

ОСОБЕННОСТИ СОВРЕМЕННОГО ТЕЧЕНИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИИ БУЛЛЕЗНОГО ЭПИДЕРМОЛИЗА В КРАСНОДАРСКОМ КРАЕ

А.А. КУБАНОВА, Н.Н. МУРАШКИН

Peculiarities of up-to-day running and epidemiology of the epidermolysis bullosa in the Krasnodar Territory

A.A. KUBANOVA, N.N. MURASHKIN

Об авторах:

А.А. Кубанова — главный внештатный дерматовенеролог и косметолог Минздравсоцразвития РФ, директор ФГУ «ГНЦДК Минздравсоцразвития России», президент Российского общества дерматологов и венерологов, академик РАМН, д.м.н., профессор

Н.Н. Мурашкин — зав. детским стационарным отделением ГУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Департамента здравоохранения Краснодарского края, к.м.н.

Проведен анализ заболеваемости и особенностей клинической картины буллезного эпидермолиза у детей в условиях Краснодарского края. Авторы делают вывод о росте заболеваемости детей различными видами буллезного эпидермолиза, проводят анализ современных особенностей клинического полиморфизма.

Ключевые слова: дети, буллезный эпидермолиз.

Analysis of the incidence and clinical peculiarities of the bullous epidermolysis in children at Krasnodar Territory circumstances is represented. The authors conclude that there is a growth of the incidence of the various forms of bullous epidermolysis in pediatric patients. They describe the results of analysis concerning the present clinical polymorphism of the disease.

Key words: children, epidermolysis bullosa.

Одним из наиболее тяжелых и часто встречаемых генетических заболеваний кожи детского возраста с неблагоприятным прогнозом является буллезный эпидермолиз.

По данным National Epidermolysis Bullosa Registry, встречаемость буллезного эпидермолиза составляет 50 на 1 млн новорожденных. Около 92% этих случаев приходится на простой буллезный эпидермолиз, 5% — на дистрофический буллезный эпидермолиз, 1% — на полидиспластический буллезный эпидермолиз, а 2% не подлежат классификации [1, 2]. Пациенты с полудесмосомальным буллезным эпидермолизом, вероятно, составляют менее 1% от общего числа случаев данного заболевания. Так, число случаев буллезного эпидермолиза на 1 млн новорожденных составляет в Норвегии 54, в Японии — 7,8, в Хорватии — 9,6 [3]. Предполагается, что о пациентах, больных простым буллезным эпидермолизом легкой степени тяжести, сообщается лишь в 10% случаев от общего количества пораженного населения США, что составляет около 12 500 человек [3].

У пациентов с буллезным эпидермолизом, выживших в детстве, наиболее частой причиной смерти является метастатический плоскоклеточный рак. Этот вид рака кожи встречается, в частности, у пациентов с рецессивным наследственным буллезным эпидермолизом и проявляется наиболее часто в возрасте 15—35 лет. В одном из исследований сообщалось, что за 1979—2002 гг. общая смертность по причине буллезного эпидермолиза с поправкой на ежегодную смертность от заболеваний кожи составила 0,103 на 100 000 населения США [5, 6]. В современном аспекте буллезный эпидермолиз — это большая группа генетических заболеваний, включающая около 30 клинических вариантов, характеризующихся склонностью кожи и слизистых оболочек к развитию пузырей, преимущественно на местах незначительной механической травмы [1, 7]. По мнению ряда исследователей, формы с легким течением встречаются с частотой 1 на 50 000 родов, а более тяжелые — 1 на 500 000 родов в год [7].

Целью настоящего исследования явилось изучение распространенности, особенностей заболеваемости и клинического течения различных видов буллезного эпидермолиза у детей в густонаселенном и многонациональном регионе юга России — Краснодарском крае.

Для изучения особенностей клинической картины буллезного эпидермолиза на современном этапе нами проведен проспективный анализ 24 случаев заболевания различными видами буллезного эпидермолиза у детей от рождения до 17 лет, получавших лечение в ГУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Департамента здравоохранения Краснодарского края.

Согласно нашим наблюдениям в последние годы отмечается увеличение рождаемости детей с буллезным эпидермолизом в Краснодарском крае (рис. 1).

Заболевание при всех формах буллезного эпидермолиза, за исключением локализованного прогрессирующего буллезного эпидермолиза [8], как правило, начинается с момента рождения, поскольку само прохождение ребенка по родовым путям является первым механическим воздействием на кожу, приводящим к дебюту болезни. Такая легкая ранимость кожи сравнивается за рубежом с нежным крылом бабочки, в связи с чем детей, больных данной патологией, там называют «дети-бабочки». Именно поэтому бабочка стала эмблемой группы ассоциаций больных буллезным эпидермолизом, организованных почти во всех странах мира (DEBRA), но пока не в России [1, 9].

Особенно тяжело заболевание, независимо от его разновидностей, протекает в ранние и поздние неонатальные периоды, когда отмечается высокий риск летального исхода, как правило, в результате присоединения септических состояний и развития вторичной полиорганной недостаточности и ДВС-синдрома. Прогноз заметно ухудшается при недоношенности и гипотрофии плода, перинатальных

травмах ЦНС. Риск инфекционных осложнений системного характера сохраняется в течение всего периода новорожденности.

Остановимся на особенностях некоторых нозологических форм наследственной пузырчатки, наблюдавшихся в нашей клинике.

Клинически наиболее тяжелым вариантом течения простого буллезного эпидермолиза является подтип Доулинга—Мера.

За период наблюдения в Краснодарском крае в течение десяти лет родился только один ребенок с данной формой патологии в 2005 г. (рис. 2). Заболевание началось у него с рождения. Первые высыпания имелись на коже дистальных отделов конечностей (кисти, стопы). В дальнейшем процесс очень быстро распространился по всему кожному покрову, приняв генерализованный характер, и был представлен пузырями диаметром от 0,5 до 1,0 см, полушаровидной или полуовальной формы, с плотной крышкой и серозным, а зачастую серозно-геморрагическим и серозно-гнойным содержимым. Типичным было фокусное расположение высыпаний. Излюбленной зоной локализации эффоресценций в нашем наблюдении являлись кисти, стопы, пояснично-крестцовая и периоральная область, хотя при буллезном эпидермолизе может поражаться любой участок кожного покрова. Также отмечалось характерное поражение слизистой оболочки полости рта. Вскрываясь, пузыри сливались в обширные мокнущие эрозивные очаги поражения. При этом выделялось значительное количество экссудата, что привело к различным метаболическим расстройствам (гипоальбуминемии, диспротеинемии, нарушению электролитно-

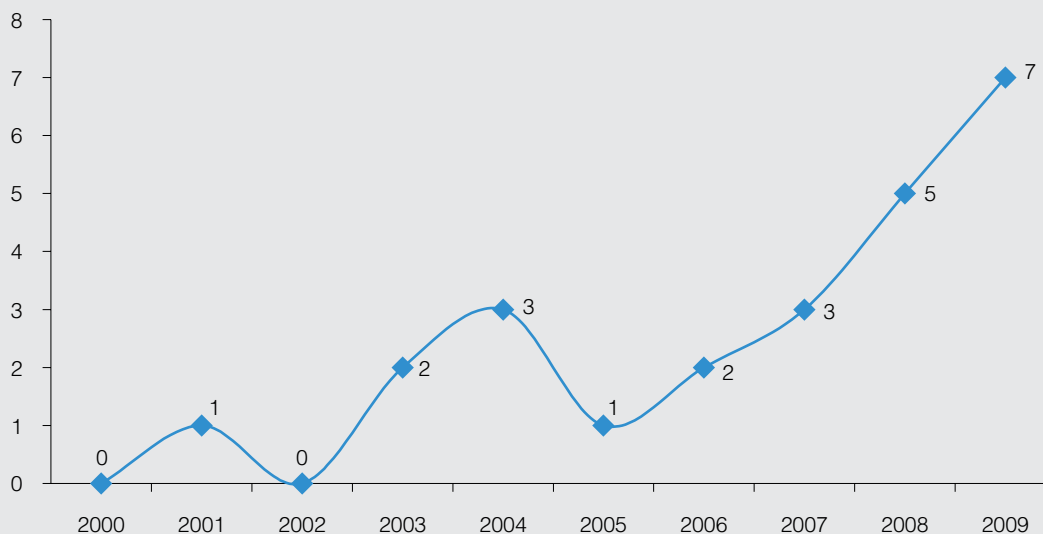


Рис. 1. Динамика заболеваемости буллезным эпидермолизом детей в Краснодарском крае в период 2000—2009 гг.



а



б

Рис. 2. Буллезный эпидермолиз Доулинга—Мера у больной А. (1 г. 6 мес.); высыпания на коже кистей (а), туловища и бедер (б)

го состава плазмы, гиповолемии и др.), потребовавшим специальной медикаментозной коррекции. В стадии эпителизации эрозии покрывались корочками, придавая зоне поражения фестончатый, а зачастую причудливый, гирляндобразный, кольцевидный или дугообразный вид. В центре высыпаний располагалась зона пигментации, тем самым проявляя клиническое сходство с дерматозом Дюринга.

Постановка диагноза буллезного эпидермолиза Доулинга—Мера в неонатальном возрасте представляет определенные трудности, так как типичная клиническая картина для этой разновидности заболевания формируется приблизительно к 6-месячному возрасту. Прогрессивность в течении заболевания наблюдалась до 1-го года жизни, в дальнейшем было отмечено постепенное уменьшение частоты и выраженности рецидивов, к трем годам жизни установилась четкая сезонность обострений в жаркое время года. Как правило, рецидивы болезни еще могут проявляться в детском возрасте, но у подростков обострения заболевания не наблюдается. С возрастом формируются явления подошвенного гиперкератоза, изменение ногтей, дентальные дистрофии. В физическом и психическом развитии дети не отстают от сверстников.

В наших наблюдениях при простом генерализованном буллезном эпидермолизе Кебнера первые пузыри появлялись у детей на 2—3-й день жизни, как правило, на стопах, а в последующем распространялись на остальные участки кожного покрова, которые подвергались трению: пояснично-крестцовая область, верхняя треть спины, шея, локти, колени, кисти.

У новорожденных эрозии возникали на слизистой оболочке полости рта: в области кончика языка, по краю десен, а также на красной кайме губ с переходом на слизистую преддверия ротовой по-

лости, т. е. в тех областях, которые задействованы в акте сосания. К эрозивным поражениям слизистых у младенцев зачастую присоединялась вторичная инфекция (*Candida*).

Напряженные пузыри возникали через незначительное время (10—20 минут) после травмы, имели полушаровидную или полуовальную форму, серозное содержимое, которое через определенное время приобретало серозно-геморрагический характер. По периферии пузыри были окружены венчиком гиперемии. Субъективно, старшие дети отмечали болезненность и чувство жжения при появлении пузырей.

После вскрытия пузыря эпителизация наступала в течение нескольких дней, сопровождаясь образованием серозной или серозно-геморрагической корки, шелушением и иногда вторичными гиперпигментными пятнами на местах активного кожного патологического процесса, рубцы не образовывались (рис. 3).

С возрастом у некоторых детей на коже появлялись участки группировки и чередования зон атрофии и гиперпигментации, что клинически проявлялось картиной пойкилодермии.

Следует отметить, что данная форма заболевания в последнее время регистрируется наиболее часто.

У детей, больных простым локализованным буллезным эпидермолизом Вебера—Коккейна, пузыри располагались исключительно на коже дистальных отделов конечностей, чаще — на стопах, в местах наибольшего давления. При этом больные отмечали субъективные жалобы на чувство распирания, жжение и умеренную болезненность. У детей старшего возраста и подростков формировались очаги старочно-подошвенного гиперкератоза, ониходистрофии и дисхромии ногтевых пластин (рис. 4).

Болезнь манифестировала у пациентов после летних сельскохозяйственных работ и летнего от-



а



б

Рис. 3. Буллезный эпидермолиз Кебнера у больного У., 6 мес. (а) и у больной К., 8 мес. (б)



Рис. 4. Больной У., 11 лет. Буллезный эпидермолиз Вебера—Коккейна

дыха в спортивных лагерях, сопряженных с повышенной нагрузкой на кисти и стопы.

При исследовании был также выявлен и особый вариант развития буллезного эпидермолиза. Так, у пациента И., 15 лет, заболевание началось с распространенных высыпаний и постепенно трансформировалось в локализованное (рис. 5).

Возможность данной трансформации объясняется генетической общностью буллезного эпидермолиза Кебнера и Вебера—Коккейна.

Простая форма буллезного эпидермолиза с крапчатой пигментацией не регистрировалась на территории края.

Пограничные формы буллезного эпидермолиза демонстрируют широкий спектр клинических фенотипов и, основываясь на тяжести клинической картины, традиционно подразделяются на классический тип Герлитца и различные формы не Герлитца.

Так, у пациентки Н. до 5-летнего возраста процесс протекал относительно компенсированно — количество появившихся пузырей было умеренным, хотя стойко прогрессировали рубцовые контрактуры и сформировался тотальный онихолизис. Ребенок был относительно сохранен соматически (рис. 6).



а



б

Рис. 5. Буллезный эпидермолиз Вебера—Коккейна у больного И., 15 лет; поражение кожи обеих стоп (а, б)



а



б

Рис. 6. Больная Н., 6 лет. Генерализованные высыпания при буллезном эпидермолизе Герлитца (а), сопровождающиеся рубцовыми контрактурами и тотальным онихолизисом (б)

Однако после 6 лет течение болезни стало значительно тяжелее. Пузырно-эрозивные высыпания приобрели универсальный характер, новые очаги поражения появлялись ежедневно. Эпителизация эрозий значительно замедлилась, появилось множество гнойных корок. Симптом Никольского был стойко положительным. Отмечалось развитие общесоматических расстройств в виде септических осложнений, выраженной железодефицитной анемии, полиаденопатии, дистрофии.

В настоящее время ребенку 8 лет, состояние характеризуется нарастающей декомпенсацией, прогноз для жизни неблагоприятный.

Полудесмосомальные (не Герлитца) варианты буллезного эпидермолиза на территории Краснодарского края не встречались.

Дистрофические формы буллезного эпидермолиза характеризуются формированием глубоких очагов поражения на коже вследствие образования пузырей в области плотной пластинки базальной мембраны и дермы. Одной из самых тяжелых форм буллезного эпидермолиза является тип Галлопо—Сименса, наследуемый аутосомно-рецессивно (рис. 7). Исходя из опыта наших наблюдений, клиническая симптоматика данной формы поражения такова: заболевание всегда развивается с рождения, распространение высыпаний происходит уже в первые часы жизни. При этом образованию пузырей не обязательно предшествует механическое давление или травматизация, зачастую они возникают спонтанно, без видимых причин. Содержимое пузырей серозное или серозно-геморрагическое, с напряженной покрывкой, которая в течение 30—40 мин. от момента появления становится дряблой, в дальнейшем образуются обширные, длительно незаживающие эрозивные дефекты. Постоянно возникают новые эрозии, сопровождающиеся вторичными инфекционными осложнениями. Эпителизация происходит с формированием рубцов.

В области рецидивирующих в одних и тех же местах пузырей зачастую образуются милиумоподобные кисты. В дистальных отделах верхних и нижних конечностей постепенно формируются контрактуры, синдактилии, мутиляции, иногда приводящие к ампутации пальцев кистей и стоп. Вследствие постоянного образования подногтевых пузырей развивается онихолизис. Иногда возможно формирование врожденной анонихии. На коже волосистой части головы характерно диффузное поредение волос, наличие очагов рубцовой атрофии. Буллезные высыпания также распространяются и на слизистые оболочки — полости рта, пищевода и прямой кишки. Рубцовый процесс в указанных областях приводит к укорочению языка, ограничению подвижности, микростомии. Аналогичные процессы в пищеводе и прямой кишке приводят к стриктурам и развитию соответственно нарушений прохождения пищи, запорам, болезненной дефекации. Характерны различные дентальные дистрофии.

В младенческом возрасте часто можно наблюдать поражение конъюнктивы со склонностью эрозий к довольно быстрой эпителизации.

Описанные изменения значительно ухудшают качество жизни ребенка и в целом всей семьи, в которой он растет. При этом у ребенка быстро развиваются инвалидизирующие изменения, ведущие к общей и социальной дезадаптации.

Вместе с тем известны и менее тяжелые формы дистрофического буллезного эпидермолиза, такие как тип Mitis, наследуемый аутосомно-рецессивно, и доминантный дистрофический буллезный эпидермолиз Коккейна—Турена. Последний встречается в Краснодарском крае. Он проявляется пузырями и эрозиями, заживление которых происходит рубцеванием, но не сопровождается образованием обширных мутилирующих рубцов, как при типе Галлопо—Сименса. Заболевание, как и большинство вариантов буллезного эпидермолиза, начина-



а



б

Рис. 7. Буллезный эпидермолиз Галлопо—Сименса у больной В., 14 лет (а), и у больной О., 16 лет (б)

ется с рождения, пузыри располагаются преимущественно на участках кожного покрова, подверженных максимальному механическому воздействию (разгибательные поверхности конечностей, стопы, голени, область локтевых суставов) (рис. 8). Эрозии, как правило, быстро эпителизируются с образованием атрофических рубцов.

До периода полового созревания клинически не отличимой от доминантного дистрофического буллезного эпидермолиза Коккейна—Турена является форма доминантного дистрофического белопапулоидного буллезного эпидермолиза Пазини. У детей на коже туловища, конечностей после разрешения пузырей появляются белесоватые папулы размером 1—2 см, которые вначале могут иметь бело-розовый цвет, а со временем приобретают чисто-белую окраску и характерную плотноэласти-

ческую консистенцию. Разрешение отдельных очагов поражения сопровождается активным шелушением. Отмечается также дистрофия и дисхромия ногтевых пластин (рис. 9).

Заключение

Таким образом, при изучении заболеваемости различными типами буллезного эпидермолиза в Краснодарском крае обнаружено, что в течение последних 5 лет происходит постоянный ее рост.

Современное течение данных дерматозов имеет ряд особенностей. Это наглядно демонстрирует необходимость более пристального внимания дерматологов и педиатров к данной проблеме в связи с высокой степенью инвалидизации и социальной дезадаптации не только самих пациентов, но и всей семьи, в которой ребенок страдает генетическим



а



б

Рис. 8. Буллезный эпидермолиз Коккейна—Турена у больной Т., 3 мес. Высыпания расположены на подверженных максимальному механическому воздействию участках кожи (а), представлены пузырями и эрозиями (б)



а



б

Рис. 9. Белопапулоидный буллезный эпидермолиз Пазини у больной Е., 15 лет; белесоватые папулы на коже туловища (а), дистрофия и дисхромия ногтевых пластин (б)

заболеванием кожи. Изучение распространенности наследственных болезней, пороков развития в различных регионах Российской Федерации и современных особенностей клинической симптоматики является актуальной задачей дерматологии на этапе отраслевой модернизации, что позволит совершенствовать качество и своевременность специализированной дерматовенерологической помощи детскому населению в процессе перспективного планирования.

Литература

1. Fine J. D. Inherited epidermolysis bullosa: past, present and future. *Ann NY Acad Sci* 2010; 1194: 213–222.
2. Sawamura O., Nakano H., Matsuzaki V. Overview of epidermolysis bullosa. *J Dermatol* 2010; 37 (3): 214–9.
3. Tidman M., Garzon M. Vesiculobullous disease. I. L. A. Schachner & R. C. Hansen (Eds.), *Pediatric dermatology* (3rd ed.), 2003; 683–692.
4. Fine J. D., Eady R. A., Bauer E. A. et al. Revised classification system for inherited epidermolysis bullosa: Report of the Second International Consensus Meeting on diagnosis and classification of epidermolysis bullosa. *Am Acad Dermatol* 2000; 42: 1051–66.
5. McGrath J. A., Mellerio J. E. Epidermolysis bullosa. *Br J Hosp Med* 2006; 67 (4): 188–91.
6. Альбанова В. И. Буллезный эпидермолиз. В кн.: Куклин В. Т., Суворова К. Н. Моногенные дерматозы. Йошкар-Ола, 1993; 104–26.
7. Мордовцев В. Н., Суворова К. Н. Наследственные заболевания кожи. Алматы, 1995; 554 с.
8. Суворова К. Н., Антоньев А. А., Гребенников В. А. Генетически обусловленная патология кожи. Ростов-на-Дону, 1990; 336 с.
9. Fassihi H., Eady R. A., Mellerio J. E. et al. Prenatal diagnosis for severe inherited skin disorders: 25 years' experience. *Br J Dermatol*. 2006; 154 (1): 106–13.