллезного эпидермолиза (наследственной пузырьчатки). Необходимо избегать травм, перегревания, так как они могут оказать провоцирующее действие. Назначают общеукрепляющее лечение (витамины, препараты железа, кальция, апилак, карнитина хлорид, анаболические гормоны, солкосерил и др.), рекомендуют богатое белками питание.

При дистрофическом варианте назначают высокие дозы глюкокортикостероидов внутрь в сочетании с антибиотиками и наружными антибактериальными средствами. Наружно применяют дезинфицирующие,

антибактериальные, кортикостероидные средства и др. В будущем вариантами терапии станут трансплантации костного мозга и стволовых клеток [2, 5, 7, 9].

Приводим клинический случай тяжелого течения буллезного эпидермолиза. Ребенок Н. 05.09.2007 г.р. родился в срок после кесарева сечения, имело место поражение кожи на руках и ногах с рождения. В течение всей жизни появлялись рецидивирующие пузыри на коже и слизистых оболочках, в частности, после механического травмирования. В период новорожденности развился тяжелый стафилококковый сепсис и ребенок длительно находился в отделении интенсивной терапии. Из сопутствующей патологии был выявлен дефект межжелудочковой перегородки и стеноз легочной артерии. В течение первого года жизни наблюдались рецидивирующие септиды в рамках основного заболевания, а также пневмонии, по поводу которых пациент неоднократно получал антибиотики. Первые попытки в 1 год начать ходить были прерваны в результате травмирования и присоединившейся инфекции с последующей реанимацией, после чего пациент больше не пытался научиться ходить. Семейный анамнез на буллезный эпидермолиз отрицательный.

Данные осмотра (в 4 года). Рост 96 см, вес 13,4 кг. Общее состояние удовлетворительное. Нервно-психическое развитие соответствует возрасту. На коже имеются обширные поражения в виде больших эрозий в зоне плечевого пояса, а также на ногах. Раны не инфицированы, имеют тенденцию к заживлению. Наблюдается лишь несколько больших пузырей с геморрагическим содержимым. Также имеется выраженный ксероз кожи. Помимо этого, имеются многочисленные рубцы и ретенционные кисты по всему кожному покрову. Ногти на ногах и руках отсутствуют. Хватательная способность рук сохранена, но имеется частичное сращение пальцев. Стопы деформированы с постоянным положением пронации в области голеностопного сустава (Рис.). В ротовой полости имеются только отдельные корни зубов с массивным кариозным поражением. Также наблюдаются многочисленные эрозии в зоне щек и языка, рубцы и сращения. Пациент не ходит, подвижность всех суставов существенно ограничена, размер скелета меньше нормы.





Рис. Ребенок Н. Врожденный дистрофический рецессивный буллезный эпидермолиз

Данные лабораторного обследования: тромбоциты 744 г/л, эритроциты 4,89 т/л, гемоглобин 12,3 г/дл, гематокрит 38%, лейкоциты 25,9 г/л, палочкоядерные 7%, сегментоядерные 57%, эозинофильные 2%, моноциты 4%, лимфоциты 30%. Общий белок 87 г/л, альбумин 2710 мг/дл, IgA 288 мг/дл, IgG 2970 мг/дл, IgM 114 мг/дл, креатинин 0,46 мг/дл, мочевина 16 мг/дл, железо 19 мкг/дл.

Ребенок с 29.11.2011 г. по 02.12.2011 г. находился на частичном стационарном лечении и обследовании в центре буллезного эпидермолиза в университетской клинике г.Фрайбург, Германия. Диагноз: тяжелый общий, рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз. Установлено: хронические раны в области плеч и шеи. Дефекты зубной эмали. Мышечная дистрофия и атрофия. Деформации стоп. Дефицит железа легкой степени. Фимоз. Паховая грыжа слева. Нарушение перистальтики. Признаки рецидивирующих септидов.

В клинике было выполнено иммунофлуоресцентное картирование, которое выявило очень сильное снижение окрашивания коллагена VII в верхней части пузыря. Заключение: данные иммунофлуоресцентного картирования свидетельствуют о тяжелом рецессивном дистрофическом буллезном эпидермолизе (ранее Аллопо-Сименс).

Там же ребенку была произведена циркумцизия. При повторном посещении клиники выполнена реконструктивная операция на верхних конечностях и санация полости рта (множественный кариес) с проведением общего наркоза по специальной методике.

Рекомендации немецкой клиники во Фрайбурге по ведению пациента: защищать кожу регулярными перевязками (1 раз в 2-3 дня), ванны с увлажняющими средствами (масло Октенисан, Олбад), смазывать всю кожу под повязки увлажняющими средствами (крем Оптидерм), на раны – дезинфицирующие средства (мазь Октенисепт, Пронтосан). Топические кортикостероиды применяются только при наличии воспаления не больше недели. Для перевязок рекомендуется Урготюль или другие легко снимаемые бинты, нанося поверх судокрем с бепантеном.

Кроме наружных средств, к базисной терапии относят постоянное и длительное применение обезболивающих средств, особенно перед принятием ванны и перед перевязкой.

Тщательное и активное лечение пациента и ежедневный уход за его кожей осуществляли мама и бабушка ребенка. Но, несмотря на все усилия в возрасте 6 лет ребенок умер от острой почечной недостаточности вследствие амилоидоза почек и дерматологического сепсиса.

Таким образом, врожденный буллезный эпидермолиз – это полиморфная группа заболеваний, которая имеет общий признак – образование пузырей при механическом травмировании кожи. Тяжесть клинической картины определяется глубиной залегания пузырей и обусловлена различными генетическими мутациями. В настоящее время не существует эффективных методов терапии этих заболеваний. При всех формах рекомендуется уменьшение механического травмирования, уход за кожей, профилактика и лечение осложнений. Приведенный клинический случай крайне тяжелой формы дистрофического рецессивного буллезного эпидермолиза является подтверждением актуальности затронутой проблемы. Врачам необходимо помнить о клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и особенностях ухода и терапии пациентов с этим тяжелым заболеванием.

Литература

1. Гришко Т.Н. Эпидермолиз буллезный врожденный (ЭБВ) / Т.Н.Гришко, Н.А.Галкин, И.М.Корсунская и др. // Вестник последипломного медицинского образования.- 2001.- №2.- С.54-56.
2. Хёгер Петер Г. Детская дерматология / Перевод с немецкого под ред. А.А.Кубановой, А.Н.Львова.-М.: БИНОМ.- 2013.- 648с.
3. Guschi M, Yamamoto Y, Mine Y et al. Neonatal pemphigus vulgaris. J Dermatol 2008; 35: 529-35.
4. Laimer M, Bauer JM, Lanschutzer CM et al. Epidermolysis bullosa hereditaria. Akt Dermatol 2010; 36: 43-59.
5. Альбанова В.И. Буллезный эпидермолиз: первый год жизни/ В.И.Альбанова // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2010.-Т.55, №3.-С.110-117.

6. Альбанова В.И. Медицинские клеточные технологии в терапии больных рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом. Метод внутрикожного введения фибробластов/ В.И.Альбанова, А.Э.Карамова, В.В.Чикин, А.А. Минеева // Вестник дерматол.-2015.-№3.- С.46-53.
7. Махнева Н.В. К вопросу диагностики и лечения врожденного буллезного эпидермолиза / Н.В.Махнева// Успехи современного естествознания.- 2011.- №12.- С.41-43.
8. Burch JM, Fassihi H, Jones CA et al. Kindler syndrome: a nev mutation and new diagnostic possibilities. Arch Dermatol 2006; 142: 620-4.
9. Бенова Н.В. Помощь детям с буллезным эпидермолизом: паллиативные пути решения проблемы/ Н.В.Бенова, К.И.Григорьев, К.В.Коваленок// Медицинская сестра.-2013.- №8.- С.36-44.

Левончук Елена Алексеевна
220086 г.Минск,
ул.Славинского, 7-1-59
тел. +375296691154
e-mail: levonchuk@tut.by

Навроцкий Александр Людгерович
220030, Минск,
Ул.Красноармейская, 8-21
тел. +375293840085
e-mail: dr-ludger@mail.ru