

А.Б. Рахматов

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения
Республики Узбекистан, Ташкент

Буллезный эпидермолиз: диагностика, лечение и профилактика

Врожденный буллезный эпидермолиз рассматривается как фенотипически и генетически гетерогенная группа генодерматозов, обусловленных различными мутациями в генах, которые контролируют синтез структурных белков кожи, осуществляющих эпидермально-дермальные связи.

В этой статье мы ставим цель — указать полиморфизм клинических проявлений буллезного эпидермолиза, для подтверждения которых должны проводить иммуногистохимические исследования.

Использованы многочисленные литературные данные по клиническим вариантам буллезного эпидермолиза, где рассматривают не только 4 классические формы заболевания (простая, пограничная, дистрофическая и синдром Киндлера), но и подтипы каждой формы генодерматоза. Отдельно обсуждаются вопросы, связанные с проведением иммуногистологических исследований при различных формах буллезного эпидермолиза, когда с помощью специальных антисывороток определяется локализация таких белковых компонентов, как коллаген IV типа, ламинин и другие. Было отмечено, что золотым стандартом при гистологическом исследовании у больных с буллезными дерматозами являются иммуногистологические методы, позволяющие определять отложение иммуноглобулинов и компонентов комплемента в коже с помощью иммунофлюоресцентного метода.

Каждая нозологическая форма буллезного эпидермолиза имеет генетические (изучение генеалогических карт) особенности наследования и иммуногистологическую характеристику, что позволяет проводить дифференциальную диагностику с другими разновидностями буллезных дерматозов.

Не во всех случаях клинические проявления буллезного дерматоза позволяют выставить правильный диагноз и определить конкретную форму буллезного эпидермолиза. В связи с этим важны дополнительные методы исследования, включая генетические, проводимые в процессе адекватной симптоматической терапии.

Ключевые слова

Буллезный эпидермолиз, клинические варианты, диагностика, лечение, профилактика.

Врожденный буллезный эпидермолиз рассматривается как фенотипически и генетически гетерогенная группа генодерматозов, обусловленных различными мутациями в генах, которые контролируют синтез структурных белков кожи, осуществляющих эпидермально-дермальные связи. Заболевание, как правило, возникает уже после рождения ребенка, в связи с чем необходимо его назвать наследственным буллезным эпидермолизом (НБЭ) [1, 2, 4–6, 8, 11, 14, 15, 35, 37].

В настоящее время НБЭ включает в себя 4 основные и около 30 клинических форм, которые объединяются одним клиническим признаком — возникновением высыпаний на местах травматизации кожи. К основным группам

НБЭ относят простой буллезный эпидермолиз (ПБЭ), пограничный буллезный эпидермолиз (ПогБЭ), дистрофический буллезный эпидермолиз (ДБЭ) и синдром Киндлера [2, 4, 5, 24, 41, 49].

По типу наследования группа НБЭ подразделяется следующим образом: ПБЭ — аутосомно-доминантный тип; ПогБЭ — аутосомно-рецессивный; ДБЭ — аутосомно-доминантный, или аутосомно-рецессивный тип. НБЭ является моногенным заболеванием, т.е. менделирующим генодерматозом, следовательно, для развития доминантной формы достаточно иметь один мутантный ген, для рецессивной — два гена. В этой связи при доминантной форме заболевания случаи заболевания встречаются в каждом

поколении, при рецессивной — пациент получает мутантные гены от обоих родителей, не имеющих фенотипических признаков заболевания [4–6]. При всех формах заболевания имеются генетические структурные нарушения на уровне базальной мембраны. Этиологически все формы НБЭ определяются многочисленными генными мутациями в различных хромосомах. При ПогБЭ и ДБЭ обнаружено более 18 мутаций в генах, кодирующих синтез молекул VII типа коллагена [17, 19, 34, 42, 47, 51]. Большинство этих мутаций по своему механизму относятся к миссенс- и нонсенс-мутациям. Миссенс-мутации ведут к синтезу аномального полипептида молекулы коллагена VII типа, в результате чего стабильность молекул коллагена снижается и крепящие фибриллы становятся функционально неполноценными. Нонсенс-мутации приводят к значительной редукции мРНК, следствием чего является практически полное прекращение синтеза полипептидов. Доминантный ДБЭ обусловлен делецией экзона в COL7A1 [42]. Авторы установили, что геномная делеция COL7A1 при доминантном ДБЭ обуславливает нарушение последовательности экзонов в контроле сплайсинга преРНК COL7A1, в результате чего кератиноциты синтезируют укороченный полипептид VII типа коллагена, что в свою очередь ведет к нарушению образования крепящих фибрилл и развитию ДБЭ разной степени выраженности. Периодически в зарубежной литературе появляются сообщения об открытии новых мутаций, приводящих к развитию тех или иных форм буллезного эпидермолиза [48, 53, 54].

Таким образом, развитие врожденного буллезного эпидермолиза (ВБЭ) обусловлено мутациями генов, кодирующих структурные белки кожи, которые обеспечивают связь между эпидермисом и дермой (таблица). В 15 генах структурных белков кожи выявлено более 1000 мутаций, способных приводить к развитию различных клинических типов ВБЭ [45, 46]. С мутациями связаны нарушения синтеза белков: отсутствие белка, синтез функционально неполноценного белка, синтез белка с нарушениями структуры, облегчающими доступ к белку протеаз, что приводит к его быстрому разрушению [18]. Белками, с которыми связано заболевание, являются кератины 5 и 14, десмоплакин, плакофилин-1, плектин, интегрин, ламинин 332, коллагены VII и XVII типов, киндлин. Эти белки имеют различную локализацию в коже: в кератиноцитах локализуются кератины 5 и 14, внутри светлой пластинки (*lamina lucida*) базальной мембраны — интегрин $\alpha\beta 4$, ламинин 332, коллаген VII типа, под темной пластинкой (*lamina*

densa) базальной мембраны — коллаген VII типа, на разных уровнях эпидермиса — киндлин [16, 22, 28, 30, 31, 52].

Известны данные о распространенности ВБЭ на территории 70 из 85 субъектов Российской Федерации: от 0 до 19,73 случая на 1 млн населения, в среднем 3,64 случая на 1 млн [9]. Популяционная частота ВБЭ в России составляет 1 : 50 000 — 1 : 300 000, а прогнозируемое ежегодное количество больных ВБЭ — 14–34 случая на 1,7 млн новорожденных [2, 3, 9].

В большинстве стран мира преобладает в структуре заболевания простой ВБЭ, в ряде стран — ДБЭ, реже диагностируют ПогБЭ [2, 11, 26, 35]. Гендерные различия для ВБЭ не характерны. Среди зарегистрированных больных преобладают несовершеннолетние, что обусловлено смертностью пациентов с тяжелыми формами ВБЭ до достижения совершеннолетия и отсутствием обращаемости за медицинской помощью совершеннолетних больных с легким течением заболевания.

Для диагностики буллезных дерматозов [16, 20, 32, 38, 40, 43] важное значение имеют гистологические исследования, которые позволяют установить факт образования пузыря, но точную локализацию этих образований можно определить только с помощью иммуногистохимических исследований, когда проводится иммунокартирование пузырей (определение места их возникновения в зоне эпидермальной базальной мембраны) с применением поли- и моноклональных антител, реагирующих с антигенами зоны эпидермальной базальной мембраны [11, 22, 28, 29, 50, 54].

Диагноз буллезного эпидермолиза выставляется на основании анализа клинических проявлений, цитологических и гистологических исследований, а также иммунофлюоресцентного метода (отложение фибрина и иммуноглобулинов) [28–31].

Биоптатный материал забирают хирургическим методом. Для анализа биопсию проводят из очага поражения с захватом участка видимо здоровой кожи. Образцы сепарированной кожи должны трехкратно промывать в ФСБ (рН = 7,2). Нам представляется оправданным использование комплексов стрептавидина, конъюгированного с пероксидазой и соответствующего антииммуноглобулина в качестве соединяющего антитела [29]. Исследования необходимо проводить на замороженных в криостате срезах, и порядок проведения методики заключается в следующем:

1. Эндогенную пероксидазу блокируют в растворе 0,6% пероксида водорода в метаноле в течение 30 мин.

Таблица. Гены, подвергающиеся мутации при разных формах ВБЭ

Группа БЭ	Дефектный белок	Ген, кодирующий белок
Простой БЭ		
Супрабазальный: – летальный акантолитический – отсутствие плакофилина – поверхностный	Десмоплакин Плакофилин-1 Данные отсутствуют	DSP PKP-1 –
Базальный: – локализованный – герпетиформный – другие генерализованные – с пятнистой пигментацией – с мышечной дистрофией – с атрезией привратника – аутосомно-рецессивный	Кератин 5 и 14 Кератин 5 и 14 Кератин 5 и 14 Кератин 5 Плектин Плектин, интегрин а6β4 Кератин 14	KRT5, KRT14 KRT5, KRT14 KRT5, KRT14 KRT5 PLEC PLEK, ITGA6, ITGB4 KRT14
Огна	Плектин	PLEC
Кольцевидный	Кератин 5	KRT5
Пограничный БЭ		
Острый летальный: – генерализованный – локализованный – с атрезией привратника – инверсный – с поздней манифестацией	Ламинин-332 Ламинин-332, коллаген XVII типа Коллаген XVII Интегрин а6β4 Ламинин 332 Данные отсутствуют	LAMA3 LAMA3, LAMB3, LAMC2, COL17A1 COL17A1 ITGA6, ITGB4 LAMA3, LAMB3, LAMC2 –
Дистрофический БЭ		
Все формы	Коллаген VII	COL7A1
Синдром Киндлера	Киндлин 1	KIND1

- Срезы, промыв 2 раза в ФСБ (рН = 7,2), 30 мин инкубируют при комнатной температуре с соответствующими антителами. Для определения фибронектина и коллагена IV типа применяли кроличьи антитела фирмы «ИНФАРМ» (Россия), а также моноклональные антитела фирмы Biogenex (США) для фиксации фибронектина, ламинина и коллагена IV типа.
- После троекратной промывки в ФСБ (рН = 7,2) срезы 30 мин инкубировали с соответствующим биотинированным антителом, причем конъюгат использовали в разведении 1 : 100 в ФСБ.
- Срезы 30 мин инкубировали со стрептавидином, конъюгированным с пероксидазой, промыв 3 раза в ФСБ (рН = 7,2). Разведение конъюгата составляет 1 : 100 в ФСБ.
- После троекратной промывки в ФСБ (рН = 7,2) срезы должны инкубировать с хромогеном 3,3-диаминобензидином тетрагидрохлоридом в концентрации 1 мг/мл в ФСБ. Непосредственно перед инкубацией срезов в раствор хромогена добавляют пероксид водорода до концентрации 0,03%. Реакция срезов с раствором хромогена наступает через 5–10 мин, после чего срезы переносят в большое количество ФСБ.
- В качестве контрастного вещества используют метиленовый синий или гематоксилин по Майеру. Вначале набирают контрольную группу (доноры – здоровые лица и не страдающие кожными и аутоиммунными заболеваниями) для определения реакций антисывороток (поликлональных антител). Антисыворотка против коллагена IV типа дает положительную реакцию в виде линии по всей длине эпидермальной базальной мембраны и базальной мембраны придатков кожи. Положительную реакцию можно определять и на стенках дермальных сосудов. На срезах от доноров антисыворотка против фибронектина вызывает маловыраженную реакцию в дерме, в сосочковом слое она усиливается. Связывание фибронектина в дермальных сосудах здоровой кожи не наблюдается. Реакция антисыворотки против ламинина проявляется в виде линии в зоне эпидермальной базальной мембраны и придатков кожи, причем связывания ламинина в стенках сосудов не отмечается [7, 30, 33, 45].
У больных буллезным пемфигоидом Лёвера с помощью иммуногистохимических реакций

можно определять коллаген IV типа, фибронектин и ламинин. Коллаген IV типа определяется в виде линии на дне пузырей, что указывает на локализацию образования полостных элементов над базальной пластинкой. Ламинин проявляется в виде линии на дне пузырей и указывает на возникновение пузырей в стекловидной пластинке базального слоя эпидермиса. Фибронектин обнаруживается в виде линии на дне пузыря, где он формирует сеть и связан со стекловидной пластинкой [44].

При буллезном эпидермолизе коллаген IV типа определяется в виде линии на крышке пузырей в 100 % случаев. Фибронектин выявляют также на крышке пузырей, а также в виде сети в содержимом пузырей. Это свидетельствует о возникновении пузырей при данном генодерматозе ниже базальной пластинки [45].

Золотым стандартом при буллезном дерматозе является иммуногистологическое исследование, позволяющее определять отложение иммуноглобулинов и компонентов комплемента в коже с помощью иммунофлюоресцентного метода [2, 10, 22, 28, 31, 33, 53]. Разработан диагностический алгоритм иммунофлюоресцентного исследования этих иммунореактантов, для которых междуклеточное определение IgG и компонентов комплемента в эпидермисе совпадает с определенным диагнозом буллезного дерматоза: наличие IgG в базальной мембране — с диагнозом паранеопластического пемфигуса; IgG в междуклеточном пространстве — пемфигуса; отложение IgG в зоне эпидермальной базальной мембраны — пемфигоида Левера и буллезного эпидермолиза; отложение IgA в дермальных сосочках — герпетиформного дерматита Дюринга—Брока [44].

Изучение отложений иммуноглобулинов и компонентов комплемента может иметь ограничение, поскольку несоблюдение правил получения адекватной биопсии кожи может привести к отсутствию отложений иммунореактантов из-за их разрешения вследствие поглощения фагоцитирующими клетками воспалительного инфильтрата и воздействия расщепления протеазами. В случае метода непрямой иммунофлюоресценции и иммуноблоттинга может не быть циркулирующих аутоантител, что также важно для установления диагноза [22, 28]. С учетом этих данных предлагают использование иммуногистологического исследования места формирования пузыря в зоне эпидермальной базальной мембраны и подбазальной зоне с помощью изучения распределения антигенов зоны базальной мембраны эпидермиса [16, 31, 45].

Антигены базальной мембраны эпидермиса исследуют главным образом для диагностики ВБЭ, при котором считается, что этот метод может заменить электронномикроскопические исследования [36], потому что наибольшая концентрация коллагена IV типа находится в базальной пластинке, ламинина и антигенов буллезного пемфигоида — в стекловидной, коллагена VII типа — в подбазальной [17, 19, 34, 47, 51]. Обнаружение антигенов буллезного пемфигоида на дне пузыря при простом ВБЭ позволяет дифференцировать эту группу от пограничных форм буллезного эпидермолиза, при которых антигены буллезного пемфигоида выявляют на крышке пузырей. Определение коллагена IV типа, ламинина, антигенов буллезного пемфигоида на крышке пузырей позволяет отличить дистрофические формы буллезного эпидермолиза от пограничных его форм, при которых коллаген IV типа и ламинин обнаруживают на дне пузырей, а также от простых форм буллезного эпидермолиза, при которых коллаген IV типа, ламинин и антигены буллезного эпидермолиза находятся на дне пузырей [45].

Результаты определения коллагена IV типа на дне пузырей при буллезном пемфигоиде совпадают с местом возникновения пузырей при данном заболевании выше базальной пластинки, показателем которой в иммуногистологическом исследовании является коллаген IV типа. Ламинин определяется на дне пузырей при буллезном пемфигоиде, что соответствует локализации пузырей в верхних слоях стекловидной пластинки выше расположения ламинина в области самой большой концентрации антигенов буллезного пемфигоида. Фибронектин обнаружен на дне пузырей в виде линии при буллезном пемфигоиде, а также в содержимом пузырей в виде сети. Наличие фибронектина в виде линии на дне пузырей при буллезном пемфигоиде совпадает с его локализацией в стекловидной пластинке. Формирование сетки в содержимом пузырей является, вероятно, формированием первичного матрикса в целях репарирования поврежденного эпидермиса и его базальной мембраны [30].

Обнаружение фибронектина на крышке пузыря в виде линии и в содержимом пузырей в виде сетки при простом буллезном эпидермолизе, возможно, совпадает с повышенным количеством фибронектина в подбазальной зоне в случае ее повреждения вследствие аутоиммунных реакций против коллагена VII типа и возникновения фибронектинового матрикса в целях заживления поврежденного внеклеточного матрикса [28–31].

Таким образом, полностью оправдано использование метода определения фибронектина, ламинина, коллагена IV типа в иммуногистологических исследованиях буллезных заболеваний, включая и буллезный эпидермолиз. На практике бывает трудно распознать ту или иную форму буллезного эпидермолиза, особенно пограничные формы дерматоза, и здесь важную роль играют иммуногистохимические исследования, позволяющие точно указать форму буллезного дерматоза.

Согласно рекомендациям III Международного согласительного совещания по диагностике и классификации буллезного эпидермолиза (2008) и их пересмотру в 2014 г., различают четыре основных типа и шесть субтипов ВБЭ, объединенных одним общим признаком — механической слабостью или хрупкостью эпителиальных структур кожи. Внутри основных субтипов выделено около 30 клинических форм заболевания [1, 2, 24, 27, 41, 49].

Основным клиническим признаком ВБЭ является появление пузырей и/или эрозий на коже и слизистых оболочках вследствие снижения их резистентности к механическим воздействиям, даже минимальным. Эпителизация эрозивных дефектов при различных формах пограничного и дистрофического буллезного эпидермолиза происходит с формированием рубцовой ткани (чаще атрофической) и милиумов. Клиническим признаком пограничного буллезного эпидермолиза Герлитца является избыточная грануляционная ткань в местах, подвергающихся механическому воздействию (преимущественно вокруг рта и на ногтевых валиках).

В диагностике ВБЭ имеют значение такие признаки, как ониходистрофия, кератоз ладоней и подошв, гипо- и депигментация кожи, анемия. Контрактуры, псевдосиндактилии и отсутствие ногтей — наиболее часто регистрируемые проявления тяжелых форм ВБЭ. К другим, реже встречающимся признакам ВБЭ, относятся алопеция, гипер- или гипогидроз, кариес, частичная или полная адентия, микростомия, затруднение глотания, запор, диарея [2, 4–6, 25, 46, 49].

Некоторые клинические признаки болезни проявляются сразу после рождения, другие же могут развиваться в более старшем возрасте. Например, формирование рубцовой атрофии, милиумы, псевдосиндактилии, контрактуры, дистрофии ногтей или приобретенная анонихия развиваются через некоторое время (месяцы, годы), признаки поражения органов пищеварения появляются при переводе ребенка на твердую пищу. Отсутствие этих признаков в первые месяцы жизни не только не позволяют клини-

чески устанавливать форму ВБЭ, но и затрудняет проведение дифференциальной диагностики с другими пузырными заболеваниями.

Простой ВБЭ был описан в 1886 г. Г. Кебнером. Заболевание характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования с частотой 1 : 50 000. Имеются наблюдения о передаче этого дерматоза в 8 поколениях подряд. Заболевание начинается с рождения либо вскоре после него. На местах, подвергающихся механическому раздражению (трение, давление, ушиб), возникают тонкостенные пузыри величиной от горошины до грецкого ореха с серозным содержимым. Воспалительных изменений в окружности пузырей нет. Чаще всего высыпания локализируются в области коленных, локтевых и голеностопных суставов, кистей и волосистой части головы. Для новорожденных с любой формой ВБЭ характерна локализация высыпаний на местах, подвергшихся механическому воздействию во время прохождения родовых путей. После самостоятельного (или искусственного) вскрытия пузырей происходит быстрое заживление образовавшихся эрозий без атрофии и рубцов, но с временной пигментацией. Симптом Никольского, как правило, всегда отрицательный. Слизистые оболочки полости рта поражаются крайне редко (1–2%). Ногтевые пластинки не изменяются. У четверти больных может наблюдаться ладонно-подошвенный гипергидроз. Общее состояние не нарушено. Течение заболевания легкое, особенно у девочек. В умственном и физическом развитии ребенок не отстает. Обострение заболевания наблюдается в периоды, когда он начинает ползать, а затем ходить, а также в летнее время года. Ремиссии наступают зимой и учащаются к пубертатный период. Существует так называемая локализованная или летняя форма ПБЭ — синдром Вебера—Коккейна, которая начинается на первом или втором году жизни, иногда в юношеском возрасте, передается по аутосомно-доминантному типу. Пузыри локализируются исключительно на ладонях и подошвах, покрышки их более толстые, содержимое серозное. В раннем детстве у больных появляются гиперкератотические участки на подошвах и гиперкератоз ладоней и подошв, сохраняющиеся и во взрослом возрасте. В период полового созревания и климакса наблюдается улучшение кожного процесса.

Синдром Вебера—Коккейна проявляется пузырями на стопах и ассоциирован с началом ходьбы. Эпителизация пузырей происходит с образованием милиумов. Прогрессирование заболевания наблюдается до 4–5-летнего возраста. Гиперкератоз подошв развивается до 10-лет-

него возраста, во время полового созревания появляются или усиливаются гипергидроз и утолщение ногтей на стопах.

Простой герпетиформный БЭ (синдром Доулинг—Меара) бывает представлен множественными генерализованными пузырями на коже и слизистой оболочке полости рта. Склонность к группировке (герпетиформность) и вторичная гиперпигментация наблюдаются с 3–6 мес. Прогрессирует заболевание в возрастной период до 1 года, затем характерна стабилизация процесса и постепенное улучшение вплоть до полного прекращения появления пузырей или редкого их появления в связи с механической травмой. После разрешения элементов на коже остается стойкая пигментация. Кроме кожных проявлений, могут быть запор, анальные трещины, затруднение дыхания, бледность, анемия, а у взрослых может возникнуть базальноклеточный рак кожи.

Пограничный генерализованный тяжелый ВБЭ (тип Герлитца) характеризуется появлением множественных, вялых и быстро вскрывающихся пузырей на коже и слизистых оболочках с образованием грануляции вокруг ногтей и рта. Заживление эрозий происходит с рубцовой атрофией, которая при локализации на слизистой оболочке полости рта приводит к микростомии и анкилоглоссии. Со временем развивается диффузная алопеция. Летальный исход в первые месяцы и годы жизни связан с дыхательной недостаточностью.

Пограничный генерализованный среднетяжелый ВБЭ представлен пузырями, преимущественно располагающимися на кистях и стопах. В последующем эрозии эпителизируются с образованием поверхностной атрофии кожи. Отличительным признаком заболевания от нетяжелых рецессивных подтипов ДБЭ является гипоплазия зубной эмали и углубления в ней.

Пограничный ВБЭ с поздней манифестацией характеризуется появлением пузырей и эрозий в основном на коже кистей и стоп в детском и молодом возрасте. Иногда отмечаются отсутствие ногтей, гипергидроз, амелогенез, потеря дерматоглифики.

Доминантный дистрофический ВБЭ проявляется с первых месяцев жизни. Пузыри, как правило, располагаются на местах давления и трения кожи, но могут возникать спонтанно на любых участках кожи. С 4–5-летнего возраста пузыри возникают только после заметной травмы кожи и повторно располагаются на рубцах в местах заживления предшествующих эрозий. В единичных случаях появление пузырей прекращается к 12–13 годам. Со стороны ногтей

отмечаются явления микронихии и онихогрифоза, ногти приобретают серовато-желтоватый цвет.

Рецессивный дистрофический тяжелый генерализованный ВБЭ (Аллопо—Сименса) начинается с рождения (многие пациенты рождаются без эпидермиса на руках/ногах, реже — с первых дней жизни). На коже появляются вялые пузыри и эрозии, которые быстро увеличиваются в размерах. Симптом Никольского всегда положительный. Наиболее тяжело заболевание протекает в первые годы жизни ребенка. После заживления отмечается рубцовая атрофия кожи, при этом рубцы в складках ограничивают движение. Псевдосиндактилии и контрактуры пальцев развиваются с первых месяцев и лет жизни, их прогрессирование препятствует росту и развитию кистей и стоп, затрудняет самообслуживание, передвижение. В период полового созревания отмечается стабилизация кожных проявлений. С первых дней жизни поражаются слизистые оболочки: заживление эрозий во рту завершается рубцеванием с развитием микростомии, заращением вестибулярных складок, анкилоглоссией, своеобразным дефектом речи. У больных отмечаются аномалии расположения зубов, поражения костно-мышечной системы (деформации кистей и стоп).

Рецессивный дистрофический ВБЭ (инверсный) характеризуется образованием пузырей на коже и слизистых оболочках с первой недели жизни, а с 2–6 лет они локализуются преимущественно в области складок кожи. С возрастом развивается диффузная алопеция вплоть до полного облысения. Эрозии в полости рта заживают с образованием рубцов. Поражение кистей и стоп минимально, хотя часть ногтей утрачивается еще в детском возрасте.

Дистрофический ВБЭ (пруригинозный) проявляется, как правило, с рождения или раннего детского возраста, причем характеризуется умеренно выраженными пузырями преимущественно в акральных зонах. У взрослых на голенях образуются лишеноидные папулы и бляшки, наблюдается ониходистрофия. Мучительный зуд кожи провоцирует появление новых пузырей, экскориаций и милиумов.

При синдроме Киндлера с самого рождения появляются пузыри на коже и слизистых оболочках с последующим рубцеванием и формированием контрактур, псевдосиндактилий, микростомии, прогрессирующей пойкилодермии, фоточувствительностью, стенозирующими процессами в органах пищеварения и мочеполовых. Нередко развивается ониходистрофия в виде дорсального птеригиума, атрофии и др.

При многих формах ВБЭ одним из осложнений является плоскоклеточный рак кожи, причем на облучаемых солнцем участках кожи.

Диагностика ВБЭ основана на анамнестических данных, клинической картине заболевания и результатах лабораторных исследований. При гистологическом исследовании биоптата кожи выявляется субэпидермальная полость, а для установления типа ВБЭ применяют метод непрямой иммунофлюоресценции (для определения зоны дермо-эпидермальных соединений экспрессии структурных белков кожи) или трансмиссионной электронной микроскопии (определение уровня образования пузыря). Кроме того, с помощью трансмиссионной электронной микроскопии возможно оценить состояние клеточных и внутриклеточных структур десмосомы, кератиновые филаменты, фибриллы и др. [36]. В пренатальной диагностике ВБЭ ключевую роль играет генетический анализ, так как уже на стадии планирования семьи, находящейся в группе риска наследования данной патологии, необходимо учитывать результаты пренатальной диагностики [7, 13, 23, 48]. В далеком 1980 г. были представлены первые материалы по пренатальной диагностике одной из наиболее тяжелых форм ВБЭ — генерализованного пограничного буллезного эпидермолиза Герлитца. Был использован биоптат кожи плода, полученный при фетоскопии во второй триместр беременности. Естественно, такой подход весьма опасен различными осложнениями, включая и риск преждевременного прерывания беременности. Далее методики усовершенствовались, когда для анализа уже использовали амниотическую жидкость. Дородовая диагностика позволяет устанавливать генетический дефект у болеющего члена семьи и при необходимости в доступные сроки прерывать беременность. Существуют и более сложные генетические методы, в частности преимплантационная генетическая диагностика, разработанная примерно в 1990 г. [13]. Методика позволяет в несколько раз сократить время диагностики конкретного мутантного гена, а также уменьшить финансовые расходы по сравнению с другими генетическими методами [12, 23, 48].

Необходимо назвать и неинвазивные методы пренатальной диагностики с использованием ультразвуковой аппаратуры, когда выделяют некоторые фенотипические особенности организма, а именно: размеры носовой кости, воротниковой области, желточного мешка [1, 11, 29].

До начала использования в практике иммунофлюоресцентного анализа трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ) являлась «золотым» стандартом в диагностике ВБЭ, так как

позволяла устанавливать уровень образования полостного элемента и выявлять непосредственные повреждения в коллагеновых структурах (филаменты, десмосомы) [36]. ТЭМ является единственным методом, позволяющим диагностировать на ранних этапах простой герпетический буллезный эпидермолиз Доулинга—Меара [36].

В 1981 г. Pohla-Gubo G. и соавт. [45] предложили иммунофлюоресцентное антигенное картирование (ИАК), основанное на поэтапной обработке биоптатов кожи специальными антителами к структурным белкам кожи. Данная методика весьма трудоемка, и одним из условий является наличие свежих пузырей. Следует отметить, что ИАК — полуколичественный метод, в связи с чем возможны ложноположительные результаты исследований. В этих случаях обязательно прибегают к постановке ТЭМ.

Генетический анализ (ДНК-диагностика) наиболее оптимален для установления типа наследования дерматоза, его клинических форм. Исследования позволяют выявлять определенные мутации с использованием секвенирования РНК-дефектных генов [18, 30, 32, 34].

Следует указать, что в тех случаях когда не представляется возможности провести биопсию кожи (новорожденный и др.), основным методом остается генетический. Исследование сокращается в случае возможности установления генетического дефекта у родственников I степени родства [13]. Генетический анализ позволяет рассматривать методику конкретного лечения, тем более с разработкой генной терапии, основой которой является определение специфических мутаций при различных формах ВБЭ.

Дифференциальная диагностика ВБЭ наиболее трудна в младенческом возрасте, ее проводят с другими пузырьными дерматозами новорожденных (экссудативный дерматит Риттера, герпес новорожденных, недержание пигмента, ихтиозиформная эритродермия). Если высыпания появляются в более поздние сроки, необходимо помнить о таких дерматозах, как герпетический дерматит Дюринга, буллезный пемфигоид Левера, многоформная экссудативная эритема и др. Синдром Киндлера имеет клиническое сходство с наследственной пойкилодермией Ротмунда—Томсона, наследственной акрокератотической пойкилодермией Вери.

Лечение больных ВБЭ преследует следующие цели:

- добиться регресса пузырных и эрозивно-язвенных образований;
- профилактика возникновения новых высыпаний;

- устранение или уменьшение выраженности некожных проявлений;
- повышение качества жизни пациентов.

На сегодняшний день не существует этиопатогенетической терапии ВБЭ. Терапия больных ВБЭ включает в себя уход за пораженной и непораженной кожей, лекарственную терапию поражений кожи и слизистых оболочек, а также лечение осложнений заболевания (анемии, остеопороза и др.) [3, 10, 25, 39].

Уход за пораженной кожей заключается в обработке пузырей, эрозий и язвенных образований. Пузыри перед вскрытием, эрозии и язвы перед перевязкой обрабатывают водными растворами антисептиков. При выраженной болезненности в области пузыря его содержимое можно аспирировать шприцом. Для перевязки используют неадгезивные и коллагеновые пористые покрытия, а затем уже фиксирующие повязки. Гидрогелевые повязки меняют ежедневно по мере высыпания, остальные виды — каждые 3–4 дня, что создает оптимальный режим для эпителизации. При субъективных ощущениях на очагах поражений назначают антигистаминные препараты, способные оказывать и противовоспалительный эффект. Для улучшения барьерных свойств кожи рекомендуют мази и кремы, содержащие витамин А, а также увлажняющие кремы, которые наносят на сухие участки кожи.

Большое внимание уделяют немедикаментозной терапии, куда включают режим (избегание физических нагрузок, травмоопасных ситуаций и др.), диету (богатую белками, углеводами, жирами и др.), различные витамины (А, С), курсы которых повторяют каждые 3–4 мес.

Профилактика заболевания включает в себя адекватную пренатальную диагностику [21, 23], с помощью которой осуществляется профилактика тяжелых наследственных заболеваний. Она возможна только при планировании беременности задолго до ее наступления. Необходимо проводить медико-генетическое консультирование семьи, информирование семьи о риске развития наследственного заболевания, о возможностях диагностики и терапевтических методах лечения. Показания для консультирования — предыдущее рождение ребенка с ВБЭ, наличие заболевания у одного из родителей, установленное или подозреваемое заболевание в семье. Генетический анализ крови и кожи больного позволит уточнить тип и подтип ВБЭ, а также обнаружить мутацию соответствующего гена. При наступлении беременности в сроки 10–12 нед проводят биопсию ворсинок хориона для поиска известной мутации. Быстрое получение результатов (в течение 3–4 сут после взятия биоматериала) позволяет принимать решение о прерывании беременности.

Таким образом, не во всех случаях клинические проявления дерматоза позволяют выставить правильный диагноз и установить конкретную форму ВБЭ, особенно в первые месяцы жизни ребенка. В связи с этим важны дополнительные методы исследования, включая генетические, проводимые в процессе адекватной симптоматической терапии. Несомненно, что в ближайшие годы в терапию данного тяжелого заболевания будут внедрены такие высокотехнологические методы, как генная и белковая терапия, пересадка культур клеток и др.

Список литературы

1. Адаасевич В.П., Козин В.М. Генодерматозы. — М.: Медицинская литература, 2009. — С. 390–396.
2. Альбанова В.И. Буллезный эпидермолиз: первый год жизни // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. — 2010. — № 3. — С. 110–117.
3. Альбанова В.И., Гольченко В.А. Лечение буллезного эпидермолиза // Рос. журн. кожн. и венер. бол. — 2013. — № 4. — С. 21–24.
4. Альбанова В.И., Чикин В.В., Епишев Р.В. К вопросу о диагностике врожденного буллезного эпидермолиза // Вестн. дерматол. — 2014. — № 3. — С. 53–59.
5. Буллезный эпидермолиз / Под ред. Дж.Д. Файна и Х. Хинтнера. — М.: Практика, 2014. — 357 с.
6. Детская дерматология: справочник / Под ред. Д.П. Кроучука, А.Д. Манчини; пер. с англ. / Под ред. Н.Г. Короткого. — М.: Практическая медицина, 2010. — 608 с.
7. Каретникова Н.А., Гончарова В.А., Стыгар А.М. Современные возможности пренатальной диагностики генетической патологии в ранние сроки беременности // Проб. репродукции. — 2010. — № 2. — С. 82–86.
8. Корсунская И.М., Гришко Т.Н., Тамразова О.Б. Эпидермолиз буллезный врожденный // Вестн. последипломного образования. — 2001. — № 2. — С. 54–56.
9. Кубанова А.А., Альбанова В.И., Карамова А.Э., Чикин В.В. Распространенность врожденного буллезного эпидермолиза у населения Российской Федерации // Вестн. дерматол. — 2014. — № 6. — С. 21–30.
10. Кубанова А.А., Альбанова В.И., Епишев Р.В. Современные методы терапии врожденного буллезного эпидермолиза // Вестн. дерматол. — 2014. — № 6. — С. 47–56.
11. Маннанов А.М., Ключкова Т.А. Некоторые аспекты этиологии и патогенеза врожденного буллезного эпидермолиза // Новости дерматологии и венерологии. — 2001. — № 4. — С. 15–19.
12. Новиков П.В. Правовые аспекты редких (орфанных) заболеваний в России и в мире // Медицина. — 2013. — № 4. — С. 50–70.
13. Светляков А.В., Маркова Е.В., Казанцева О.М. Вопросы медико-генетического консультирования при преимплантационной генетической диагностике // Медицинская генетика. — 2008. — № 7. — С. 16–24.
14. Шустова О.А. Врожденный буллезный эпидермолиз // Dermatovenerology. — 2014. — Vol. 10. — N 3. — P. 553–555.
15. Aouthmany M., Keller E., Pilang M. Dermatopatghology

- diagnosis: junctional epidermolysis bullosa // *Cutis*.— 2012.— Vol. 90, N 2.— P. 81–82.
16. Burge S., Schomberg K. Bullous eruption of SLE—a case report and investigation of the relationship of anti-basement-membrane-zone antibodies to blistering // *Clin. Exp. Dermatol.*— 1991.— Vol. 16, N 2.— P. 133–138.
 17. Burgeson R.E. Type VII collagen, anchoring fibrils, and epidermolysis bullosa // *J. Invest. Dermatol.*— 1993.— Vol. 101, N 3.— P. 252–255.
 18. Castiglia D., Zambruno G. Molecular testing in epidermolysis bullosa // *Dermatol. Clin.*— 2010.— Vol. 28.— P. 223–229.
 19. Christiano A.M., Greenspan D.S., Hoffman G.G. A missense mutation in type VII collagen in two siblings with recessive dystrophic epidermolysis bullosa // *Nat. Gen.*— 1993.— Vol. 4.— P. 62–66.
 20. Domloge-Hultsch N., Benson P., Gammon R. A bullous skin disease patients with autoantibodies against separate epitopes in 1mol/Lsodium chloride split skin // *Arch. Dermatol.*— 1992.— Vol. 128, N 8.— P. 1096–1101.
 21. Dolan C.R., Smith L.T., Sybert V.P. Prenatal detection of epidermolysis bullosa letalis and pyloric atresia in a fetus by abnormal ultrasound and elevated α -fetoprotein // *Amer. J. Med. Gen.*— 1993.— Vol. 47.— P. 395–400.
 22. Goring H.D., Raith L. Immunodermatologie. Pathogenese-Diagnostic-Therapie.— Leipzig: Georg Thieme, 1990.— 271 p.
 23. Fassih H., MacGrath J.A. Prenatal diagnosis of epidermolysis bullosa // *Dermatol. Clin.*— 2010.— Vol. 28.— P. 231–237.
 24. Fine J.L., Eady R.A., Bauer E.A. The classification of inherited epidermolysis bullosa: Report of the Third International Consensus Meeting on diagnosis and classification of epidermolysis bullosa // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2008.— Vol. 58.— P. 931–950.
 25. Fine J.D., Hintner H. Life with epidermolysis bullosa: etiology, diagnosis, multidisciplinary care and therapy. Springer-Verlag.— Wien, 2009.— P. 210–226.
 26. Fine J.D. Inherited epidermolysis bullosa // *J. Rare. Dis.*— 2010.— Vol. 5.— P. 12–19.
 27. Fine J.D., Bruckner-Tuderman L., Eady R.A. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2014.— Vol. 70.— P. 1103–1126.
 28. Halagovec A., Rosocha J., Jautova J. Nase skusenosti s imunoblottingom v stanoveni buloznych ochoreni // *Orbis Med.*— 2000.— Vol. 1, N 1.— P. 2–3.
 29. Halagovec A. Zona epidermalnej bazalnej membrany // *Ibid.*— 2000.— Vol. 1, N 1.— P. 13–19.
 30. Halagovec A. Fibronektin v diagnostike ochoreni postihujucich extracelularnu dermalnu matrix a zonu epidermalnej bazalnej membrany // *Ibid.*— 2001.— Vol. 1, N 2.— P. 37–45.
 31. Halagovec A., Martinoskova K. Immunohistologicke stanoveni buloznych epidermoliz // *Ibid.*— 2001.— Vol. 1.— N 2.— P. 8–11.
 32. Handyside A.H., Kontogianni E.H., Hardy K. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by γ -specific DNA amplification // *Nature*.— 1990.— Vol. 344.— P. 768–770.
 33. Huilgol S.C., Bhogal B.S., Black M.M. Immunofluorescence of the immunobullous disorders // *Curr. J. Dermatol.*— 1995.— Vol. 5, N 1.— P. 186–195.
 34. Jonkmann M.F., Schuur J., Dijk F. Inflammatory variant of epidermolysis bullosa acquisita with IgG autoantibodies against type VII collagen and lamina alpha3 // *Arch. Dermatol.*— 2000.— Vol. 136, N 2.— P. 227–331.
 35. Goldschneider K.R., Good J., Harrop E. Pain care for patients with epidermolysis bullosa: best care practice guidelines // *BMC Medicine*.— 2014.— Vol. 12.— P. 178–187.
 36. Eady R.A., Dopping-Hepenstal P.J. Transmission electron microscopy for the diagnosis of epidermolysis bullosa // *Dermatol. Clin.*— 2010.— Vol. 28.— P. 211–222.
 37. El Hachem M., Zambruno G., Bourdon-Lanoy E. Multicentre consensus recommendations for skin care in inherited epidermolysis bullosa // *Orphanet. J. Rare SDis.*— 2014.— Vol. 9.— P. 76–80.
 38. Intong L.R., Murell D.F. How to take skin biopsies for epidermolysis bullosa // *Dermatol. Clin.*— 2010.— Vol. 28.— P. 197–200.
 39. Kramer S.M., Serrano M.C., Zillmann G. Oral health care for patients with epidermolysis bullosa—best clinical practice guidelines // *Int. J. Paediatr. Dent.*— 2012 (Suppl. 1).— P. 1–35.
 40. Lever W.F., Schaumberg-Lever G. Histopathology of the skin. Chapter 7: Noninfectious vesicular and bullous diseases.— Philadelphia: Lippincott, 1990.— P. 103–151.
 41. Mitsuhashi Y., Hashimoto I. Genetic abnormalities and clinical classification of epidermolysis bullosa // *Arch. Dermatol. Res.*— 2003.— Vol. 295.— P. 29–33.
 42. Nakamura H., Sawamura D., Goto M. Analysis of the COL17A1 in non-Herlitz junctional epidermolysis bullosa and amelogenesis imperfect // *Int. J. Mol. Med.*— 2006.— Vol. 18.— P. 333–337.
 43. Nicolas J.F., Michalaki H., Peyron E. Pathologie acquise de la junction dermo-epidermique // *Medecine/Sciences.*— 1993.— Vol. 9.— P. 376–386.
 44. Nischler E., Klausegger A., Huttner C. Diagnostic pitfalls in newborns and babies with blisters and erosions // *Dermatol. Res. Pract.*— 2009.— Vol. 23.— P. 320–328.
 45. Pohla-Gubo G., Cepeda-Valdes R., Hintner H. Immunofluorescence mapping for the diagnosis of congenital epidermolysis bullosa // *Dermatol. Clin.*— 2010.— Vol. 28.— P. 201–210.
 46. Pope E., Lara-Corrales I., Mellerio J. A consensus approach to wound care in epidermolysis bullosa // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2012.— Vol. 67.— P. 904–917.
 47. Sakuntabhai A., Hammami-Hauasli C., Bodemer C. Deletions within COL7A1 exons distant from consensus splice sites alter splicing and produce shortened polypeptides in dominant dystrophic epidermolysis bullosa // *Am. J. Hum. Gen.*— 1998.— Vol. 63.— P. 737–748.
 48. Tounta G., Kolialeksi A., Papantaniou N. Non-invasive prenatal diagnosis using cell-free fetal nucleic acids in maternal plasma progress overview beyond predictive and personalized diagnosis // *EPMA J.*— 2011.— Vol. 2.— P. 163–171.
 49. Uitto J., Richard G. Progress in epidermolysis bullosa: genetic classification and clinical implications // *Am. J. Med. Gen.*— 2004.— Vol. 131.— P. 61–74.
 50. Van de Velde H., De Rycke M., De Man C. The experience of two European preimplantation genetic diagnosis centres on human leukocyte antigen typing // *Hum. Reprod.*— 2009.— Vol. 24.— P. 732–740.
 51. Varki R., Sadowski S., Uitto J., Plender E. Epidermolysis bullosa. Type VII collagen mutations and phenotype-genotype correlations in the dystrophic subtypes // *J. Ved. Genet.*— 2007.— Vol. 44.— P. 181–192.
 52. Xu Z., Dong H., Sun X. A new keratin 5 mutation in family with Weber-Cockayne epidermolysis bullosa simple // *Clin. Exp. Dermatol.*— 2004.— Vol. 29.— P. 74–76.
 53. Woodley D.T., Reese M.J. Epidermolysis bullosa acquisita antigen, a new major component of cutaneous basement membrane is a glycoprotein with collagenous domains // *J. Invest. Dermatol.*— 1986.— Vol. 86, N 6.— P. 668–672.
 54. Woodley D.T., Sauder D., Tallery M. Localization of basement membrane components after dermo-epidermal junction separation // *Ibid.*— 1983.— Vol. 81, N 2.— P. 149–153.

А.Б. Рахматов

*Республіканський спеціалізований науково-практичний медичний центр дерматовенерології і косметології
Міністерства охорони здоров'я Республіки Узбекистан, Ташкент*

Бульозний епідермоліз: діагностика, лікування та профілактика

Вроджений бульозний епідермоліз розглядається як фенотипно і генетично гетерогенна група генодерматозів, зумовлених різними мутаціями в генах, які контролюють синтез структурних білків шкіри, що здійснюють епідермально-дермальні зв'язки.

У цій статті ми ставили за мету вказати поліморфізм клінічних виявів бульозного епідермолізу, для підтвердження яких повинні проводити імуногістохімічні дослідження.

Використано численні літературні дані про клінічні варіанти бульозного епідермолізу, де розглядають не тільки 4 класичні форми захворювання (проста, межова, дистрофічна і синдром Кіндлера), але і підтипи кожної форми генодерматозу. Окремо обговорюються питання, пов'язані з проведенням імуногістологічних досліджень при різних формах бульозного епідермолізу, коли за допомогою спеціальних антисироваток визначається локалізація таких білкових компонентів, як колаген IV типу, ламінін та ін. Було відзначено, що золотим стандартом при гістологічному дослідженні у хворих з бульозними дерматозами є імуногістологічні методи, що дають змогу визначити відкладення імуноглобулінів і компонентів комплементу в шкірі за допомогою імунофлюоресцентного методу.

Кожна нозологічна форма бульозного епідермолізу має генетичні (вивчення генеалогічних карт) особливості успадкування і імуногістологічну характеристику, що дає змогу проводити диференційну діагностику з іншими різновидами бульозних дерматозів.

Не у всіх випадках клінічні вияви бульозного дерматозу дають змогу виставити правильний діагноз і визначити конкретну форму бульозного епідермолізу. У зв'язку з цим важливі додаткові методи дослідження, включаючи генетичні, що проводяться в процесі адекватної симптоматичної терапії.

Ключові слова: бульозний епідермоліз, клінічні варіанти, діагностика, лікування, профілактика.

A.B. Rakhmatov

*Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatology and Venereology of the Ministry of Health
of the Republic of Uzbekistan, Tashkent*

Epidermolysis bullosa: treatment and prevention

Congenital epidermolysis bullosa is considered as a phenotypically and genetically heterogeneous group of genodermatoses caused by various mutations in the genes that control the synthesis of structural proteins of the skin, carrying out epidermal-dermal bonds.

In this article, we aimed to indicate the polymorphism of clinical manifestations of epidermolysis bullosa, which must be confirmed by immunohistochemical studies.

Numerous literature data were used on the clinical variants of epidermolysis bullosa, which consider not only 4 classical forms of the disease (simple, boundary, dystrophic and Kindlers syndrome), but also subtypes of each form of genodermatosis. Separately we discussed issues related to conducting immunohistological research in various forms of epidermolysis bullosa, when the localization of such protein components as collagen type IV, laminin and others was determined with the help of special antisera. It was noted that the gold standard for histological examination in patients with epidermolysis bullosa is immunohistological methods that allow determining the deposition of immunoglobulins and complement components in the skin by means of the immunofluorescence method.

Each nosological form of epidermolysis bullosa has genetic (study of genealogical charts) features of inheritance and an immunohistologic characteristic, which makes it possible to conduct differential diagnostics with other varieties of epidermolysis bullosa.

Not in all cases, the clinical findings of epidermolysis bullosa can help to make the correct diagnosis and determine the specific form of epidermolysis bullosa. In this regard, additional research methods are important, including genetic ones, conducted in the process of adequate symptomatic therapy.

Key words: epidermolysis bullosa, clinical variants, diagnostics, treatment, prophylaxis.

Дані про автора:

Рахматов Акрам Баратович, д. мед. н., проф., зав. відділу
Республіка Узбекистан, 100109, м. Ташкент, Алмазарський район, вул. Фаробі, 3
РСНПМЦДВнК МЗ РУз
Тел. +99890-175-69-73
E-mail: madamin87@inbox.ru