

Рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз: клиническое наблюдение

Р.В. Епишев, В.В. Чикин, В.А. Волнухин, И.А. Каппушева, М.М. Трухачев

ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России
107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

Представлено наблюдение редкого наследственного заболевания — рецессивного дистрофического буллезного эпидермолиза у 19-летнего больного. Проведенное лечение с использованием антибактериальных, антисептических, антианемических и ранозаживляющих препаратов, неадгезивных перевязочных средств, низкоинтенсивного лазерного света позволило добиться значительного улучшения состояния пациента.

Ключевые слова: **рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз, иммунофлюоресцентный анализ, лазеротерапия.**

Контактная информация: epishev@cnikvi.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2013; (6): 94—99.

Recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a case study

R.V. Epishev, V.V. Chikin, V.A. Volnuhin, I.A. Kappusheva, M.M. Trukhachev

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russia

The article presents a description of an inherited disease, recessive dystrophic epidermolysis bullosa, in a patient aged 19. The treatment with antibacterial, antiseptic, antianemic and wound-healing drugs, non-adhesive surgical dressings and low-intensive laser light substantially improved the patient's condition.

Key words: **recessive dystrophic epidermolysis bullosa, fluorescence immunoassay, laser therapy.**

Corresponding author: epishev@cnikvi.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2013; 6: 94—99.

■ Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) — большая группа редких наследственных заболеваний, обусловленных мутациями в генах, ответственных за синтез структурных белков кожи. С развитием ВБЭ ассоциировано более 1500 мутаций в 17 генах, кодирующих структурные белки кожи [1]. В результате мутаций генов происходит прекращение или уменьшение синтеза их продуктов-белков либо синтезируемые белки оказываются функционально или структурно неполноценными.

Клинически эти генетические нарушения проявляются образованием на коже и слизистых оболочках пузырей или эрозий, которые возникают вследствие механического воздействия.

ВБЭ разделяют на четыре основные группы, характеризующиеся генетической неоднородностью по типу наследования: простой, переходный (пограничный), дистрофический буллезный эпидермолиз и Киндлер-синдром [2]. Простой буллезный эпидермолиз наследуется по аутосомно-доминантному типу, пограничный и Киндлер-синдром — по аутосомно-рецессивному типу. Заболевания из группы дистрофического буллезного эпидермолиза наследуются как по аутосомно-доминантному, так и по аутосомно-рецессивному типу [3].

Одним из наиболее тяжелых вариантов ВБЭ является рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз (РДБЭ). Согласно рекомендациям Третьего международного согласительного совещания по диагностике и классификации буллезного эпидермолиза (2008), различают следующие основные подгруппы РДБЭ: острая генерализованная форма (известная ранее как Аллопо — Сименса), другие генерализованные формы (известные ранее как не Аллопо — Сименса), подразделяющиеся, в свою очередь, на инверсную, претибиальную, пруригинозную, центростремительную формы и буллезный дермолиз новорожденных [2].

Тяжесть течения и неблагоприятный прогноз РДБЭ связаны с тем, что у таких больных на месте появления пузырей формируются стойкие эрозивно-язвенные дефекты кожи и слизистых, сопровождающиеся болью и зудом, с последующим образованием рубцов. Рубцевание очагов поражения на конечностях приводит к формированию контрактур и псевдосиндактилий, а образование рубцов в пищеводе — к его стриктурам. Вследствие поражения желудочно-кишечного тракта нарушается поступление питательных веществ с пищей, а длительное существование на коже обширных эрозий с мокнущей поверхностью приводит к потере жидкости и белка. В связи с этим у больных отмечается значительная задержка роста, развивается анемия. Кроме того, при РДБЭ могут наблюдаться такие тяжелые осложнения, как поражение роговицы, хроническая почечная недостаточность, дилатационная кардиомиопатия, анги-

логлоссия, микростомия. Больные РДБЭ находятся в группе риска развития плоскоклеточного рака кожи, который у этих пациентов отличается высокой инвазивностью [4].

Диагностика РДБЭ, как и других форм ВБЭ, основана на определении уровня, на котором происходит образование пузыря, и идентификации дефицитного белка. Для этого используют метод трансмиссионной электронной микроскопии и метод иммунофлюоресцентного антигенного картирования. Трансмиссионная электронная микроскопия позволяет точно установить локализацию пузыря, т. е. определить структуры кожи, являющиеся его крышкой и дном, а также уточнить другие ультраструктурные особенности, которые могут характеризовать заболевание. Иммунофлюоресцентное исследование кожи позволяет выявить дефицитный белок.

Лечение больных ВБЭ до настоящего времени остается паллиативным и направленным на уход за эрозивно-язвенными поражениями кожи и на раннее распознавание и лечение осложнений [4, 5].

Приводим собственное наблюдение из клинической практики.

Больной 19 лет, находился на лечении в стационаре ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России в июне — июле 2013 г. Семейный анамнез не отягощен. Никто из ближайших родственников не страдал буллезными дерматозами.

Со слов родителей, пациент болен с рождения, когда впервые на нижних конечностях были обнаружены пузыри и эрозии. В младенческом возрасте при выполнении активных движений появлялись пузыри на видимо неизменной коже нижних конечностей, в связи с чем на основании клинической картины заболевания был установлен диагноз «буллезный эпидермолиз». Поражение кожи в течение жизни непрерывно прогрессировало, занимало все большую площадь кожного покрова. К возрасту 8 лет буллезные и эрозивные высыпания локализовались на коже живота, спины, верхних и нижних конечностей. На месте эрозий формировалась рубцовая ткань. В этом же возрасте развились контрактуры и псевдосиндактилии пальцев стоп и кистей.

В дальнейшем периодически отмечались обострения заболевания в виде образования новых пузырей с гнойным содержимым и эрозий, сопровождавшихся повышением температуры тела до 40 °С. По поводу обострений пациенту по месту жительства проводились курсы терапии антибиотиками, иммуноглобулином, антигистаминными препаратами, наружными средствами (глюкокортикостероидные препараты, средства, стимулирующие регенерацию кожи, анилиновые красители, кремы и мази, содержащие антибиотики). Эффект от лечения был незначительным. В последние годы пациент применяет повязки из крупноячеистого нетканого материала, пропитанного без-

водной мазевой массой, и перевязочного материала, содержащего силикон; при смене повязок на очаги поражения наносит цинксодержащие кремы и пасты. В результате проведения такой обработки больной отмечает уменьшение гнойного отделяемого из очагов поражения и образования рубцовой ткани. В 2010 г. при лечении в хирургическом стационаре пациенту проводилась наружная терапия биопластическим материалом гиаматрикс с хорошим эффектом: была отмечена быстрая эпителизация эрозий, однако этот эффект был кратковременным.

В ноябре 2012 г. больной консультирован в Центре буллезного эпидермолиза Университетской клиники г. Фрайбурга (Германия), где он был обследован с целью верификации диагноза. Гистологическое исследование биоптата кожи, полученного из эрозии на спине, не выявило признаков плоскоклеточного рака. При рентгеноконтрастном исследовании пищевода выявлен стеноз пищевода II степени в области верхнего физиологического сужения пищевода. При исследовании биоптата кожи методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием антител к ряду белков кожи (десмоплакину, плакофилину-1, цитокератину-5, цитокератину-14, плектину, интегрину- α_6 , интегрину- β_4 , коллагену XVII типа/BP 180, ламинину-332, коллагену IV типа, коллагену VII типа, киндлину-1) в покрывке пузыря обнаружено уменьшение экспрессии коллагена VII типа. На основании полученных данных установлен диагноз: рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз, другие генерализованные формы. Заключение: острая генерализованная форма маловероятна в связи с наличием отчетливого остаточного свечения в биоптате кожи коллагена VII типа.

Для уточнения подгруппы рецессивного буллезного эпидермолиза пациенту было рекомендовано провести молекулярно-генетический анализ мутаций гена COL7A1, однако от обследования больной отказался. В марте 2013 г. в этом же центре в связи с кариозным поражением зубной ткани пациенту была выполнена экстракция 8 зубов.

Настоящее обострение заболевания развилось в мае 2013 г. и характеризовалось фебрильной лихорадкой, отеком нижних конечностей и образованием на их поверхности пузырей с серозным и гнойным содержимым. В связи с развившимся обострением пациент был госпитализирован в хирургическое отделение Центральной клинической больницы Свяителя Алексия (г. Москва), где больному проводилась терапия, включавшая гипосенсибилизирующие, антигистаминные, антибактериальные, противогрибковые и наружные средства. На фоне лечения нормализовалась температура тела, однако высыпания на коже сохранялись. В связи с этим пациенту была рекомендована госпитализация в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России.

При поступлении в клинику ГНЦДК пациент предъявлял жалобы на высыпания на коже туловища, верхних и нижних конечностей, сопровождавшиеся интенсивным зудом и болью, усиливающейся при движениях, затруднение глотания, запоры. На момент госпитализации рост больного составлял 166 см, масса — 37,8 кг.

При осмотре кожный процесс имел распространенный характер, занимал около 75% поверхности тела. Высыпания локализовались на коже туловища, верхних и нижних конечностей; волосистая часть головы и лицо были свободны от высыпаний. На коже верхних конечностей, преимущественно в области плечевого пояса, подмышечных впадин, проекции ключиц, а также на локтевых и лучезапястных суставах имелись множественные эрозии ярко-красного цвета неправильных очертаний. На поверхности эрозий располагались множественные слоистые корки грязно-желтого цвета, при надавливании на которые отмечалось гнойное отделяемое. На коже туловища, плечевого пояса, ягодиц, паховых областей, бедер, коленных суставов наблюдались обширные очаги эритемы, а также многочисленные, различных размеров эрозивные дефекты ярко-красного цвета неправильной формы. В некоторых очагах поражения отмечалось обильное мокнутие, геморрагическое отделяемое, в отдельных эрозиях формировалась грануляционная ткань. На коже живота, поясничной области, бедер, коленных суставов имелись немногочисленные пузыри неправильной формы с плотной покрывкой, при вскрытии которых выделялось серозное отделяемое (рис. 1, а). По периферии очагов поражения отмечались участки атрофии кожи, а также рубцы и милиумы.

На коже ладоней и подошв имелись очаги эритемы красного цвета, на фоне которых наблюдались участки атрофии кожи, крупнопластинчатого шелушения, а также множественные корочки желтоватого цвета. Отмечались выраженные контрактуры суставов кистей: пальцы на правой кисти приведены к ладони, объем движений в них минимальный; пальцы на левой кисти изменены, движения в них сохранены (рис. 1, б).

При удалении перевязочного материала на поверхности большинства эрозий имелось отделяемое желтоватого цвета сливообразной консистенции (рис. 1, в). В очагах поражения, локализованных на передней поверхности коленных суставов, наблюдались рубцы и множественные милиумы (рис. 1, г). В области голеностопных суставов, а также тыльной поверхности стоп отмечались пузыри с серозно-геморрагическим содержимым, мелкие эрозии красного цвета, неправильной формы, с четкими границами и множественными буровато-желтыми слоистыми корками на их поверхности. По периферии очагов имелись участки атрофии кожи и рубцы (рис. 1, д).

На стопах наблюдались контрактуры, а также псевдосиндактилии I и II пальцев левой стопы, I, II и III паль-



а



г



б



д



в



е

РДБЭ у 19-летнего пациента.
 Рис. 1. а — пузыри и эрозии на коже шеи и туловища; б — контрактуры в суставах кистей, псевдосиндактилии, отсутствие ногтевых пластин; в — обильное гнойное отделяемое в очаге поражения на правом бедре; г — наличие рубцов и милиумов на коже левого коленного сустава; д — пузыри с серозно-геморрагическим содержимым и эрозивно-язвенные дефекты в области левого голеностопного сустава; е — контрактуры суставов левой стопы, псевдосиндактилии, вывих V пальца, отсутствие ногтевых пластин

цев правой стопы, а также вывих V пальца левой стопы (рис. 1, е). Ногтевые пластины на пальцах кистей и стоп отсутствовали.

При осмотре полости рта отмечалось ограничение подвижности языка, а также отсутствие 8 зубов. У больного был затруднен прием пищи в связи с наличием микростомии и стриктурами пищевода.

Общий анализ крови: гемоглобин 11,2 г/дл, эритроциты $5,08 \cdot 10^{12}/л$, тромбоциты $583 \cdot 10^9/л$, тромбоцит — 0,462%, средний объем эритроцита (MсV) — 70 мкм³, среднее содержание гемоглобина в 1 эритроците (MсН) — 22,1 пг, ширина распространения эритроцитов по объему (RDW-CV) — 16%, ширина распространения тромбоцитов по объему (PDW) — 9,8%, остальные показатели в пределах нормы. Биохимический анализ крови: уровень мочевины снижен до 1,8 ммоль/л, остальные показатели в пределах нормы. Показатели общего анализа мочи — без патологических отклонений.

С учетом клинико-anamnestических данных, результатов обследования в Центре буллезного эпидермолиза больному установлен диагноз: рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз, подгруппа — другие генерализованные формы. Сопутствующие заболевания: железодефицитная анемия I степени, гипохромная; стеноз пищевода II степени.

За время пребывания в стационаре пациент получал внутрь антибиотики, антигистаминные, противозудные и антианемические препараты. Кроме того, проводились перевязки с частотой 3 раза в неделю с использованием неадгезивных перевязочных материалов из силикона и атравматичных крупноячеистых повязок, пропитанных безводной мазевой массой.

Перед наложением повязок осуществлялась тщательная осторожная обработка эрозивных поверхностей с использованием антисептических препаратов, анилиновых красителей, аэрозолей, мазей и кремов, содержащих антибиотики и глюкокортикостероиды, средств, стимулирующих регенерацию тканей, азуленового крема, крема Унны, цинковой пасты.

С целью стимуляции эпителизации эрозий в комплексное лечение больного нами была включена низкоинтенсивная лазерная терапия. Основанием для ее назначения послужила известная способность низкоинтенсивного лазерного излучения оказывать трофическое и регенераторное действие на ткани, а также имеющееся в литературе сообщение зарубежных коллег об успешном применении при дистрофическом буллезном эпидермолизе низкоинтенсивной лазерной терапии [6]. Процедуры лазерной терапии проводили с использованием диодного лазерного аппарата «Стандарт» (ООО ВПП «ЖИВА», Россия), генерирующего излучение красного диапазона с длиной волны 0,65 мкм. Облучению подвергали эрозивно-язвенные дефекты, локализовавшиеся на спине и бедрах. Воздействия лазером осуществляли расфокусированным лучом, по дистанционной стабильной методике, в непрерывном режиме, с выходной мощностью излучения 20 мВт, экспозицией 5 мин. на 1 поле. Сеансы лазерной терапии проводили с частотой 3 раза в неделю, за 1 процедуру облучали не более 5 полей при общей продолжительности воздействий 25 мин. Всего на курс пациент получил 11 процедур лазерной терапии.

В результате проведенного комплексного лечения на коже туловища и нижних конечностей наблюдалось



Рис. 2. Динамика состояния очагов поражения в процессе лечения: а — до лечения; б — после первой недели лечения; в — в конце курса лечения

значительное уменьшение площади эрозий (рис. 2), сопровождавшееся уменьшением боли и зуда в очагах поражения. Больной выписан из стационара со значительным улучшением с рекомендациями продолжить применение неадгезивных атравматичных регенерирующих перевязочных материалов и наружной терапии под контролем дерматовенеролога по месту жительства.

Описанный случай представляет значительный клинический интерес в связи с редкостью и тяжестью течения заболевания. Лечение таких больных представляет большие трудности. В нашем наблюдении основой терапии пациента являлось использование неадгезивных атравматичных перевязоч-

ных материалов, которые способны впитывать в себя экссудат и не вызывать отслойки эпидермиса при их удалении. Наличие у больного обширных эрозий явилось основанием для включения в лечение низкоинтенсивной лазерной терапии, оказывающей стимулирующее действие на регенерацию тканей. Выявленные у пациента характерные для РДБЭ осложнения — инфицирование очагов поражения кожи и анемия — потребовали назначения антибиотиков и антианемических средств. Проведенное нами комплексное лечение привело к значительному улучшению кожного процесса, уменьшению боли и зуда в пораженных участках, улучшению самочувствия пациента. ■

Литература

1. Has C., Kiritsi D. Molecular therapies for epidermolysis bullosa. *G Ital Dermatol Venereol* 2013; 148 (1): 65—72.
2. Fine J.D., Eady R.A., Bauer E.A. et al. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58 (6): 931—950.
3. Fine J.D. Inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 28 (5): 12.
4. Fine J.D. Inherited epidermolysis bullosa: past, present and future. *Ann NY Acad Sci* 2010; 1194: 213—222.
5. Pope E., Lara-Corrales I., Mellerio J. et al. A consensus approach to wound care in epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67 (5): 904—917.
6. Minicucci E.M., Barraviera S.R., Miot H., Almeida-Lopes L. Low-level laser therapy for the treatment of epidermolysis bullosa: a case report. *J Cosmet Laser Ther* 2010; 12 (4): 203—205.

об авторах: ▶

Р.В. Епишев — младший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

В.В. Чикин — к.м.н., старший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

В.А. Волнухин — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

И.А. Каппушева — к.м.н., врач-дерматовенеролог отделения клинической дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

М.М. Трухачев — врач-дерматовенеролог отделения клинической дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва