

Национальная Академия Микологии
ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

В.И. Альбанова

**Врожденный буллезный эпидермолиз:
клиника, диагностика, лечение**

Краткое руководство для врачей

Москва
2024

УДК 616.529.1

ББК 55.83

A56

A56 Врожденный буллезный эпидермолиз: клиника, диагностика, лечение. Краткое руководство для врачей. Альбанова В.И. Москва: Национальная академия микологии. 2024. – 358 с.

ISBN 978-5-901578-40-7

В руководстве рассмотрены этиология, клинические проявления, осложнения, диагностика и лечение врожденного буллезного эпидермолиза. Подробно освещены особенности ухода за кожей, применения раневых покрытий и лекарственных препаратов, используемых для лечения. Достойное внимание уделено информации по уходу и особенностям обращения с пациентами, просто изложены проблемы, наиболее часто интересующие врачей, больных и ухаживающих за ними лиц.

Краткое руководство предназначено для всех врачей, столкнувшихся с пациентами, страдающими редким наследственным дерматозом.

Все размещенные в руководстве фотографии пациентов из личного фотоархива автора.

УДК 616.529.1

ББК 55.83

Издано в Российской Федерации по рекомендации
Ученого совета Национальной академии микологии.

Рецензенты

д.м.н., профессор Соколова Татьяна Вениаминовна
д.м.н., профессор Тамразова Ольга Борисовна

ISBN 978-5-901578-40-7

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|--|-----|
| Список сокращений | 7 |
| 1. Определение, терминология..... | 10 |
| 2. Этиология. | |
| Структура дермо-эпидермального соединения | 14 |
| 3. Эпидемиология..... | 22 |
| Классификация, МКБ-10..... | 26 |
| 4. Клиническая картина и анамнез | 32 |
| 5. Общие признаки и проблемы | 32 |
| 5.1. Простой буллезный эпидермолиз (ПБЭ) | 41 |
| 5.2. Пограничный буллезный эпидермолиз (ПогрБЭ)..... | 56 |
| 5.3. Дистрофический буллезный эпидермолиз (ДБЭ) | 63 |
| 5.4. Буллезный эпидермолиз Киндлер | 83 |
| 6. Особенности заживления при ВБЭ | 88 |
| 6.1. Нормальное заживление | 88 |
| 6.2. Причины нарушения заживления при ВБЭ и способы его улучшения | 91 |
| 7. Пигментные невусы и новообразования..... | 102 |
| 7.1. Пигментные невусы | 102 |
| 7.2. Плоскоклеточный и базальноклеточный рак..... | 103 |
| 8. Диагностика | 114 |
| 8.1. Морфологические методы..... | 116 |
| 8.2. Молекулярно-генетическое исследование | 131 |
| 8.3. Пренатальная и преимплантационная диагностика | 135 |
| 8.4. Консультации специалистов | 138 |
| 9. Дифференциальная диагностика | 144 |
| 10. Генетика и медико-генетическое консультирование | 154 |

| | |
|--|-----|
| 10.1. Генетическая основа ВБЭ | 154 |
| 10.2. Медико-генетическое консультирование | 156 |
| 11. Лечение поражения кожи | 160 |
| 11.1. Заживление эрозий и язв – главный способ помочь пациенту | 160 |
| 11.2. Перевязки | 162 |
| 11.3. Стимуляция эпителизации | 183 |
| 11.4. Зуд | 188 |
| 11.5. Боли в очагах поражения | 192 |
| 11.6. Уход за кожей | 192 |
| 11.7. Физиотерапия | 194 |
| 12. Диагностика и лечение некожных поражений. Мультидисциплинарный подход | 198 |
| 12.1. Поражение слизистой оболочки полости рта и пищеварительного тракта | 199 |
| 12.2. Лечение стеноза пищевода | 202 |
| 12.3. Запоры | 204 |
| 12.4. Зубочелюстная система | 205 |
| 12.5. Лечение эрозий во рту, гигиенический уход, профилактика заболеваний зубочелюстной системы | 207 |
| 12.6. Отставание в росте, весе, развитии | 209 |
| 12.7. Анемия | 211 |
| 12.8. Нарушения питания и коррекция диеты | 212 |
| 12.9. Патология опорно-двигательного аппарата | 219 |
| 12.10. Лечение псевдосиндактилий и контрактур кистей и стоп | 222 |
| 12.11. Увеличение двигательной активности, лечебная физкультура | 227 |
| 12.12. Адаптационная терапия | 231 |
| 12.13. Поражение глаз | 234 |
| 12.14. Мочевыделительная система | 236 |
| 12.15. Половая система | 237 |

| | |
|---|-----|
| 12.16. Поражение верхних дыхательных путей и органов слуха..... | 238 |
| 12.17. Поражение сердечно-сосудистой системы..... | 239 |
| 12.18. Антибактериальная терапия..... | 240 |
| 12.19. Боль..... | 241 |
| 12.20. Лечение злокачественных новообразований..... | 245 |
| 12.21. Психосоциальные аспекты..... | 246 |
| 13. Беременность и роды у женщин с буллезным эпидермолизом | 252 |
| 13.1. Подготовка к беременности..... | 253 |
| 13.2. Течение беременности | 253 |
| 13.3. Родоразрешение | 256 |
| 13.4. Послеродовый период..... | 258 |
| 14. Ситуации, требующие неотложной помощи | 262 |
| 15. Наблюдение и диспансеризация..... | 272 |
| 16. Реабилитация | 276 |
| 17. Профилактика | 278 |
| 18. Профилактические прививки..... | 284 |
| 19. Прогноз..... | 288 |
| 20. Особенности, о которых нужно знать медицинским работникам, больным и ухаживающим за больными лицам..... | 292 |
| 20.1. Инъекции | 292 |
| 20.2. Взятие крови..... | 292 |
| 20.3. Получение биоптата | 293 |
| 20.4. Укладывание больного для проведения обследования | 294 |
| 20.5. Проведение различных манипуляций и инструментального обследования..... | 295 |
| 20.6. Дерматоскопия..... | 295 |
| 20.7. Постановка катетера или назогастрального зонда..... | 295 |

| | |
|--|-----|
| 20.8. Приобретение перевязочных средств..... | 296 |
| 20.9. Подготовка к перевязке..... | 296 |
| Приложение 1. Информация, важная для пациентов, их родителей и лиц, осуществляющих уход..... | 300 |
| Приложение 2. Куда обращаться за помощью..... | 353 |
| Приложение 3. Информация о заболевании, которую полезно иметь под рукой..... | 354 |
| Рекомендуемая литература..... | 356 |

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

МКБ – Международная классификация болезней

ВБЭ – врожденный буллезный эпидермолиз

ПБЭ – простой буллезный эпидермолиз

ДБЭ – дистрофический буллезный эпидермолиз

ПогрБЭ – пограничный буллезный эпидермолиз

ДДБЭ – доминантный дистрофический буллезный эпидермолиз

РДБЭ – рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз

нРИФ – непрямая реакция иммунофлюоресценции

КЦ – кератиноциты

БМ – базальная мембрана эпидермиса

**ГЛАВА 1.
ОПРЕДЕЛЕНИЕ,
ТЕРМИНОЛОГИЯ**

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ТЕРМИНОЛОГИЯ

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) – фенотипически и генетически гетерогенная группа генодерматозов, основным клиническим проявлением которых являются пузыри, возникающие на коже и слизистых оболочках после незначительного механического воздействия вследствие генетически обусловленных дефектов структурных белков кожи, обеспечивающих интраэпидермальные или дермоэпидермальные связи.

Терминология

Названия отдельных типов и подтипов ВБЭ претерпели в последние десятилетия существенные изменения. С одной стороны, прежние названия, существовавшие многие годы, стали привычны для дерматологов. Они в большинстве случаев отражали имена описавших их врачей – Н.Siemens, Н.Kobner, E.Cockayne, G.Dowling и др. С другой стороны, большое внимание, уделяемое этой группе заболеваний в XXI веке, позволило существенно расширить и упорядочить классификацию ВБЭ, насчитывающую к настоящему времени более 30 клинических форм (подтипов). В действующей классификации не принято использование фамилий, они остались неизменными для обозначения лишь единичных подтипов, например, синдром Киндлер. В таблице 1 с целью устранения терминологической путаницы приведены старые и новые названия некоторых подтипов заболевания.

Таблица 1. Изменение названий некоторых подтипов врождённого буллёзного эпидермолиза в соответствии с классификацией 2020 г

| Старое название | Новое название |
|---|---|
| Генерализованный простой Кёбнера | Простой среднетяжелый |
| Локализованный простой Вебера-Коккейна | Простой локализованный |
| Простой герпетиформный Доулинг-Меара | Простой тяжелый |
| Простой Огна | Простой, среднетяжелый (в отдельный подтип не выделен) |
| Генерализованный пограничный Херлитца | Пограничный тяжелый |
| Генерализованный атрофический пограничный не-Херлитца | Пограничный среднетяжелый |
| Гиперпластический дистрофический Коккейна-Турена | Доминантный дистрофический среднетяжелый |
| Белопапулоидный доминантный дистрофический Пазини | Исключен из классификации, как отдельный подтип |
| Рецессивный дистрофический Аллопо-Сименса | Рецессивный дистрофический тяжелый |
| Синдром Киндлер | Тип Киндлер |

Литература

1. Сборник Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015. Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. Врожденный буллезный эпидермолиз. https://www.cnikvi.ru/docs/2335_maket_30.pdf.
2. Буллезный эпидермолиз. Под ред. Дж.-Д.Файна и Х.Хинтнера. – М.:Практика, 2014. – 358 с.
3. Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling MC, Bruckner-Tuderman L, Diem A, et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. Br J Dermatol. 2020 Oct;183(4):614-627. doi: 10.1111/bjd.18921).
4. Клинические рекомендации «Врожденный буллезный эпидермолиз» https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020.

ГЛАВА 2.
ЭТИОЛОГИЯ. СТРУКТУРА
ДЕРМО-ЭПИДЕРМАЛЬНОГО
СОЕДИНЕНИЯ

2. ЭТИОЛОГИЯ. СТРУКТУРА ДЕРМО-ЭПИДЕРМАЛЬНОГО СОЕДИНЕНИЯ

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) – группа генетических моногенных заболеваний. Мутации генов, кодирующих синтез белков в структурах, обеспечивающих механическую стабильность эпидермиса (промежуточные филаменты, десмосомы) и дермо-эпидермального соединения (полудесмосомы, крепящие филаменты и крепящие фибриллы), обуславливают различные проявления ВБЭ. Базальные кератиноциты (КЦ) связаны друг с другом и базальной мембраной (БМ), а БМ – с подлежащей соединительной тканью дермы. С генетическими мутациями связаны такие нарушения синтеза белков, как недостаточное количество белка, функционально неполноценный белок или белок с такими нарушениями структуры, которые делают его доступным для разрушения протеазами.

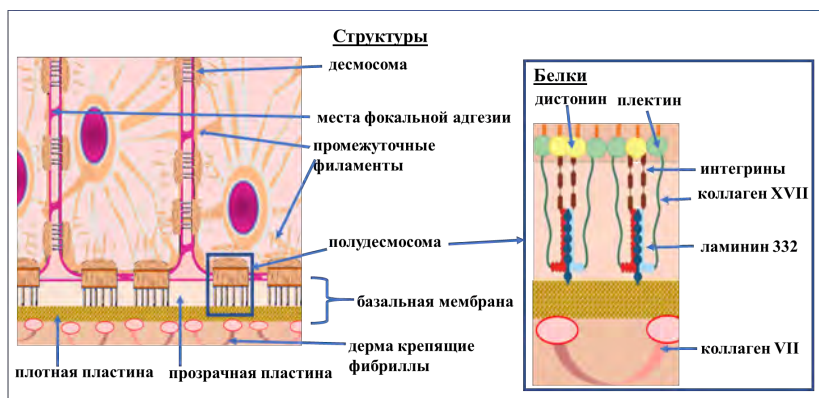


Рисунок 2.1. Схема структуры дермо-эпидермального соединения

Структура дермо-эпидермального соединения схематически представлена на рис. 2.1.

Базальные КЦ связаны с БМ эпидермиса полудесмосомами, в которых выделяют внутри- и внеклеточную части. В цитоплазме базальных КЦ находятся промежуточные филаменты, непосредственно связанные с внутренней частью полудесмосом и десмосом. Кератины 5 и 14 представляют собой важную часть промежуточных филаментов, позволяющих КЦ удерживать свою форму, а также сохранять целостной структуру эпидермиса. Полудесмосомы связывают базальные КЦ с БМ, поэтому дефекты белков полудесмосом влекут за собой неполноценность этого соединения с образованием расщепления, а затем и пузырей выше базальной мембраны. Плектин играет важную роль в стабилизации и сохранении сети промежуточных филаментов в КЦ, в том числе в прикреплении их к местам межклеточных контактов и к полудесмосомам.

Белок дистонин, также известный под названием антиген буллезного пемфигоида 1 (БПАГ1, или БП230), участвует в регуляции адгезии КЦ и в контроле экспрессии интегринов. Плектин и дистонин относятся к семейству плакинов, обеспечивая ряд межбелковых взаимодействий, а также связывая два трансмембранных белка, составляющих внеклеточную часть полудесмосом, - $\alpha\beta 4$ -интегрин и коллаген XVII типа (также известный как БПАГ2, или БП180). Экзофиллин 5, как предполагается, участвует в контроле образования и направленного движения пузырьков через клеточную мембрану. Недавно открытый Келч-подобный белок 24 предположительно выполняет регуляторную функцию в отношении промежуточных

филаментов.

Непосредственно под цитоплазматической мембраной базальных КЦ располагается электронно-прозрачная область (т.н. прозрачная пластинка) и ниже электронно-плотная область (т.н. плотная пластинка), составляющие вместе базальную мембрану (БМ) эпидермиса. Сквозь прозрачную пластинку, лежащую непосредственно под полудесмосомами, проходят тонкие якорные филаменты, состоящие из коллагена XVII типа и проникающие в плотную пластинку. Ламинин-332 (старое название ламинин-5) состоит из 3 цепей ($\alpha 3$, $\beta 3$ и $\gamma 2$) связывает полудесмосомы и обе пластинки БМ с дермой. Для осуществления этой связи ламинин 332 взаимодействует с $\alpha 6\beta 4$ -интегрином в полудесмосомах и с $\alpha 3\beta 1$ -интегрином в участках фокальной адгезии. Со стороны дермы ламинин 332 связывается с коллагеном VII типа (крепящими фибриллами).

Коллаген XVII типа представляет собой трансмембранный белок в структуре крепящих филаментов, один конец которых локализован в цитоплазме КЦ, а другой в БМ. Интегрины обеспечивают прочность соединения полудесмосом и БМ. Под плотной пластинкой в дерме локализуются структуры, напоминающие петли, это якорные фибриллы, состоящие из коллагена VII типа. Петли начинаются и заканчиваются в плотной пластинке БМ, обеспечивая связь плотной пластинки с дермой. При недостаточной выработке или отсутствии синтеза коллагена VII типа разобщаются БМ и дерма и развиваются самые тяжелые подтипы ВБЭ, причем чем меньше вырабатывается коллагена, тем серьезнее поражение кожи, а поскольку этот тип коллагена присутствует в эпителии любого типа, некожные симптомы

обуславливают тяжесть проявлений.

Важная роль в обеспечении прочности дермо-эпидермального соединения отводится гену FERMT1 (или KIND1), ответственному за синтез киндлина-1. Этот белок, вероятно, обеспечивает связь цитоскелета с β 1-интегринами и внеклеточным матриксом в местах фокальной адгезии, расположенных на нижнем полюсе базальных КЦ между полудесмосомами, участвуя таким образом в клеточной адгезии.

Недостаток синтеза FERMT1 проявляется в потере клеточной адгезии, пролиферации и поляризации КЦ. Вследствие таких изменений появление щелей и в дальнейшем пузырей возможно интраэпидермально, внутри и под БМ. Связь между КЦ обеспечивается десмосомами, состоящими из белков клеточной адгезии (десмоглеина и десмоколлина) и адапторных белков (десмоплакина, плакофиллина и плакоглобина).

Заключение

Развитие ВБЭ связано с нарушением синтеза белков, включенных в структуры, обеспечивающие целостность эпидермиса и дермо-эпидермальные связи. Эти белки имеют различную локализацию в зоне дермо-эпидермального соединения: в базальных КЦ локализуются кератины 5 и 14, внутри прозрачной пластинки (*lamina lucida*) базальной мембраны – интегрин α 6 β 4, ламинин 332, коллаген XVII типа, под плотной пластинкой (*lamina densa*) базальной мембраны – коллаген VII типа, на разных уровнях эпидермиса – киндлин.

Литература

1. Nyström A, Velati D, Mittapalli VR, Fritsch A, Kern JS, Bruckner-Tuderman L. Collagen VII plays a dual role in wound healing. *J Clin Invest*. 2013 Aug;123(8):3498-509. doi: 10.1172/JCI68127.
2. Буллезный эпидермолиз. Под ред. Дж.-Д.Файна и Х.Хинтнера. – М.:Практика, 2014. – 358 с.
3. Mariath LM, Santin JT, Schuler-Faccini L, Kiszewski AE. Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects. *An Bras Dermatol*. 2020 Sep-Oct;95(5):551-569. doi: 10.1016/j.abd.2020.05.001.

ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В РФ ВБЭ относится к орфанным (очень редким, не более 10 случаев на 100 000 населения) заболеваниям. Данные о распространенности и заболеваемости ВБЭ в России опубликованы впервые в 2015 г. Согласно сведениям, полученным в 70 из 85 субъектов Российской Федерации, всего зарегистрировано 438 больных ВБЭ — 48% женщин и 52% мужчин, что составляет в среднем – 3,64 случая на 1 млн населения. Популяционная частота ВБЭ в России составляет 1:50000–1:300000. По состоянию на конец 2016 г. в 60 субъектах Российской Федерации зарегистрировано 417 случаев. Соответствующий показатель распространенности ВБЭ равен 3,9 на 1 млн. населения. Заболеваемость ВБЭ всего населения Российской Федерации в 2016 г. составила 13,9 на 1 млн населения.

В США, где проанализированы данные 3271 пациентов, распространенность ВБЭ оценена 11,7 на 1 млн населения. Наиболее часто встречаются ПБЭ (6 на 1 млн населения), а из них чаще локализованные подтипы. В Бразилии насчитывается более 900 пациентов. В большинстве стран мира отмечается преобладание простого ВБЭ, в ряде стран – дистрофического ВБЭ, значительно реже диагностируется пограничный тип заболевания. Лица мужского и женского пола страдают в равной степени. Среди больных преобладают дети, что обусловлено, по-видимому, отсутствием обращения за медицинской помощью многих взрослых больных, а также короткой продолжительностью жизни при тяжелых подтипах.

Литература

1. Кубанов А. А., Альбанова В. И., Карамова А.Э., Чикин В.В., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Распространенность врожденного буллезного эпидермолиза у населения Российской Федерации. Вестник дерматологии и венерологии 2015; 3: 21—30.
2. Кубанов А.А., Каримова А.Э., Чикин В. В., и др. Эпидемиология и состояние оказания медицинской помощи больным врожденным буллезным эпидермолизом в Российской Федерации. Вестник Российской академии медицинских наук. 2018; 73 (6): 420—430.
3. Fine JD. Epidemiology of Inherited Epidermolysis Bullosa Based on Incidence and Prevalence Estimates from the National Epidermolysis Bullosa Registry. *JAMA Dermatol.* 2016;152:1231–1238.
4. Mariath LM, Santin JT, Schuler-Faccini L, Kiszewski AE. Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects. *An Bras Dermatol.* 2020 Sep-Oct;95(5):551-569. doi: 10.1016/j.abd.2020.05.001.

**ГЛАВА 4.
КЛАССИФИКАЦИЯ,
МКБ-10**

4. КЛАССИФИКАЦИЯ, МКБ-10

Согласно рекомендациям по диагностике и классификации 2014 г. различают 4 основных типа ВБЭ и около 30 клинических форм (подтипов) заболевания. В классификации ВБЭ также учитываются патоморфологические данные. Основные типы ВБЭ - простой буллезный эпидермолиз (ПБЭ), пограничный буллезный эпидермолиз (ПогрБЭ), дистрофический буллезный эпидермолиз (ДБЭ) и синдром Киндлер (СК). В классификацию 2014 г. введено понятие «типов» и «подтипов», заменивших прежде используемые «клинические формы», изменены некоторые названия, в частности, устранено использование в названии имен собственных за исключением синдрома Киндлер. Классификация пересмотрена в 2020 г., из нее исключены поверхностные, легко протекающие подтипы. В новой классификации 34 различных подтипа ВБЭ – 14 ПБЭ, 9 ПогрБЭ и 11 ДБЭ (Табл.2).

МКБ-10

Буллезный эпидермолиз (Q81)

Q81.0 – Эпидермолиз буллезный простой

Q81.1 – Эпидермолиз буллезный летальный

Q81.2 – Эпидермолиз буллезный дистрофический

Q81.8 – Другой буллезный эпидермолиз

Q81.9 – Буллезный эпидермолиз неуточненный

Таблица 2. Классификация врожденного буллёзного эпидермолиза 2020 (по С. Нас и соавт., 2020)

| Основной тип (тип наследования) | Подтип | Ген (белок) |
|---------------------------------|---|---|
| Простой (аутосомно-доминантный) | Простой локализованный | KRT5 (кератин 5 – K5) KRT14 (кератин 14 – K14) |
| | Простой среднетяжелый | KRT5 (кератин 5 – K5) KRT14 (кератин 14 – K14) |
| | Простой тяжелый | KRT5 (кератин 5 – K5) KRT14 (кератин 14 – K14) |
| | Простой с пятнистой пигментацией | KRT5 (кератин 5 – K5) |
| | Простой кольцевидный мигрирующий | KRT5 (кератин 5 – K5) |
| | Простой среднетяжелый | PLEC (плектин) |
| Простой (аутосомно-рецессивный) | Простой среднетяжелый или тяжелый | KRT5 (кератин 5 – K5) KRT14 (кератин 14 – K14) |
| | Простой среднетяжелый | PLEC (плектин) |
| | Простой локализованный или среднетяжелый с дефицитом BP230 ¹ | STD (антиген буллезного пемфигоида 1 – BP230) |
| | Простой локализованный или среднетяжелый с дефицитом экзофиллина-5 | EXPH5 (экзофиллин-5) |
| | Простой среднетяжелый с мышечной дистрофией | PLEC (плектин) |
| | Простой тяжелый с атрезией пилоруса | PLEC (плектин) |
| | Простой локализованный с нефропатией | CD151(CD151 антиген) ² |

Таблица 2. Продолжение

| Основной тип (тип наследования) | Подтип | Ген (белок) |
|--|---|---|
| Пограничный (аутосомно-рецессивный) | Пограничный тяжелый | <i>LAMA3, LAMAB3, LAMAC2</i> (ламинин 332) |
| | Пограничный среднетяжелый | <i>LAMA3, LAMAB3, LAMAC2</i> (ламинин 332) |
| | Пограничный среднетяжелый | <i>COL17A</i> (коллаген XVII) |
| | Пограничный с атрезией пилоруса | <i>ITGB4, ITGA6</i> ($\alpha 6\beta 4$ интегрин) |
| | Пограничный локализованный | <i>COL17A</i> (коллаген XVII), <i>ITGB4</i> ($\alpha 6\beta 4$ интегрин), <i>LAMA3, LAMAB3, LAMAC2</i> (ламинин 332), <i>ITGA3</i> ($\alpha 3$ субъединица интегрина) |
| | Пограничный инверсный | <i>LAMA3, LAMAB3, LAMAC2</i> (ламинин 332) |
| | Пограничный с поздним началом | <i>COL17A</i> (коллаген XVII) |
| Дистрофический (аутосомно-доминантный) | Пограничный (ЛОК-синдром) ³ | <i>LAMA3A</i> ($\alpha 3A$ -ламинин) |
| | Доминантный среднетяжелый | <i>COL7A</i> (коллаген VII типа) |
| | Доминантный локализованный ⁴ | <i>COL7A</i> (коллаген VII типа) |
| | Доминантный пруригинозный | <i>COL7A</i> (коллаген VII типа) |
| Дистрофический (аутосомно-рецессивный) | Доминантный самоулучшающийся | <i>COL7A</i> (коллаген VII типа) |
| | Рецессивный тяжелый | <i>COL7A</i> (коллаген VII типа) |
| | Рецессивный среднетяжелый | <i>COL7A</i> (коллаген VII типа) |
| | Рецессивный инверсный | <i>COL7A</i> (коллаген VII типа) |
| | Рецессивный локализованный ⁵ | <i>COL7A</i> (коллаген VII типа) |
| | Рецессивный пруригинозный | <i>COL7A</i> (коллаген VII типа) |
| | Рецессивный самоулучшающийся ⁶ | <i>COL7A</i> (коллаген VII типа) |
| Тип Киндлер (аутосомно-рецессивный) | Тип Киндлер | <i>FERMT1</i> (киндлин ¹) |

Примечания: ¹BP230, BPAG1 и дистонин – синонимы; ² CD151 антиген и тетраспанин 24 – синонимы; ³ЛОК-синдром – ларинго-онихо-кожный; ⁴ДДБЭ локализованный включает подтипы, ранее называвшиеся ДДБЭ претибиальный, ДДБЭ с поражением только ногтей и ДДБЭ акральный; ⁵РДБЭ локализованный включает подтип, ранее называемый РДБЭ претибиальный; ⁶РДБЭ самоулучшающийся ранее назывался транзиторный буллезный дермолиз новорожденных.

Литература

1. Клинические рекомендации «Врожденный буллезный эпидермолиз» https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020.
2. Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling MC, Bruckner-Tuderman L, Diem A, Fine JD, et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol.* 2020 Oct;183(4):614-627. doi: 10.1111/bjd.18921).

**ГЛАВА 5.
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА
И АНАМНЕЗ**

5. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И АНАМНЕЗ

5.1 Общие признаки и проблемы

Клинические проявления разных подтипов ВБЭ связаны с уровнем образования пузырей и разнообразием мутаций генов, их вызывающих. Если пузырь образован на уровне эпидермиса, как это бывает при ПБЭ, то в дальнейшем возникает эрозия, а если глубже (при других типах ВБЭ), то язва. Эрозии заживают без образования рубцов, язвы – с явлениями рубцовой атрофии кожи. Высыпания варьируют от локализованных до диссеминированных и генерализованных, порой захватывающих более 50% кожи.

Заживление может происходить бесследно, оставлять гипо- или гиперпигментацию, легкую атрофию или рубцы. Отдельные подтипы отличаются вовлечением слизистых оболочек (полости рта, глотки, пищевода, дыхательных путей, глаз и мочеполовых органов), волос и ногтей, а также некожными поражениями с вовлечением зубов, костей, суставов, сердца, почек, мочеполовой системы, системы крови, задержкой роста и развития, склонностью к развитию злокачественных опухолей кожи в молодом возрасте.

Выделяют синдромальные подтипы, когда генетические дефекты в разных тканях ведут к первичному вовлечению других органов и систем, например, подтипы с атрезией пилоруса, мышечной дистрофией, кардиомиопатией. Многообразие клинической картины обуславливает возможность постановки

диагноза на основании ее изучения и анализа анамнестических данных, что легче удается у взрослых пациентов и старших детей, когда сложилась полная клиническая картина определенного подтипа. И все же есть общие для всей группы черты, позволяющие отличить ВБЭ от других заболеваний. Основные клинические признаки любой формы (подтипа):

- повышенная ранимость кожи и в результате наличие пузырей и эрозий;
- появление пузырей и/или эрозий преимущественно в связи с незначительным механическим воздействием;
- расположение высыпаний на наиболее травмируемых участках и в местах растяжения кожи;
- начало заболевания с рождения или первых недель жизни (за редким исключением).

Первичными морфологическими элементами могут быть не только пузыри. Милиумы (мелкие эпидермальные кисты), дистрофические изменения ногтей, грануляции, ладонно-подошвенная кератодермия, диффузная алопеция, пойкилодермия, белые папулы развиваются часто без связи с предсуществующими пузырями.

В то же время появление этих элементов возможно на местах пузырей и эрозий, то есть они могут быть вторичными. Ко вторичным элементам также относятся аплазия кожи (отсутствие эпидермиса при рождении в результате внутриутробного поражения кожи), атрофия, рубцы, псевдосиндактилии, контрактуры, нарушения пигментации, анальные трещины,

пигментные невусы, анонихия, отсутствие роста волос на теле, опухоли кожи.

Первичными, то есть не связанными с появлением высыпаний на коже и слизистых оболочках, могут быть такие некожные поражения, как кариес, гипоплазия зубной эмали, анемия, отставание в весе и росте, половом развитии, мышечная слабость, миалгии, артралгии, кардиомиопатия, боли в сердце, аритмия. Вторичными некожными проявлениями считаются дисфагия, микростомия, анкилоглоссия, дефекты речи, сужение пищевода, запоры, низкий вес, неправильное расположение зубов, адентия, помутнение роговицы, сращение век, сужение слухового прохода и снижение слуха, стриктуры мочеточников, влагалища, стеноз гортани.

Количество высыпаний и площадь поражения не зависят от подтипа ВБЭ (за исключением локализованных форм). Наиболее тяжелое течение и неблагоприятный прогноз имеют генерализованные тяжелые подтипы пограничного ВБЭ и рецессивного дистрофического ВБЭ.

Основные жалобы и проблемы при ВБЭ:

- раны (лишенные эпидермиса участки поражения, эрозии и язвы) – большая площадь поражения, появление новых, плохое заживление, инфицирование (корочки, нагноение);
- участки, где раньше были пузыри – сухость, стягивание кожи, шелушение, трещины, атрофия, рубцы;
- пигментные пятна – на местах, где раньше были пузыри, недавнее появление, быстрый рост, много родинок,

изменения их цвета, размера, очертаний;

- милиумы (мелкие кисты);
- участки уплотнения типа мозолей на ладонях и подошвах, загрубение кожи, трещины;
- возникновение образований, которых раньше не было – похожих на бородавки или корочки, которые не удается ничем удалить;
- изменения (утолщение, истончение) или отсутствие ногтей на руках и ногах, возможность их восстановления;
- разрежение или отсутствие волос на голове и/или других участках тела (лобковая область, подмышки);
- неправильное положение, разрушение, выпадение зубов, изменение цвета зубной эмали, затруднения в уходе за зубами, проблемы с лечением и протезированием, воспаление десен, боли;
- проблемы с глазами – ощущение инородного тела, рези, жжение, невозможность терпеть яркий свет, плохое зрение, зуд и воспаление век, гнойные выделения из глаз по утрам или целый день, сращение век, затруднение открывания глаз, выворот век;
- язвочки во рту, болезненность, плохое открывание рта, уменьшение подвижности языка;
- затруднения глотания (поперхивание), болезненность при глотании, возможность принимать только мягкую пищу или жидкость, слюнотечение, тошнота, рвота, отрыжка, кислый вкус во рту;
- отсутствие аппетита, отказ от еды, недостаточная прибавка в весе, крайняя худоба;

- запоры, болезненность при опорожнении кишечника, поносы, свежая кровь в кале, боли после опорожнения, постоянные боли и/или трещины в области заднепроходного отверстия;
- затруднения мочеиспускания, болезненность, длительное тонкой струйкой или каплями, частые жгучие боли и позывы на мочеиспускание, плохие анализы мочи;
- затруднения при дыхании, нехватка воздуха;
- боли в мышцах, суставах, утренняя скованность (плохо разгибаются руки, ноги, позвоночник), мышечная слабость;
- плохо разгибаются или не разгибаются пальцы рук и/или ног, сращение пальцев, формирование «кулачковой» кисти;
- низкий уровень гемоглобина, сывороточного железа, постоянная бледность, слабость, головокружение;
- боли в сердце, сердцебиение, нарушения сердечного ритма, изменения в электрокардиограмме;
- отставание в росте и развитии, позднее половое созревание, отсутствие или позднее наступление менструации.

При осмотре и сборе анамнеза следует обратить внимание на признаки, характеризующие разные подтипы ВБЭ (таб.3).

Таблица 3. Признаки, на которые важно обратить внимание

| Признаки | Вероятный тип и подтип ВБЭ |
|--|---|
| <p>Пузыри:</p> <ul style="list-style-type: none"> • полусферовидные, с плотной крышкой • вялые, со свисающей под весом жидкости нижней частью • с геморрагическим или гнойным содержимым, группирующиеся в дуги и гирлянды • быстро эрозирующиеся | <p>Простой</p> <p>ПогрБЭ, ДБЭ</p> <p>ПБЭ тяжелый</p> <p>ПогрБЭ, ДБЭ</p> |
| <p>Заживление эрозий:</p> <ul style="list-style-type: none"> • за 2-3 дня • недели и месяцы • с пигментацией <ul style="list-style-type: none"> • с образованием пигментных невусов • с образованием рубцов • с образованием грануляций вокруг эрозий и на ногтевых валиках • с формированием контрактур и псевдосиндактилий на стопах и кистях • с формированием контрактур локтевых, плечевых, коленных и голеностопных суставов | <p>ПБЭ</p> <p>ПогрБЭ, ДБЭ</p> <p>ПБЭ тяжелый, ПБЭ с пятнистой пигментацией</p> <p>ДБЭ, ПогрБЭ</p> <p>ДБЭ, ПогрБЭ</p> <p>ПогрБЭ тяжелый и среднетяжелый</p> <p>РДБЭ, тяжелый и среднетяжелый ПогрБЭ</p> <p>РДБЭ тяжелый, БЭК, ПогрБЭ среднетяжелый</p> <p>РДБЭ тяжелый</p> |
| <p>Локализация пузырей и эрозий:</p> <ul style="list-style-type: none"> • на всем теле • почти исключительно на кистях и стопах • преимущественно на голенях • на одних и тех же местах | <p>Тяжелые и среднетяжелые подтипы</p> <p>ПБЭ локализованный</p> <p>ДДБЭ пруригинозный, РДБЭ</p> <p>ДДБЭ</p> |

Таблица 3. Продолжение

| Признаки | Вероятный тип и подтип ВБЭ |
|--|---|
| Милиумы | Любой подтип |
| Постоянный мучительный зуд | ДДБЭ пруригинозный, РДБЭ, ПБЭ тяжелый |
| Ухудшение летом Улучшение при повышении температуры тела | Все подтипы ПБЭ тяжелый |
| Поражение слизистых оболочек: <ul style="list-style-type: none"> • полости рта • пищевода • прямой кишки и ануса • мочеочников и гениталий | Все типы и подтипы ДБЭ ДБЭ БЭК, ПогрБЭ тяжелый |
| Врожденная аплазия кожи | ПБЭ и ПогрБЭ с атрезией пилоруса, ДБЭ |
| Микростомия, анкилоглоссия, зарращение вестибулярных складок, сглаживание сосочков языка | РДБЭ, БЭК |
| ЖКТ: <ul style="list-style-type: none"> • дисфагия, сужение пищевода, гастроэзофагеальный рефлюкс, запоры • анальные трещины, стеноз | ПогрБЭ, РДБЭ РДБЭ, БЭК |
| Атрезия пилоруса | ПБЭ тяжелый и ПогрБЭ с атрезией пилоруса |
| Образование в пубертате или позже беловатых «шагреневых» папул и бляшек в зоне поясницы Пойкилодермия, фоточувствительность | ДДБЭ БЭК |
| Гиперкератоз подошв, реже ладоней | ПБЭ, ПогрБЭ среднетяжелый, БЭК |
| Зубы: <ul style="list-style-type: none"> • множественный кариес, аномалии расположения • гипоплазия эмали • пародонтоз, безболезненное выпадение | ДБЭ ПогрБЭ БЭК |

Таблица 3. Продолжение

| Признаки | Вероятный тип и подтип ВБЭ |
|---|--|
| <p>Ногти:</p> <ul style="list-style-type: none"> • утолщение, часто онихомикоз • микронихия, ониходистрофия • отсутствие части ногтевых пластинок • отсутствие полное со сглаживанием ногтевых валиков и ложа • отсутствие ногтей с рождения | <p>ПБЭ ДДБЭ ДБЭ, Погр БЭ тяжелый и среднетяжелый</p> <p>РДБЭ</p> <p>РДБЭ тяжелый</p> |
| <p>Волосы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • поредение • рубцовая алопеция • отсутствие волос на теле после пубертата | <p>ПогрБЭ, ДБЭ РДБЭ РДБЭ</p> |
| <p>Злокачественные новообразования:</p> <ul style="list-style-type: none"> • базальноклеточный рак • плоскоклеточный рак | <p>Тяжелый ПБЭ РДБЭ, ПогрБЭ, БЭК</p> |
| <p>Глаза:</p> <ul style="list-style-type: none"> • эрозии роговицы, кератит, блефарит • сращение век • эктропион | <p>РДБЭ и ПогрБЭ тяжелые РДБЭ, ПогрБЭ РДБЭ, ПогрБЭ, БЭК</p> |
| <p>Сужение слухового канала, снижение слуха</p> | <p>РДБЭ</p> |
| <p>Мочеполовая система:</p> <ul style="list-style-type: none"> • рубцевание вульвы и влагалища, сужение влагалища • пороки развития, стеноз мочеочника, рецидивирующий цистит • почечная недостаточность | <p>Инверсный РДБЭ, БЭК</p> <p>Подтипы с атрезией пилоруса, БЭК, РДБЭ тяжелый, ПогрБЭ с атрезией пилоруса и среднетяжелый</p> |
| <p>Дыхательная система: стеноз трахеи или гортани, острая респираторная недостаточность</p> | <p>ПогрБЭ тяжелый, ПБЭ тяжелый и с мышечной дистрофией</p> |

Таблица 3. Продолжение

| Признаки | Вероятный тип и подтип ВБЭ |
|--|---|
| Остеопороз | РДБЭ |
| Анемия | Все тяжелые подтипы |
| Кардиомиопатия | РДБЭ и ПБЭ тяжелые, ПогрБЭ среднетяжелый |
| Мышечные боли и мышечная слабость | ПБЭ с атрезией пилоруса и мышечной дистрофией |
| Задержка полового развития, отставание в физическом развитии, низкий рост, высокий голос | РДБЭ, ПогрБЭ тяжелый и среднетяжелый, БЭК |

Сокращения: БЭ – буллезный эпидермолиз; ПБЭ – простой буллезный эпидермолиз; ПогрБЭ – пограничный буллезный эпидермолиз; ДБЭ – дистрофический буллезный эпидермолиз; ДДБЭ – доминантный дистрофический буллезный эпидермолиз; РДБЭ – рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз, БЭК – буллезный эпидермолиз Киндлер.

В данном разделе рассмотрены только чаще встречающиеся подтипы заболевания, остальные в научной литературе описаны, как единичные случаи.

5.2. Простой буллезный эпидермолиз (ПБЭ)

ПБЭ отличается многообразием проявлений с различной степенью тяжести заболевания. Наиболее частые подтипы наследуются аутосомно-доминантно. Подтипы ПБЭ ассоциированы по крайней мере с 7 генами.

5.2.1. Простой среднетяжелый буллезный эпидермолиз (старое название – тяжелый генерализованный простой буллезный эпидермолиз Кёбнера)

Заболевание начинается с рождения или первой недели жизни. В большинстве случаев высыпания вначале ограничены травмируемыми при движениях участками, наиболее частая локализация – стопы, реже – конечности, шея, спина, ягодицы.

В первые годы жизни пузыри образуются чаще спонтанно, позже становится очевидной связь с незначительной травмой. Наиболее тяжело заболевание протекает в первый год жизни, в дальнейшем количество, распространенность высыпаний и частота их появления уменьшается. В периоде полового созревания у большинства пациентов наступает улучшение, затем стабилизация, и на протяжении многих лет картина не меняется, с наступлением менопаузы у женщин наблюдается улучшение. С 2-летнего возраста отмечается сезонность обострений с ухудшением в теплый период, зимой высыпания появляются редко.

Пузыри могут быть размером до 4 см, полушаровидной формы, с плотной покрывкой, не всегда вскрываются, при

вскрытии эрозии заживают за 2-3 дня, не оставляя рубцов. При инфицировании заживление затягивается до 6-7 дней. После 2-летнего возраста отмечается гипергидроз ладоней и подошв, а также диффузный или очаговый гиперкератоз стоп, реже ладоней, сохраняющиеся и во взрослом возрасте. Ногтевые пластинки стоп часто поражаются грибами. Высыпания в полости рта редки, заживают за 2-4 дня (Рис.5.1- 5.4).



Рисунок 5.1. ПБЭ среднетяжелый. Крупные пузыри полушаровидной формы с плотной крышкой



Рисунок 5.2. ПБЭ среднетяжелый. Пузыри и эрозии на кистях и туловище у ребенка 1 г. 6 мес. (А, Б)



Рисунок 5.3. ПБЭ среднетяжелый. Гиперкератоз подошв у ребенка 4 лет

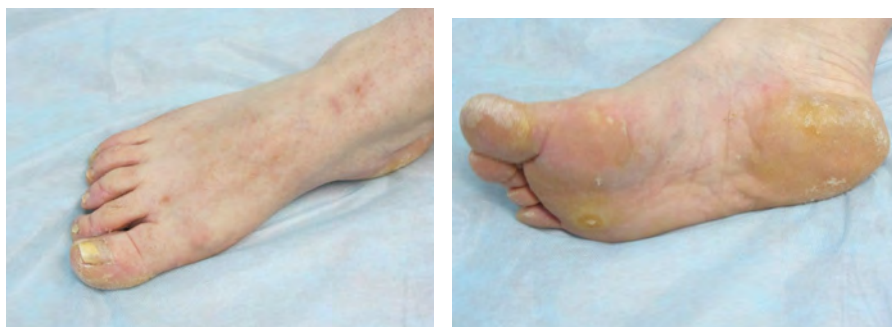


Рисунок 5.4. ПБЭ среднетяжелый. Гиперкератоз подошв и онихомикоз у женщины 46 лет, матери ребенка на рис. 5.3

5.2.2. Локализованный простой буллёзный эпидермолиз (старое название – локализованный или ладонно-подошвенный простой буллёзный эпидермолиз Вебера-Коккейна)

Заболевание в большинстве случаев носит семейный характер, при межсемейных различиях отмечается значительное внутрисемейное сходство.

Первые пузыри локализуются, как правило, на стопах, что связано с началом ходьбы, но иногда они возникают и раньше. В дальнейшем пузыри появляются и на кистях. Пузыри образуются на местах давления и трения, всегда в результате травмирования, обычно через 20-30 минут после травмы. Пузыри крупные, полушаровидные, размером до 4 см, с плотной крышкой, самостоятельно не вскрываются, эрозии заживают за 2-3 дня, не оставляя рубцов, иногда с образованием милиумов. Характерно появление пузырей на одном и том же месте, где через несколько лет развивается легкая атрофия кожи. У всех пациентов отмечается гипергидроз ладоней и подошв, очаговый или диффузный гиперкератоз подошв, у части больных также ладоней. У всех детей старше 13 лет изменены ногтевые пластинки стоп (утолщение, искривление, желтоватый цвет) (Рис. 5.5-5.10). Обострение отмечается в теплое время года. Слизистые оболочки не поражены.



Рисунок 5.5. ПБЭ локализованный. Крупные полушаровидные пузыри на стопах



Рисунок 5.6. ПБЭ локализованный. Гиперкератоз ладоней у ребенка 1 год 3 мес.



Рисунок 5.6. ПБЭ локализованный. Гиперкератоз подошв у ребенка 5 лет



Рисунок 5.8. Изменения ногтей у ребенка

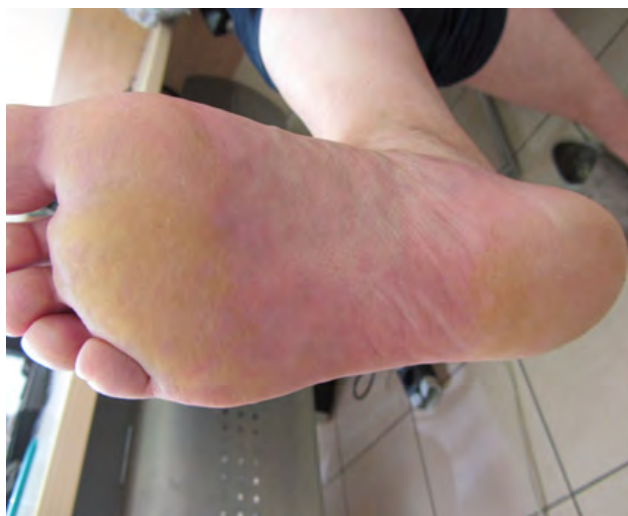


Рисунок 5.9. ПБЭ локализованный. Диффузный гиперкератоз у женщины 34 лет



Рисунок 5.10. ПБЭ локализованный. Онихомикоз у пациента 28 лет

Заболевание в большинстве случаев прослеживается в родословной, при межсемейных различиях отмечается значительное внутрисемейное сходство клинической картины и течения. С возрастом происходит облегчение заболевания,

гипергидроз усиливается в период полового созревания, гиперкератоз и изменения ногтей сохраняются всю жизнь.

5.2.3. Тяжелый простой буллёзный эпидермолиз (старое название – простой герпетиформный буллёзный эпидермолиз Доулинг-Меара)

Множественные пузыри на коже и слизистой оболочке полости рта появляются с рождения или в течение первой недели жизни. С самого начала высыпания генерализованные, с преимущественной локализацией на кистях, стопах, шее и вокруг рта, не имеют отчетливой связи с травмированием, нарушается общее состояние. Склонность к группировке (герпетиформность) и вторичная пигментация наблюдаются с 3–6-месячного возраста больного. Заболевание прогрессирует от 1 месяца до года, затем наступает постепенное улучшение. С 2 лет становится отчетливой сезонность обострений с ухудшением летом. Нередко наблюдается улучшение во время лихорадки. Пузыри имеют плотную покрывку, полушаровидную форму, сгруппированы, заполнены серозным, геморрагическим или гнойным содержимым, локализуются преимущественно на лице, кистях, стопах, коленях. Заживление происходит быстро, без рубцов, но с вторичной пигментацией. По периферии заживших участков возникают новые пузыри, что придает очагам кольцевидные, фестончатые, дугообразные очертания (Рис.5.11-5.21). На подошвах с возрастом развивается прогрессирующий гиперкератоз. Изменения ногтевых пластинок (продольная и поперечная исчерченность, утолщение, изменение цвета)

отмечаются у всех больных, прогрессируют с возрастом. Пузыри на слизистой оболочке полости рта наблюдаются у всех больных.



Рисунок 5.11. ПБЭ тяжелый. Пузыри на локте у ребенка 6 мес.



Рисунок 5.12. ПБЭ тяжелый. Пузыри и эрозии в перианальной области у ребенка 1,5 лет



Рисунок 5.13. ПБЭ тяжелый. Пузыри вокруг рта у мальчика 1,5 лет



Рисунок 5.14. ПБЭ тяжелый. Сгруппированные в гирлянды пузыри и корочки с разрешением в центре и периферическим ростом у ребенка 2 лет



Рисунок 5.15. ПБЭ тяжелый. Множественные пузыри на стопах у ребенка 4 мес.



Рисунок 5.16. ПБЭ тяжелый. Герпетиформность расположения высыпаний у девочки 1 г. 6 мес. (А, Б, В, Г)

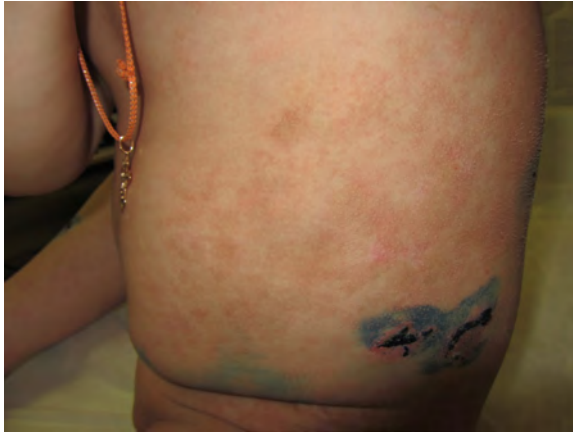


Рисунок 5.17. ПБЭ тяжелый. Пигментация на местах разрешившихся высыпаний



Рисунок 5.18. Герпетиформное расположение пузырей и корочек у девочки 1 г. 5 мес.



Рисунок 5.19. ПБЭ тяжелый. Множественные очаги поражения на конечностях



Рисунок 5.20. ПБЭ тяжелый. Завершение эпителизации без рубцов



Рисунок 5.21. ПБЭ тяжелый. Гиперкератоз подошв у мальчика 11 лет

Некожные проявления заболевания: запоры, анальные трещины, затруднение дыхания, бледность, слабость, головокружение, пищеводный рефлюкс, анемия. К периоду полового созревания пузыри появляются все реже вплоть до полного прекращения. Во взрослом возрасте повышен риск базальноклеточного рака кожи.

Семейные случаи этого подтипа редки.

5.3. Пограничный буллёзный эпидермолиз (ПогрБЭ)

Все подтипы ПогрБЭ наследуются аутосомно-рецессивно. Подтипы ПогрБЭ ассоциированы с 7 генами. Различают 9 подтипов ПогрБЭ (см. табл.2).

Для всех подтипов ПогрБЭ характерны гипоплазия зубной эмали в виде точечных вдавлений на поверхности как молочных, так и постоянных зубов.

5.3.1. Пограничный генерализованный тяжелый врождённый буллёзный эпидермолиз (старое название – пограничный генерализованный летальный буллёзный эпидермолиз Херлитца)

Заболевание характеризуется появлением и распространением вялых, множественных, быстро вскрывающихся пузырей на коже и слизистых оболочках с рождения или первых дней жизни (Рис.5.22), образованием грануляций вокруг носа, рта, ногтей и на ягодицах, тяжелым общим состоянием, болевым синдромом. Отмечается высокая ранимость кожи, резко положительный симптом Никольского, плохое заживление, частое инфицирование. По краю эрозий заметен эритематозный валик и грануляции (существуют до 1-2 лет). Нередко при рождении наблюдается аплазия кожи, охриплость голоса, деформации ногтей или анонихия. На ногтевых валиках заметны эрозии и грануляционные разрастания, кончики пальцев опухшие.

Заживление эрозий происходит с рубцовой атрофией, которая

при локализации на слизистой оболочке полости рта приводит к микростомии и анкилоглоссии. Также изредка наблюдаются эрозии и помутнение роговицы, сращение век. После прорезывания зубов заметна гипоплазия эмали. Со временем развивается диффузная алопеция, у взрослых – плоскоклеточный рак кожи.



Рисунок 5.22. ПогрБЭ тяжелый. Новорожденная девочка с обширным поражением кожи

К некожным проявлениям заболевания относятся: отставание в росте и развитии, нарушение дыхания, стеноз гортани, анемия, реже – гастроэнтерит, пневмония, сепсис. Наиболее тяжело протекает ларинго-трахеальное поражение. Летальный исход в первые месяцы и годы жизни связан с дыхательной недостаточностью, обструкцией дыхательных путей в результате рубцевания или попадания в дыхательные пути обрывка покрывки пузыря, пневмонией, сепсисом, дистрофией. Больные,

пережившие первые годы жизни, в дальнейшем страдают от дисфагии, сужения пищевода, аномалий мочеполовой системы, стриктур уретры и влагалища, стеноза гортани, затруднения дыхания, анемии, позднего полового развития, боли в сердце, кардиомиопатии, аритмии, почечной недостаточности, миалгии, артралгии, остеопороза, псевдосиндактилии, для них характерны низкие рост и вес, высокий голос.

5.3.2. Пограничный генерализованный тяжелый врождённый буллёзный эпидермолиз

**(старое название – генерализованный атрофический
доброкачественный буллёзный эпидермолиз не-Херлитца)**

Вначале высыпания напоминают тяжелый ПогрБЭ, но общее состояние ребенка значительно лучше. Возникшие с рождения или первых месяцев жизни пузыри располагаются преимущественно на кистях и стопах, а также слизистых оболочках, наблюдается быстрое распространение высыпаний. Наиболее опасно для жизни в первые 2 года жизни поражение дыхательных путей. В дальнейшем состояние кожи и слизистых оболочек улучшается, пузыри появляются реже, эрозии эпителизируются с образованием поверхностной легкой атрофии и гипопигментации. Так же как и при тяжелом подтипе заболевания могут постепенно утрачиваться волосы, развивается дистрофия или отсутствие ногтей, возможны запоры, стриктуры уретры и влагалища, сужение наружного отверстия мочеиспускательного канала, позднее половое развитие, боли в сердце, кардиомиопатия, аритмии, низкие

рост и вес, высокий голос, пищеводный рефлюкс, почечная недостаточность, миалгии, артралгии, остеопороз, контрактуры, псевдосиндактилии (Рис.5.23-5.27) Отличительным признаком заболевания от нетяжелых рецессивных подтипов ДБЭ является гипоплазия зубной эмали и углубления в ней (Рис.5.28).



Рисунок 5.23. ПогрБЭ среднетяжелый. Контрактуры и псевдосиндактилии у женщины 38 лет



Рисунок 5.24. ПогрБЭ среднетяжелый. Множественные эрозии, рубцовая атрофия кожи голеней у девушки 22 лет



Рисунок 5.25. Пузыри с геморрагическим содержимым, рубцы, дистрофия ногтей у девушки 22 лет

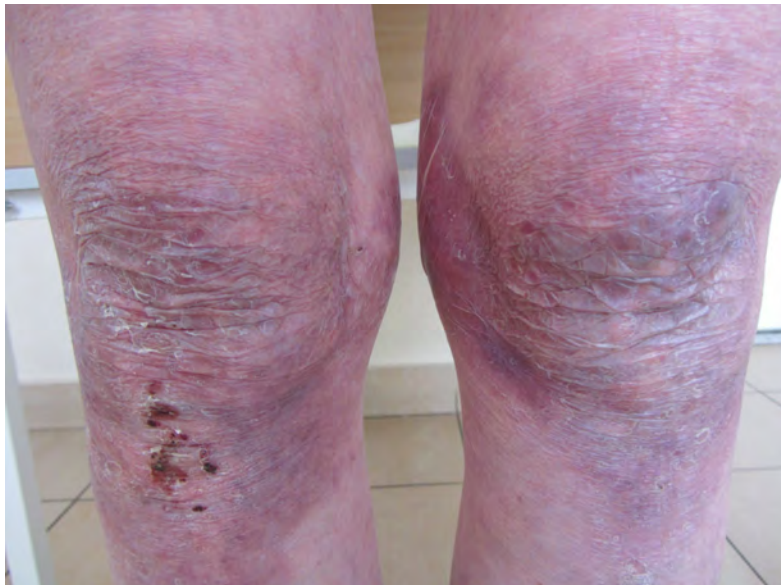


Рисунок 5.26. ПогрБЭ среднетяжелый. Рубцовая атрофия часто травмируемых участков кожи



Рис. 5.27. Погр БЭ среднетяжелый. Диффузная алопеция у женщины 36 лет



Рис. 5.28. ПогрБЭ среднетяжелый. Дефекты зубной эмали у мальчика 3 лет

5.3.3. Локализованный пограничный буллёзный эпидермолиз встречается крайне редко.

Пузыри локализованы главным образом на конечностях, ногти дистрофичны или отсутствуют. Атрофические рубцы небольшие и малозаметные, отсутствует алопеция, анемия, респираторные и мочеполовые осложнения, задержка развития.

5.3.4. Пограничный буллёзный эпидермолиз с поздней манифестацией

Первые проявления заболевания заметны не с рождения, а в детском возрасте и даже позднее. Помимо пузырей и эрозий на кистях и стопах, реже – на локтях, коленях и в полости рта отмечаются дистрофия или отсутствие ногтей, гипергидроз, несовершенный амелогенез (неправильное или несовершенное развитие зубной эмали), потеря дерматоглифики и медленно прогрессирующая атрофия кожи.

5.4 Дистрофический буллёзный эпидермолиз (ДБЭ)

ДБЭ включает как аутосомно-доминантно, так и аутосомно-рецессивно наследуемые подтипы, причем мутации находят только в одном гене *COL7A1*, кодирующем синтез коллагена VII типа, связывающего плотную пластинку базальной мембраны с дермой. Всего насчитывают 11 подтипов ДБЭ. Аутосомно-рецессивно наследуемые подтипы протекают более тяжело. Клиническая симптоматика некоторых подтипов во многом сходна, что затрудняет их распознавание.

5.4.1. Среднетяжелый доминантный дистрофический врождённый буллёзный эпидермолиз (старые названия – генерализованный дистрофический врождённый буллёзный эпидермолиз, гиперпластический дистрофический буллёзный эпидермолиз Коккейна–Турена)

Высыпания появляются чаще в первые месяцы жизни в виде одиночных пузырей преимущественно на стопах и голених. До 2-6 лет высыпания постепенно распространяются, затем они возникают реже. Пузыри размером до 4-5 см с тонкой покрывкой заполнены серозным или геморрагическим содержимым, появляются чаще или исключительно после травмы, легко вскрываются с образованием эрозий. Заживление занимает 4-10 дней. На заживших участках кожи заметны эритема, атрофия кожи, милиарные кисты (милиумы) по краю. Характерно повторное появление высыпаний на одном

и том же месте. На коленях и локтях участки атрофии имеют своеобразный вид – они четко отграничены от окружающей кожи, гипер- или гипопигментированы, кожа складчатая, мягкая, легко растяжимая. Очаговый или диффузный гиперкератоз подошв с 4-летнего возраста заметен у всех пациентов. Ногтевые пластинки, утраченные в течение первых лет жизни из-за возникновения под ними пузырей, не восстанавливаются, хотя контуры ногтевого ложа не сглаживаются, остальные ногтевые пластинки становятся небольшими по размеру (микронихия), серовато-желтого цвета, утолщенными (Рис. 5.29-5.39). Поражение слизистой оболочки полости рта отмечается не у всех больных. У некоторых пациентов в периоде полового созревания на спине вдоль позвоночника, на шее, груди и пояснице могут наблюдаться гипопигментированные папулы и бляшки размером 5-8 мм. Ранее эти явления относили к особой форме ДДБЭ – белопапулоидный доминантный БЭ Пазини.

К некожным проявлениям заболевания относятся дисфагия, стриктуры пищевода, запоры, анальные трещины. Отставание в развитии, анемия, псевдосиндактилии, повышенный риск появления злокачественных новообразований для ДДБЭ не характерны.



Рисунок 5.29. ДДБЭ. Пузырь с вялой покрывкой у ребенка 8 мес.



Рисунок 5.30. ДДБЭ. Рубцовая атрофия на местах травмирования у девочки 15 лет



Рисунок 5.31. ДДБЭ. Пузырь с геморрагическим содержимым, дистрофия ногтей у мальчика 1 года 2 мес.



Рисунок 5.32. ДДБЭ. Рубцы на локтях и анонихия у мамы ребенка на рис. 5.26.



Рисунок 5.33. ДДБЭ. Поражение мест давления и трения у мальчика 3 лет



Рисунок 5.34. ДДБЭ. А) Дистрофия ногтей у мальчика 4 лет; Б) рубцовая атрофия кожи у матери ребенка



Рисунок 5.35. ДДБЭ. Рубцовые изменения на излюбленных местах у девушки 25 лет. (А, Б)



Рисунок 5.36. ДДБЭ. Формирование милиумов на местах разрешившихся высыпаний (А, Б)



Рисунок 5.37. ДДБЭ. Рубцы на кисти у мальчика 13 лет



Рисунок 5.38. ДДБЭ Микронихия (А, Б)

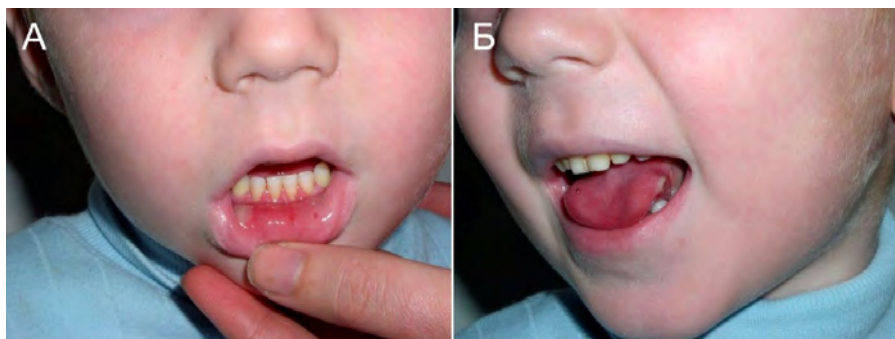


Рисунок 5.39. ДДБЭ. Эрозии на слизистой оболочке полости рта у ребенка 3 лет. Зубы не изменены (А, Б)

Состояние кожи стабилизируется после полового созревания и остается неизменным в последующие годы.

5.4.2. ДДБЭ пруригинозный характеризуется преимущественным поражением голеней, где наряду с пузырями и эрозиями наблюдаются папулы красно-фиолетового цвета, придающие сходство этого подтипа с красным плоским лишаем (Рис.5.40-5.42).



Рисунок 5.40. ДДБЭ пруригинозный. Поражение передней поверхности голени у мужчины 23 лет



Рисунок 5.41. ДДБЭ пруригинозный. Папулы красно-фиолетового цвета, сливающиеся в более крупные очаги на предплечье



Рисунок 5.42. ДДБЭ прurigинозный. Рубцовая атрофия кожи коленей, эрозии на местах расчесов

5.4.3. Тяжелый рецессивный дистрофический буллёзный эпидермолиз (старое название – генерализованный рецессивный дистрофический буллёзный эпидермолиз Аллопо- Сименса)

Заболевание начинается с рождения и даже до рождения (пациенты рождаются с отсутствием эпидермиса на руках и/или ногах), реже – с первых дней жизни (Рис.5.43). Характерно появление множественных вялых пузырей и эрозий, быстро увеличивающихся в размерах. Симптом Никольского резко положительный. Наиболее тяжело заболевание протекает до 2 лет. Плоские пузыри с тонкой вялой складчатой покрывкой появляются при столь незаметной механической травме, что кажутся скорее спонтанными. Под тяжестью серозного содержимого пузырь свисает вниз, при этом его площадь расширяется. Часто эрозии возникают без образования пузырей

– эпидермис как будто сползает, обнажая влажную эрозию. Заживление эрозий происходит медленно – от 3-4 дней (при мелких эрозиях) до нескольких месяцев, причем эпителизация ухудшается с возрастом (Рис.5.44- 5.47). Отмечается эффект восстановления контакта эпидермиса и дермы после удаления пузырной жидкости или возвращения отслоившегося эпидермиса в прежнее положение и фиксации его повязкой.

После заживления отмечается рубцовая атрофия кожи, иногда с образованием милиумов, (Рис. 5.48-5.51), при этом образование рубцов в складках может ограничивать движения.

Псевдосиндактилии и сгибательные контрактуры пальцев развиваются с первых месяцев и лет жизни, их прогрессирование препятствует росту и развитию кистей и стоп, затрудняет самообслуживание, передвижение (Рис. 5.52-5.57). Поражение слизистых оболочек также наблюдается с первых дней жизни. Заживление эрозий во рту завершается рубцеванием с редукцией уздечек, сращением языка с дном полости рта (анкилоглоссией), развитием микростомии, заращением вестибулярных складок, сглаживанием сосочков языка, своеобразным дефектом речи; заживление эрозий в глотке и пищеводе – развитием дисфагии (поперхивание, рвота, слюнотечение, затруднение глотания), стриктур и стеноза пищевода, пищеводного рефлюкса; заживление эрозий в прямой кишке – сужением анального отверстия с затруднением дефекации и болью. У больных наблюдаются множественный кариес и аномалии расположения зубов, частичная или полная их потеря. Заживление эрозий на слизистой оболочке глаз происходит с облачковидным помутнением роговицы и сращением век. С возрастом частота

эпизодов эрозирования уменьшается. На волосистой части головы постепенно развивается рубцовая атрофия с диффузной разреженностью волос вплоть до тотальной алопеции (Рис.5.58).

Волосы тусклые и ломкие. Ногтевые пластинки могут отсутствовать с рождения или утрачиваться в первые годы жизни. Ногтевое ложе замещается рубцовой тканью и становится незаметным, папиллярные линии на кончиках пальцев сглаживаются, развивается акросклероз (Рис. 5.59). Нередко наблюдается поражение мочеполовой системы с образованием стриктур уретры и влагалища, почечная недостаточность. Страдает костно-мышечная система – отмечаются миалгии, артралгии, остеопороз, сгибательные контрактуры пальцев приводят к деформациям кистей и стоп.

Прогрессирующая гипохромная анемия и увеличение СОЭ наблюдаются у всех больных. Дети отстают в психомоторном, физическом и половом развитии. В подростковом возрасте умственное развитие выравнивается, но сохраняется крайняя истощенность, низкие рост и вес, сниженная подвижность, после пубертатного возраста рост волос на теле отсутствует. В периоде полового созревания отмечается стабилизация кожных проявлений заболевания. Обострение отмечается летом. У женщин на течение заболевания благоприятно влияет половое созревание, беременность, кормление грудью. В третьем – четвертом десятилетиях жизни наблюдается развитие быстро метастазирующего плоскоклеточного рака кожи в области хронических кожных язв и/или на рубцах, что может быть причиной ранней смерти.



Рисунок 5.43. РДБЭ тяжелый. Новорожденный мальчик с отсутствием эпидермиса на ноге



Рисунок 5.44. РДБЭ тяжелый. Обширное поражение кожи у девочки 3 лет



Рисунок 5.45. РДБЭ тяжелый. Обширные участки рубцовой атрофии у юноши 23 лет



Рисунок 5.46. РДБЭ тяжелый. Расположение эрозий на местах давления и трения одежды

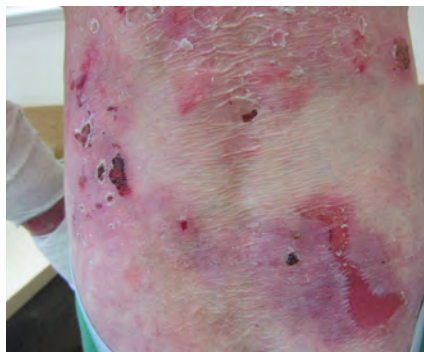


Рисунок 5.47. РДБЭ тяжелый. Отсутствие участков непораженной кожи на туловище у юноши 17 лет



Рисунок 5.48. РДБЭ тяжелый. Обширные рубцы и нарушение пигментации на местах разрешившихся пузырьных высыпаний у мальчика 5 лет



Рисунок 5.49. РДБЭ тяжелый. Рубцы на излюбленных местах образования пузырей



Рисунок 5.50. РДБЭ тяжелый. Рубцы и гиперкератоз на подошвах мальчика 15 лет



Рисунок 5.51. РДБЭ тяжелый. Милиумы у 3-месячной девочки



Рисунок 5.52. РДБЭ тяжелый. Псевдосиндактилии у ребенка 9 мес.

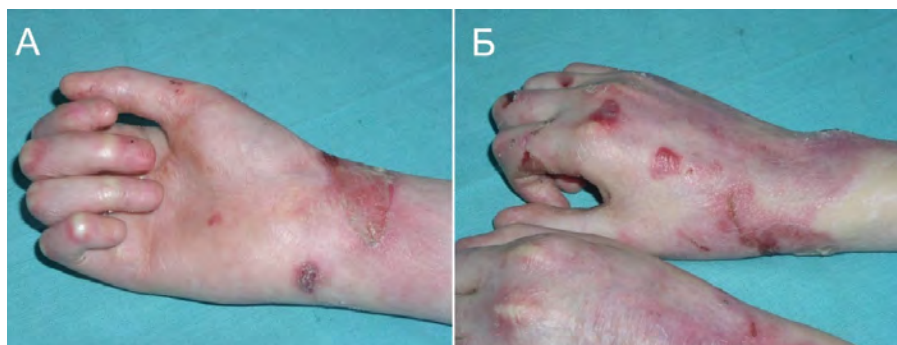


Рисунок 5.53. РДБЭ тяжелый. Формирование контрактур кистей у мальчика 14 лет (А, Б)



Рисунок 5.54. РДБЭ тяжелый. Анонихия и дистрофия ногтей на руке, деформация стопы у ребенка 2,5 лет



Рисунок 5.55. РДБЭ тяжелый. Ребенок родился с отсутствием эпидермиса на стопах и под коленями. После заживления деформация стоп (девочке 1 год 7 мес.)



Рисунок 5.56. РДБЭ тяжелый. Деформация стоп у девочки 8 лет



Рисунок 5.57. РДБЭ тяжелый. Частичное сращение пальцев стоп у ребенка 1 года 6 мес.



Рисунок 5.58. РДБЭ тяжелый. Рубцовая алопеция у юноши 17 лет.



Рисунок 5.59. РДБЭ тяжелый. Отсутствие ногтевого ложа и сглаживание кончиков пальцев.

5.4.4. Среднетяжелый рецессивный дистрофический буллёзный эпидермолиз

Этот подтип также характеризуется генерализованным поражением кожи, но протекает менее тяжело. Реже встречаются некожные поражения (стриктуры пищевода, поражения глаз, псевдосиндактилии, отставание в развитии и анемия).

5.4.5. Рецессивный дистрофический инверсный буллёзный эпидермолиз

Пузыри на коже и слизистой оболочке полости рта появляются с первой недели жизни, вначале они неотличимы от генерализованного подтипа РДБЭ. В 2-6-летнем возрасте наблюдается полное заживление с формированием атрофических рубцов. С возрастом становится заметна преимущественная локализация немногочисленных высыпаний в складках, на проксимальных отделах конечностей, шее и туловище. Пузыри имеют тонкую вялую покрывку и быстро вскрываются с образованием эрозий. У взрослых поражение кожи менее обширно, представлено эрозиями и язвами с краевой и островковой эпителизацией, часто покрытыми корочками, расположенными преимущественно в складках. Заживление завершается рубцеванием, ограничивающим движения.

Поражение кистей и стоп минимально, хотя часть ногтей отпадает в детском возрасте. У взрослых развивается диффузная алопеция вплоть до тотальной. Поражение слизистых оболочек с возрастом прогрессирует, наблюдается постоянная дисфагия, поражение слизистых оболочек полости рта и генитальной области. Заживление эрозий в полости рта и пищеводе происходит с рубцеванием, что обуславливает микростомию, анкилоглоссию, стриктуры пищевода. Те же процессы на других слизистых оболочках вызывают диарею или запоры, нарушение мочеиспускания, помутнение роговицы, сращение век, стриктуры влагалища. Снижается слух, что связано с сужением слухового прохода. Отмечаются позднее половое развитие, отсутствие

роста волос на теле после пубертатного возраста. В третьем-четвертом десятилетиях жизни наблюдается развитие быстро метастазирующего плоскоклеточного рака кожи в области хронических кожных язв и/или на рубцах.

5.4.6 Рецессивный дистрофический буллёзный эпидермолиз пруригинозный

Заболевание выявляется с рождения или с раннего детского возраста, характеризуется исключительно сильным зудом. Преимущественно акральное расположение высыпаний у детей с возрастом сменяется почти исключительным поражением голеней и редким появлением пузырей, поскольку расчесывание кожи сразу вызывает эрозии (положительный симптом Никольского). После заживления эрозий остается рубцовая атрофия кожи, милиумы. У взрослых лиц на голенях образуются лихеноидные папулы и бляшки, узловатые пруриго-подобные высыпания, наблюдается ониходистрофия.

5.4.7. Локализованный дистрофический БЭ может наследоваться как доминантно, так и рецессивно. Оба подтипа не отличаются друг от друга клинически. Их проявления ограничиваются пузырями на кистях и стопах, дистрофией ногтей, формированием милиумов и атрофических участках при заживлении. Контрактур, псевдосиндактилий и некожных поражений не наблюдается.

5.4.8. Самоулучшающийся БЭ ранее назывался транзиторным буллезным дермолизом новорожденных. Возможно как доминантное, так и рецессивное наследование. Оба подтипа не отличаются друг от друга клинически. С рождения или первых недель жизни появляются генерализованные пузыри. В отличие от других подтипов пузыри и эрозии исчезают через 6-24 месяца.

5.5. Буллёзный эпидермолиз Киндлер (БЭК)

БЭ Киндлер (старое название *синдром Киндлер*) наследуется аутосомно-рецессивно. Заболевание начинается с рождения с появления пузырей и эрозий на коже и слизистой оболочке полости рта, к возрасту 4-5 лет возникают только отдельные пузыри. Рубцевание эрозий происходит с формированием контрактур, псевдосиндактилий, микростомии, анкилоглоссии, стенозу в желудочно-кишечном и урогенитальном трактах (сужениям пищевода, мочеточников и влагалища) (Рис.5.60, 5.61).

Значительно позже пузырей развивается пойкилодермия, не связанная с предшествующими пузырями и эрозиями, а также повышенная фоточувствительность кожи (Рис.5.62).

Патология зубочелюстной системы включает нарушение прорезывания зубов, кариес, периодонтит, структурную слабость десен и/или их опухание, постепенную потерю зубов вплоть до полной адентии. Наблюдаются дистрофия ногтевых пластинок (истончение, изогнутость, дорсальный птериgium), акросклероз (Рис.5.63), эктропион нижних век, ладонно-подошвенная кератодермия, псевдоингуум (циркулярные фиброзные перетяжки пальцев вплоть до спонтанной ампутации), лейкокератоз губ, нарушение потоотделения (ангидроз или гипогидроз). Во взрослом возрасте основными жалобами становятся незаживающие эрозии на слизистых оболочках, трещины кожи и деформации кистей (Рис.5.64). Высока возможность развития плоскоклеточного рака кожи и слизистых оболочек.



Рисунок 5.60. БЭК. Контрактуры и псевдосиндактилии.



Рисунок 5.61. БЭК. Микростомия, анкилоглоссия, адентия.



Рисунок 5.62. БЭК. Пойкилодермия



Рисунок 5.63. БЭК. Акросклероз, дистрофия ногтей



Рисунок 5.64. БЭК. Длительно незаживающая язва на верхней губе, микростомия, дистрофия ногтей, акросклероз.

Другие подтипы ВБЭ встречаются крайне редко.

Заключение. Значение анализа анамнеза и клинической картины для диагностики.

Целостная клиническая картина определенного подтипа развивается постепенно, на что требуются иногда годы, поэтому наиболее трудна клиническая диагностика в первые дни и месяцы жизни. В это время можно оценить тяжесть

поражения и некоторые признаки, прямо указывающие на подтип заболевания, например, отсутствие эпидермиса на дистальных отделах конечностей при рождении, грануляции вокруг очагов поражения, атрезия пилоруса, отсутствие ногтей и др. С возрастом возникают новые признаки, определяющие принадлежность к тому или иному подтипу, например, герпетиформность высыпаний, кератодермия, дефектность зубной эмали, пойкилодермия. А некоторые признаки, наоборот, исчезают – грануляции, милиумы, пузыри. Диагностическая ценность анализа клинической картины в любом возрасте очень велика, определение типа и подтипа ВБЭ существенно сужает поиск с помощью лабораторных методов, направленный на установление точного диагноза.

Литература

5. Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling MC, Bruckner-Tuderman L, Diem A, Fine JD, et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol.* 2020 Oct;183(4):614-627. doi: 10.1111/bjd.18921).
6. Альбанова В.И. Буллезный эпидермолиз: диагностика и лечение. Дисс. на соискание ученой степени докт. мед. наук. М., 1993, 23 с.
7. Mariath LM, Santin JT, Schuler-Faccini L, Kiszewski AE. Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects. *An Bras Dermatol.* 2020 Sep-Oct;95(5):551-569. doi: 10.1016/j.abd.2020.05.001.

ГЛАВА 6.
ОСОБЕННОСТИ ЗАЖИВЛЕНИЯ
ПРИ ВРОЖДЁННОМ
БУЛЛЁЗНОМ ЭПИДЕРМОЛИЗЕ

6. ОСОБЕННОСТИ ЗАЖИВЛЕНИЯ ПРИ ВРОЖДЁННОМ БУЛЛЁЗНОМ ЭПИДЕРМОЛИЗЕ

Основной клинический признак ВБЭ – образование пузырей на коже при незначительной механической травме.

При простом буллезном эпидермолизе (ПБЭ) пузыри полушаровидные, полностью заполненные серозным содержимым, с напряженной покрывкой. На участках с толстым роговым слоем эпидермиса (ладони, подошвы) пузыри не склонны к самопроизвольному вскрытию и опорожнению. Заживление происходит быстро, за 2-4 дня. Для пограничных и дистрофических подтипов характерны вялые, частично заполненные содержимым пузыри с очень тонкой покрывкой. Под действием силы тяжести содержимого пузыри становятся крупнее (положительный симптом Никольского), легко эрозируются. Заживление в детском возрасте может происходить довольно быстро, но чаще затягивается на недели, месяцы и даже годы. В случаях длительного заживления эрозии превращаются в язвы.

6.1. Нормальное заживление

Заживление при повреждении эпидермиса и дермы – сложный динамический процесс, в котором различают 4 фазы: гемостаз, воспаление, пролиферация и ремоделирование или регенерация. Фазы следуют одна за другой, перекрывая

друг друга по времени. В фазе гемостаза происходят реакции, обеспечивающие остановку кровотечения –рефлекторный спазм сосудов сменяется кровотечением, а затем сужением сосудов и остановкой кровотечения под влиянием вазоактивных веществ (серотонин, адреналин, тромбоксан). В фазе воспаления под влиянием тромбоцитарных цитокинов происходит хемотаксис нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов. Нейтрофилы и макрофаги фагоцитируют продукты разрушения ткани и вырабатывают цитокины, участвующие в заживлении.

В фазе пролиферации происходят контракция раны, неоваскуляризация и грануляция. Главная роль в перечисленных процессах принадлежит фибробластам. В процессе заживления фибробласты осуществляют контракцию раны, синтез коллагенов и внеклеточного матрикса, построение базальной мембраны эпидермиса и сосудов, а также выработку ростовых факторов. Фибробласты составляют большую часть клеток дермы, но для осуществления заживления их оказывается недостаточно, поэтому в зону повреждения под влиянием хемотаксических факторов (трансформирующий фактор роста бета1 – TGF- β 1, факторы роста фибробластов - bFGF и тромбоцитарный фактор роста - PDGF) мобилизуются фибробласты из прилежащих областей, мезенхимальные стволовые клетки, костномозговые клетки.

Контракция (сокращение) раны начинается через 24-48 часов после повреждения. Под влиянием TGF β 1, вырабатываемого тромбоцитами, происходит дифференцировка дермальных фибробластов в миофибробласты, экспрессирующие сократительные белки. Неоваскуляризация (ангиогенез) в

фазе пролиферации происходит под влиянием факторов роста макрофагов и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Путь новым сосудам в дерме прокладывают матриксные металлопротеиназы (ММП-2 и ММП-9) – протеолитические ферменты, вырабатываемые макрофагами и фибробластами. Фибробласты создают внеклеточный матрикс, осуществляющий механическую поддержку клеток, транспорт химических веществ и цитокинов, участвующий в передвижении клеток, соединяющий эпидермис и дерму, и обеспечивающий обмен между ними.

Грануляции (грануляционная ткань) состоят из сосудов, временного внеклеточного матрикса и фибробластов. По объему грануляционная ткань больше замещаемого дефекта кожи. Чтобы восстановить обычный объем ткани, необходимо ремоделирование. В фазе ремоделирования или регенерации восстанавливаются основные структуры кожи и ее функциональные возможности. Происходит восстановление базальной мембраны эпидермиса, волокон и сосудов дермы, реэпителизация. Под действием протеолитических ферментов (матриксных металлопротеиназ ММП-2 и ММП-9) миофибробласты и избыточные капилляры исчезают, временный внеклеточный матрикс сменяется постоянным. ММП-2 и ММП-9 разрушают внеклеточный матрикс и усиливают миграцию кератиноцитов. Реэпителизация (восстановление эпидермиса) включает восстановление базальной мембраны эпидермиса, мобилизацию стволовых клеток, миграцию кератиноцитов и их пролиферацию. В формировании базальной мембраны эпидермиса участвуют фибробласты верхней части дермы и

кератиноциты. Нефибрилярный коллаген IV типа образует ее каркас, происходит сборка всех ее компонентов и сцепление с дермой ламинином, нидогеном и крепящими фибриллами (коллаген VII типа), а также с кератиноцитами эпидермиса полудесмосомами. Без образования базальной мембраны невозможна миграция кератиноцитов, поэтому оба процесса происходят одновременно. Кератиноциты мигрируют для закрытия дефекта эпидермиса из краев раны и сохранившихся придатков кожи (потовых желез и сально-волосяных фолликулов). Скорость эпителизации зависит от плотности расположения придатков кожи, она медленнее на внутренних поверхностях рук и веках и быстрее на спине, волосистой части головы и лице.

Весь процесс заживления в норме занимает не более 2 недель. Скорость заживления зависит от расположения раны, ее обширности, возраста человека, состояния его здоровья, нормального питания.

6.2. Причины нарушения заживления при врождённом буллёзном эпидермолизе и способы его улучшения

Пузыри и эрозии при простом БЭ, как правило, заживают быстро. Не осложненные инфицированием даже крупные эрозии эпителизируются за 2-4 дня, не оставляя рубцов. Это обусловлено местом их образования выше базальной мембраны эпидермиса без ее разрушения. Поверхностное расположение эрозий позволяет избежать 1-3-й фаз заживления. Процесс эпителизации происходит быстро, причем скорее во влажной

среде, какой является пузырьная жидкость. Заживление может затянуться при травмировании, воздействии внешних факторов и инфицировании, когда эрозия становится глубже, нарушается целостность базальной мембраны и верхней части дермы. Но и в таких случаях оно не слишком затягивается, так как нет факторов, способствующих длительному заживлению.

Дистрофические и пограничные подтипы БЭ отличаются хронизацией кожных ран, длительным заживлением (Рис. 6.1). Причина длительного заживления при ДБЭ – «ленивые» фибробласты, не синтезирующие коллаген VII типа (K7) или производящие его в недостаточном количестве. Отсутствие K7 отрицательно влияет на сигнальную ось ламинин 332/интегрин $\alpha 6\beta 4$ в базальной мембране, направляющую миграцию кератиноцитов, приводит к повышению выработки трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF- $\beta 1$), стимулирующего синтез внеклеточного матрикса и рубцевание при ДБЭ, а также привлекает нейтрофилы, макрофаги и фибробласты, таким образом поддерживая воспаление. При ПогрБЭ наследственный дефект выработки компонентов базальной мембраны кератиноцитами, в частности, ламинина 332 и/или интегрина $\alpha 6\beta 4$ приводит к неполноценности структуры базальной мембраны, нарушению миграции кератиноцитов, образования полудесмосом и в конечном счете к нарушению заживления.

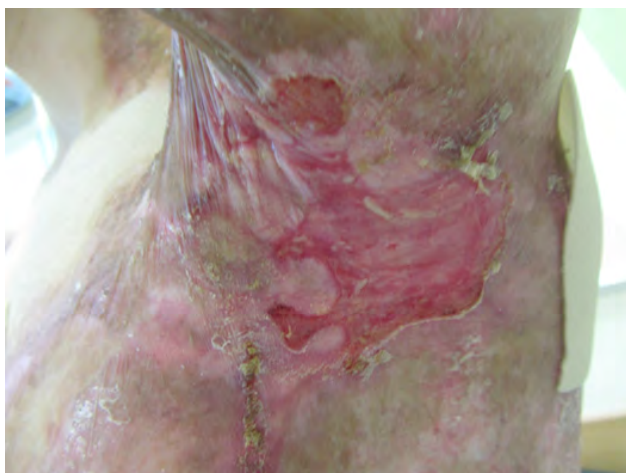


Рисунок 6.1. РДБЭ тяжелый. Длительно незаживающая рана в подмышечной области у юноши 19 лет с гипохромной анемией

Другие факторы, способствующие длительному заживлению при дистрофических и тяжелых пограничных подтипах, можно разделить на системные и местные.

Системные факторы:

- анемия;
- кардиомиопатия;
- остеопороз;
- алиментарная дистрофия;
- болезненные ощущения.

Устранение системных факторов – задача для многих специалистов, объединенных в команду (мультидисциплинарный подход).

Железо- и полидефицитная анемия. Чтобы обеспечить кислородом жизненно важные органы при анемии компенсаторно

снижается кровоснабжение кожи. Уровень гемоглобина ниже 100 г/л ухудшает заживление ран в результате уменьшения оксигенации кожи.

Алиментарная дистрофия связана с патологией зубочелюстной системы, нарушением глотания, поражением слизистой оболочки полости рта и пищевода, потерей аппетита.

Снижение аппетита происходит из-за анемии, хронических запоров, однообразной пищи в виде пюре. Из-за боли при эрозивном поражении полости рта, глотки и пищевода количество съеденной пищи уменьшается, а то, что съедено, недостаточно усваивается вследствие нарушения переработки пищи в полости рта при заращении вестибулярных складок, уменьшении подвижности языка и отсутствии или неправильном расположении зубов. Следствие недостаточного питания – уменьшение количества калорий и недостаток энергии для заживления. Уровень альбумина в крови (показатель длительного дефицита питания) менее 20-30 г/л (норма 35-54 г/л) ассоциирован с нарушением заживления.

Болезненные ощущения. Частота и интенсивность боли часто пропорциональны тяжести заболевания, до 50% пациентов с РДБЭ испытывают ежедневно боль больше чем 5 баллов по 10-балльной шкале. Боль замедляет заживление.

Местные факторы, препятствующие нормальному заживлению при ВБЭ:

- гнойно-некротические процессы в ране, углубление эрозий и превращение их в язвы;
- длительное воспаление;

- замедление метаболических процессов в ране;
- плохое кровоснабжение и гипоксия тканей;
- значительная площадь эрозий и язв вследствие ранимости кожи и положительного феномена Никольского;
- неполноценное восстановление кожи (рубцовая атрофия);
- отсутствие или снижение количества придатков кожи в зоне рубцовой атрофии;
- повторное травмирование;
- боль;
- зуд;
- неправильный уход за ранами.

Плохое заживление увеличивает риск инфицирования, формирования рубцов, возникновения злокачественных опухолей кожи. Чаще всего причиной перехода ран в хронические является инфицирование и связанное с ним длительное воспаление. К асептическим, то есть лишенным микроорганизмов, относятся только операционные раны при «чистых» хирургических вмешательствах в условиях стерильной операционной. Большинство эрозий и язв относятся к контаминированным, то есть ранам, обсемененным микрофлорой, но без признаков нагноения. В отличие от них инфицированные раны характеризуются нагноением, усилением воспаления, болезненностью и склонностью к более длительному заживлению.

Инфицирование. Присутствие в хронических ранах разрушенных нежизнеспособных тканей и тканевой жидкости облегчает размножение патогенных микробов. Различают 4

стадии инфицирования: 1) контаминация, 2) колонизация, 3) критическая колонизация, 4) инфекция. При контаминации раны чистые. При первых 2 стадиях раны имеют тенденцию к заживлению, критически колонизованные раны не заживают, гранулируют, пахнут, болят. Инфицированные раны увеличиваются в размерах, становятся глубже, выделяют экссудат, для них характерно покраснение, припухание, запах, ощущение жара и жжения, болезненности.

Инфицирование сопутствует ВБЭ всегда, но относительно редко представляет собой большую проблему для больного.

Массивная микробная колонизация может мешать заживлению эрозий и язв или развиваться в язвенную пиодермию с увеличением площади поражения, лихорадкой, болью, покраснением, экссудацией и запахом. Диагностика инфицирования проводится клинически, но лучше сделать бактериологическое исследование (микроскопия и посев), дающее информацию о микроорганизмах, вызвавших инфицирование и их чувствительности к антибиотикам и бактериофагам. Для исследования берут тампоном отделяемое с язв.

При этом тампоном очищают рану, проводя зигзагообразные движения и поворачивая тампон вокруг своей оси, иногда его требуется смочить. Тампон помещают в транспортную среду. Чаще всего хронические кожные раны инфицируют золотистый стафилококк *Staphylococcus aureus* и синегнойная палочка *Pseudomonas aeruginosa*. Более 90% ран при рецессивном ДБЭ инфицировано золотистым стафилококком, причем разными типами внутри даже одной и той же раны, их микроколонии находятся вблизи друг от друга. Высокая степень колонизации

ран разными типами золотистого стафилококка при ВБЭ больше связана с наличием хронических ран, чем с подтипом ВБЭ. По мере нарастания инфицирования в ранах сначала находят золотистый стафилококк или стрептококк группы А, через 2-3 недели – бактероиды, через 4-6 недель – синегнойную палочку, бактерии группы кишечной палочки, протей, клебсиеллу. С возрастом прослеживается тенденция к образованию большего количества инфицированных хронических кожных ран и увеличивается вероятность колонизации антибиотикорезистентными бактериями. Для хронических ран характерна полимикробная обсемененность. Нередко помимо перечисленных микроорганизмов в симбиозе с ними в ране существуют и другие микробы, например, анаэробная флора (пептострептококки, бактероиды, фузобактерии), плохо растущая на стандартных средах.

Зуд – нередкая проблема, особенно при дистрофических формах. В результате расчесывания появляются новые пузыри, эрозии и язвы, а также не заживают уже имеющиеся.

Особенно сильный зуд наблюдается при пруригинозных подтипах БЭ, характери-ующихся также лихенификацией, пруригинозными папулами преимущественно на голенях, иногда более распространенными. Причины зуда не совсем ясны.

Литература

1. Альбанова В.И. Заживление кожных ран // Косметика и медицина 2015. - №3.- с.24-28.
2. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Альбанова В.И., Чикин В.В., Мончаковская Е.С. Врожденный буллезный эпидермолиз: особенности регенерации эпидермиса и методы терапии. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;(4):28-37.
3. Almaani N, Nagy N, Liu L, Dopping-Hepenstal PJ, Lai-Cheong JE, Clements SE, et al. Re-vertant mosaicism in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol.* 2010;130:1937-40.
4. Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG. Wound Microbiology and Associated Approaches to Wound Management *Clin Microbiol Rev.* 2001 Apr; 14(2): 244-269.
5. Bulić SO, Kotrulja L, Sjerobabski-Masneć I. Wounds and dermatoses. *Acta Med Croatica.* 2012 Oct;66 Suppl 1:29-35.
6. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C. Assessment of mobility, activities and pain in different subtypes of epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29:122-7.
7. Fine JD, Manes B, Frangoul H. Systemic granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) enhances wound healing in dystrophic epidermolysis bullosa (DEB): Results of a pilot trial. *J Am Acad Dermatol.* 2015 Jul;73(1):56-61.
8. Gorell ES1, Leung TH, Khuu P, Lane AT. Purified type I collagen wound matrix improves chronic wound healing in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Pediatr Dermatol.* 2015 Mar-Apr;32(2):220-5.
9. Gostyński A, Pasmooij AM, Jonkman MF. Successful therapeutic transplantation of re-vertant skin in epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Jan;70(1):98-101.
10. Holmes CJ, Plichta JK, Gamelli RL, Radek KA. Dynamic Role of Host Stress Responses in Modulating the Cutaneous Microbiome: Implications for Wound Healing and Infection. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2015 Jan 1;4(1):24-37.
11. Kirkorian AY, Weitz NA, Tloughan B, Morel KD. Evaluation of wound care options in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a costly necessity. *Pediatr Dermatol.* 2014 Jan-Feb;31(1):33-7.
12. Kühl T, Mezger M, Hausser I, Handgretinger R, Bruckner-Tuderman L, Nyström A. High Local Concentrations of Intradermal MSCs Restore Skin Integrity and Facilitate Wound Healing in Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *Mol Ther.* 2015 Apr 10. doi: 10.1038/mt.2015.58.
13. Lai-Cheong JE, McGrath JA, Uitto J. Revertant mosaicism in skin: natural gene therapy. *Trends Mol Med.* 2011;17:140-48.
14. Macri L, Clark R. Tissue engineering for cutaneous wounds: selecting the proper time and space for growth factors, cells and the extracellular matrix. *Skin*

Pharmacol Physiol. 2009.-22(2):83–93.

15. Micallef L, Vedrenne N, Billet F, Coulomb B, Darby IA, Desmouli re A. The myofibroblast, multiple origins for major roles in normal and pathological tissue repair. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2012;5(Suppl. 1):S5

16. Nyström A, Velati D, Mittapalli VR, Fritsch A, Kern JS., Bruckner-Tuderman L. Collagen VII plays a dual role in wound healing. *J Clin Invest*. 2013 Aug 1; 123(8): 3498–3509.

17. Pasmooij AM, Jonkman MF, Uitto J. Revertant mosaicism in heritable skin diseases: mechanisms of natural gene therapy. *Discov Med*. 2012;14:167–79.

18. Pope E, Lara-Corrales I, Mellerio J, Martinez A, Schultz G, Burrell R, et al. A consensus approach to wound care in epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Nov; 67(5): 904–917.

19. Rennekampff H-O, Fimmers R, Metelmann H-R, Schumann H, Tenenhaus M. Reliability of photographic analysis of wound epithelialization assessed in human skin graft donor sites and epidermolysis bullosa wounds. *Trials*. 2015; 16: 235.

20. Tolar J, Wagner JE. Allogeneic blood and bone marrow cells for the treatment of severe ep-idermolysis bullosa: repair of the extracellular matrix *Lancet*. 2013 Oct 5; 382(9899): 1214–1223.

21. van der Kooi-Pol MM, Duipmans JC, Jonkman MF, van Dijk JM. Host-pathogen interactions in epidermolysis bullosa patients colonized with *Staphylococcus aureus*. *Int J Med Microbiol*. 2014 Mar;304(2):195-203.

**ГЛАВА 7.
ПИГМЕНТНЫЕ НЕВУСЫ
И НОВООБРАЗОВАНИЯ**

7. ПИГМЕНТНЫЕ НЕВУСЫ И НОВООБРАЗОВАНИЯ

7.1 Пигментные невусы

Специфичные для ВБЭ пигментные невусы наблюдаются при рецессивно наследуемых тяжелых подтипах, их необычное возникновение в местах заживления привлекает пристальное внимание. Такие пигментные невусы отличаются неправильной формой, асимметричностью, неравномерностью окраски, значительными размерами, четкими границами (Рис.7.1). В отдельных случаях невусы не единичны, а представлены в виде очага, состоящего из нескольких неодинаковых по размеру пятен. Своеобразный внешний вид невусов объясняют «расселением» меланоцитов, попавших в пузырьную жидкость, по всей площади пузыря и повышенную их активность, связанную со стимуляцией заживления.

Эволюция пигментных невусов не отличается от обычной – вначале они темные и плоские, постепенно растут, затем светлеют и выступают над уровнем кожи, приобретая неровную поверхность. Поскольку в пределах невуса может появиться пузырь, а в некоторых случаях эрозии возникают и без образования пузыря, долго заживают и превращаются в очаг изъязвления, то подозрение меланомы вполне оправдано. Вызывает тревогу также быстрое развитие пигментного невуса, иногда в течение нескольких недель. Эта отличительная черта невусов при пограничном и дистрофическом ВБЭ вызывает диагностические трудности. ВБЭ-ассоциированные пигментные невусы при дерматоскопии имеют ретикулярно-глобулярное строение, но не отвечают обычным

критериям доброкачественных невусов. ВБЭ-ассоциированные невусы асимметричны, структурно неоднородны, многоцветны, с атипичной пигментной сетью, глобулами разного размера, гомогенными розовыми участками, атипичными сосудистыми структурами. Бело-голубой вуали не выявляется. Несмотря на своеобразную дерматоскопическую картину пигментные невусы обычно доброкачественны. В сомнительных случаях проводится биопсия подозрительного участка. Учитывая отдельные редкие случаи развития меланомы у больных ВБЭ, рекомендуется 2 раза в год осматривать пигментные невусы с использованием дерматоскопии.

7.2 Плоскоклеточный и базальноклеточный рак

Некоторые подтипы ВБЭ относятся к группе риска по возникновению злокачественных опухолей кожи. В РФ, также, как и в других странах, лечением ассоциированного с ВБЭ рака занимаются онкологи, однако диагностика этого тяжелого осложнения ложится на плечи дерматологов, наблюдающих пациентов с ВБЭ. Ранняя диагностика ВБЭ-ассоциированного плоскоклеточного рака (БЭ-ПКР) обеспечивает возможность раннего иссечения опухоли и продление жизни пациента.

К группе риска по возникновению БЭ-ПКР относятся не все подтипы ВБЭ, а только наиболее тяжелые – рецессивный и доминантный дистрофические, генерализованный пограничный ВБЭ и синдром Киндлер.

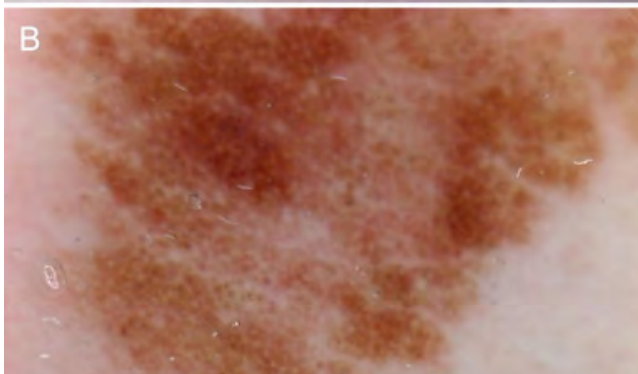
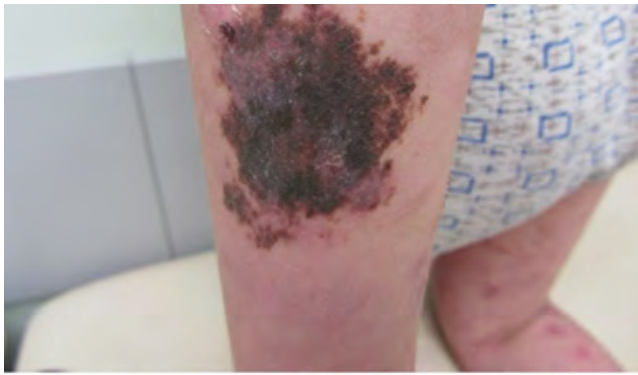


Рисунок 7.1. Асимметричные неравномерно окрашенные пигментные невусы на руке (5х3 см) и груди (1х1,5 см) у мальчика 11 лет, в – дерматоскопическая картина невуса на груди (А, Б, В)

Высокий уровень преждевременной смертности больных наиболее часто связан с развитием БЭ-ПКР. Уже очень давно отмечено, что на послеожоговых рубцах и длительно незаживающих язвах способны развиваться агрессивные формы ПКР с высокой способностью к метастазированию, так называемая язва Маржолина (Marjolin ulcer). Причиной считают нарушение механизмов заживления с образованием фиброза с явлениями воспаления, представляющего собой основу для развития и прогрессирования опухоли. Риск развития БЭ-ПКР кожи коррелирует с тяжестью эрозивно-язвенного поражения и выраженностью рубцевания. Развитию ПКР у больных РДБЭ могут способствовать тяжелая алиментарная дистрофия, хроническое инфицирование длительно существующих эрозий и язв. У больных РДБЭ риск развития плоскоклеточного рака повышен в 50 раз [Kim M., Murrell D.F., 2015]. Чаще всего развитие первичного ПКР у больных генерализованным тяжелым РДБЭ отмечается в 2-3-м десятилетиях жизни, и несколько позже при РДБЭ средней тяжести и инверсном, хотя есть описания его и у детей. Плоскоклеточный рак у больных РДБЭ имеет свои особенности (Таблица 4).

Таблица 4. Особенности плоскоклеточного рака при РДБЭ по сравнению с плоскоклеточным раком без РДБЭ

| Признак | Плоскоклеточный рак кожи без РДБЭ | Плоскоклеточный рак кожи при РДБЭ |
|-------------------------------|---|--|
| Возраст больных | Обычно пожилые люди | Обычно подростки и молодые люди |
| Локализация | Участки кожи, подвергающиеся солнечному облучению, чаще на лице | Чаще на конечностях, особенно над костными выступами |
| Количество очагов | Обычно одиночные | Чаще множественные |
| Субъективные ощущения | В ранних стадиях незначительны | Болезненность, покалывание, жжение |
| Предшествующее состояние кожи | Солнечное повреждение (кератоз, эластоз), места постоянного травмирования или непораженная кожа | Длительно незаживающие язвы или участки рубцовой атрофии |
| Частота метастазирования | Редко | Очень часто |

Хотя не исключается ПКР на любом участке тела, он практически всегда развивается на конечностях, особенно над костными выступами. Внекожная локализация ПКР, например, на слизистой оболочке полости рта, не исключается.

БЭ-ПКР может быть очень труден для клинической диагностики, потому что возникает не на фоне здоровой кожи, а на плохо заживающих ранах и язвах, часто осложненных вторичным инфицированием, и рубцах (Рис.7.2). ПКР кожи на ранних этапах развития проявляется у больных РДБЭ как длительно незаживающая эрозия или язва, покрытая коркой, не отличаясь от других хронических эрозий и язв кожи. Инфильтрат в основании дефекта кожи может отсутствовать или быть едва пальпируемым. В пределах очага могут наблюдаться участки грануляционной ткани. Отсутствие клинических отличий в начале заболевания от других эрозий и язв затрудняет своевременную

диагностику. Боль сопровождает кожные высыпания при ВБЭ всегда, обращают внимание на изменение характера боли на отдельном участке кожи. Так, на развитие ПКР могут указывать жалобы больных на появление в области длительно существующих эрозий и язв новых, ранее не испытывавшихся ими ощущений, например, покалывания или жжения.

Признаками возможной малигнизации могут быть существование язвы на протяжении более 4 недель, быстрый рост язвы, особенно при наличии избыточных грануляций на ее поверхности, большая глубина язвы, приподнятые края, наличие гиперкератоза по краю, окружающий приподнятый валик (Рис.7.3, 7.4). Течение БЭ-ПКР характеризуется прогрессированием с постепенным увеличением инфильтрации подлежащих тканей и последующим распадом (Рис.7.5). Биопсии должен подвергаться любой подозрительный участок, поскольку БЭ-ПКР отличается агрессивным инвазивным ростом с быстрым метастазированием. Гистологически при РДБЭ обнаруживается высокодифференцированный плоскоклеточный рак (Рис.7.6). Риск метастазирования зависит от локализации новообразования. Опухоли на открытых участках кожи протекают менее агрессивно, чем на закрытых. Вероятность метастазирования ПКР кожи увеличивается при его локализации на участках рубцовой атрофии. В 15% случаев метастазирование БЭ-ПКР кожи происходит в легкие и кости, а в 85% – в регионарные лимфоузлы. Если установлен диагноз БЭ-ПКР, проводится тонкоигольная пункция (FNA) лимфоузла с ультразвуковым контролем. Иногда отмечается внутрикожная и гематогенная диссеминация раковых клеток. На метастатическое

распространение могут указывать локализованная костная боль, нарушения показателей функции печени, одышка, что требует дополнительного обследования.

Базальноклеточный рак кожи (БКР) обычно локализован на местах постоянной инсоляции у пожилых людей и при ВБЭ встречается не чаще, чем в популяции в целом. Но есть одно исключение – при генерализованном тяжелом ПБЭ риск возникновения БКР превышает популяционный во много раз, причем в отличие от плоскоклеточного рака при рецессивных подтипах очаги возникают не на участках длительного заживления или рубцовой атрофии. Однозначного объяснения этому явлению пока не найдено.

Злокачественные некожные опухоли при ВБЭ встречаются редко, хотя при хронических незаживающих язвах в полости рта, на губах и на слизистой оболочке пищевода описаны очаги плоскоклеточного рака при рецессивных подтипах.



Рисунок 7.2. РДБЭ. Длительно незаживающая язва у женщины 25 лет (цитологическое и гистологическое исследование проведены)



Рисунок 7.3. Плоскоклеточный рак на месте длительно незаживающей язвы у той же женщины 31 года, через 6 лет. Диагноз гистологически подтвержден (А и Б)



Рисунок 7.4. РДБЭ тяжелый. Кулачковая деформация кистей. Плоскоклеточный рак кожи правой кисти у женщины 34 лет (А, Б)

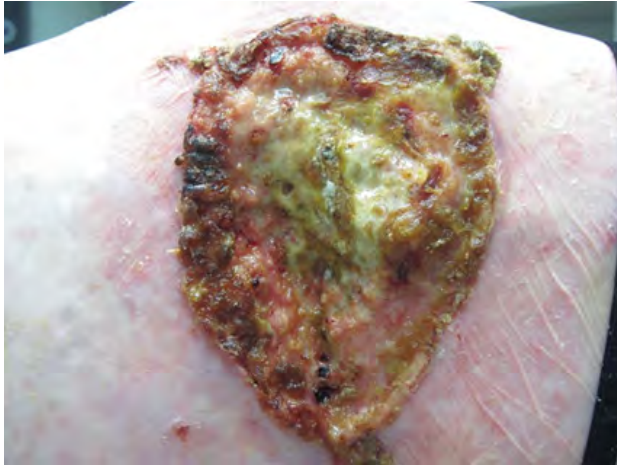


Рисунок 7.5. РДБЭ тяжелый. Плоскоклеточный рак кожи с метастазами во внутренние органы у девушки 21 года

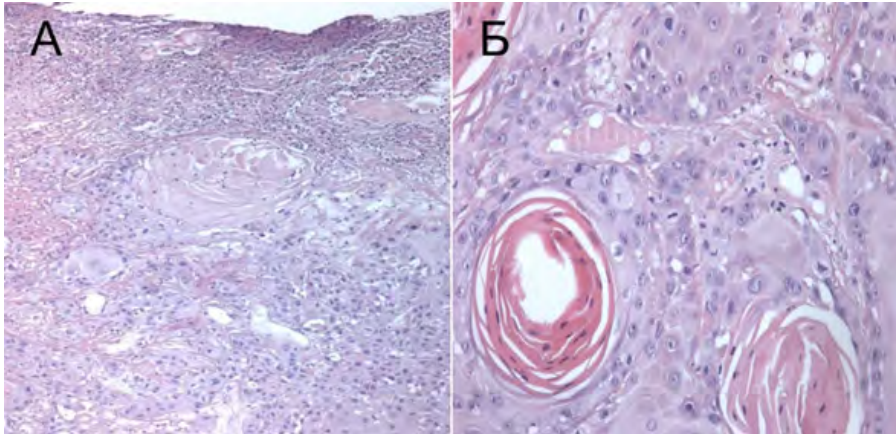


Рисунок 7.6. Высокодифференцированный ороговевающий плоскоклеточный рак кожи у больной РДБЭ, патоморфологическая картина. Окраска гематоксилином и эозином, x100 (А), x200 (Б). Фото Смольяниковой В.А.

Литература

1. Ганцев Ш.Х., Юсупов А.С. Плоскоклеточный рак кожи. Практическая онкология 2012; 13 (2): 80–91.
2. Карамова А.Э., Чикин В.В., Альбанова В.И., Смольянкина В.А., Нефедова М.А., Мончаковская Е.С. Плоскоклеточный рак кожи, развившийся у больной рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом. // Вестн. дерматол. 2016; (3): 83—89.
3. Condorelli AG, Dellambra E, Logli E, Zambruno G, Castiglia D. Epidermolysis Bullosa-Associated Squamous Cell Carcinoma: From Pathogenesis to Therapeutic Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2019 Nov 14;20(22):5707. doi: 10.3390/ijms20225707.
4. Dang N., Murrell D.F. Mutation analysis and characterization of COL7A1 mutations in dystrophic epidermolysis bullosa. *Exp Dermatol* 2008; 17 (7): 553–568.
5. Fine J.D. Premature death in epidermolysis bullosa. In: Fine J.D., Hintner H., editors. *Life with epidermolysis bullosa: etiology, diagnosis, multidisciplinary care and therapy.* 1st ed. Wien: Springer-Verlag; 2009. p. 197–203.
6. Fine J.D., Johnson L.B., Weiner M. et al. Inherited epidermolysis bullosa (EB) and the risk of life-threatening skin-derived cancers: experience of the National EB Registry, 1986–2006. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 203–211.
7. Fine J.D., Lanschuetzer C.M. Epidermolysis bullosa and cancer. In: Fine J.D., Hintner H., editors. *Life with epidermolysis bullosa: etiology, diagnosis, multidisciplinary care and therapy.* 1st ed. Wien: Springer-Verlag; 2009. p.116–131.
8. Hoste E., Arwert E.N., Lal R. et al. Innate sensing of microbial products promotes wound-induced skin cancer. *Nat Commun* 2015; 6: 5932.
9. Kawasaki H., Sawamura D., Iwao F. et al. Squamous cell carcinoma developing in a 12-year-old boy with nonHallopeau-Siemens recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 2003; 148: 1047–1050.
10. Kim M., Murrell D.F. Update on the pathogenesis of squamous cell carcinoma development in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Eur J Dermatol* 2015; 25 (Suppl.1): 30–32
11. Mallipeddi R. Epidermolysis bullosa and cancer. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27 (8): 616–623.
12. McGrath J.A., Schofield O.M., Mayou B.J. et al. Epidermolysis bullosa complicated by squamous cell carcinoma: report of 10 cases. *J Cutan Pathol* 1992; 19: 116–123.
13. Mellerio J.E., Robertson S.J., Bernardis C. et al. Management of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with epidermolysis bullosa: best clinical practice guidelines. *Br J Dermatol* 2016; 174: 55–67.
14. Ng Y.Z., Pourreyaon C., Salas-Alanis J.C. et al. Fibroblast-derived dermal matrix drives development of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Cancer Res* 2012; 72 (14): 3522–3534.

15. Soro L., Bartus C., Purcell S. Recessive dystrophic epidermolysis bullosa. A review of disease pathogenesis and update on future therapies. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2015; 8 (5): 41–46.

ГЛАВА 8. ДИАГНОСТИКА

8. ДИАГНОСТИКА

Изучение анамнеза и клинической картины в РФ по-прежнему являются основным диагностическим методом при ВБЭ. Это связано с недостаточным диагностическим оснащением лабораторий, отсутствием специалистов и специализации по БЭ, разобщенности лабораторий (невозможностью проведения полного обследования в одном и том же учреждении), разделением педиатрической помощи и помощи взрослым пациентам, недостатком финансирования. Клиническая диагностика имеет свои ограничения – в большинстве случаев удастся установить принадлежность к определенному типу, реже подтипу ВБЭ, причем преимущественно к простому или дистрофическому. Редкость заболевания и схожесть клинических проявлений среднетяжелых подтипов ПогрБЭ и ДБЭ не позволяет клинически пойти дальше в диагностике. В связи с этим лабораторные исследования приобретают первостепенное значение при ВБЭ. Они позволяют не только уточнить как тип, так и подтип ВБЭ, но также осуществить генетическое консультирование, провести пренатальную и предимплантационную диагностику, предупредить и проводить лечение осложнений на раннем этапе, принимать участие в клинических исследованиях. Таким образом, проведение лабораторной диагностики в настоящее время не только желательно, но и необходимо. Используемые методы – гистологический, иммуноморфологический, генетический и электронно-микроскопический. С помощью лабораторных методов удастся провести дифференциальную диагностику с другими пузырьными заболеваниями, уточнить тип заболевания, а нередко и подтип, установить конкретную мутацию генов.

Предпочтительнее было бы провести последовательные исследования (клинический анализ → гистологическое и иммуноморфологическое исследование → молекулярно-генетическое). Электронномикроскопическое исследование из этой цепочки исключено, поскольку в РФ не проводится. Ограничения в полноте обследования связаны также с тем обстоятельством, что в одном и том же учреждении не сконцентрированы все методы, а также получением необходимого для исследования материала. Так, для световой микроскопии предпочтительно изучение биоптата пораженной кожи, иммуноморфологического картирования – непораженной кожи, генетического – крови. Вместе с тем, проведение наиболее точного в диагностическом отношении генетического исследования требует длительного времени и существенных затрат, поэтому сужение поиска мутаций на основании клинического анализа, гистологического (световой микроскопии) и иммуноморфологического исследования сокращает как сроки получения ответа, так и затраты.

Лабораторное обследование необходимо проводить всем пациентам с ВБЭ и подозрением на наличие заболевания. Новорожденным с отсутствием эпидермиса на некоторых участках кожи, появлением пузырей или хрупкостью кожи необходима помощь специалиста и обследование как можно раньше для назначения адекватной терапии. На исследование берут кровь и кусочек кожи. Генетическое обследование возможных носителей дефектного гена (родителей больного и детей) важно для определения типа наследования, оценки риска в случае беременности. Статус носителя для несвязанных кровными узлами с пациентом лиц может быть установлен по желанию.

8.1. Морфологические методы

8.1.1. Гистологическое исследование (световая микроскопия)

Гистологическое исследование (световая микроскопия) биоптатов кожи не дает возможности определения отдельных подтипов ВБЭ, но позволяет:

уточнить диагноз;

провести дифференциальную диагностику в группе пузырных дерматозов;

отнести случай заболевания к определенному типу ВБЭ, пользуясь дополнительной окраской базальной мембраны (PAS-реакция).

Обычная световая микроскопия биоптата кожи может стать хорошим подспорьем в диагностике при отсутствии доступа к другим диагностическим методам.

Простой БЭ. Эпидермис отделен от дермы с образованием пузырей и/или щелей выше базальной мембраны, что подтверждается PAS-реакцией (Рис.8.1). Умеренный акантоз и гиперкератоз, а также меж- и внутриклеточный отек наблюдаются в нижней части шиповатого и базальном слоях эпидермиса. Сходные изменения могут быть в сально-волосяных фолликулах вблизи их устья. В дерме отек и расширение сосудов обнаруживают в верхней части, в нижней - увеличенное количество фибробластов. В биоптатах кожи подошвы помимо вышеперечисленных изменений определяется массивный гиперкератоз, утолщение зернистого слоя, блестящий слой, расширение протоков потовых желез.

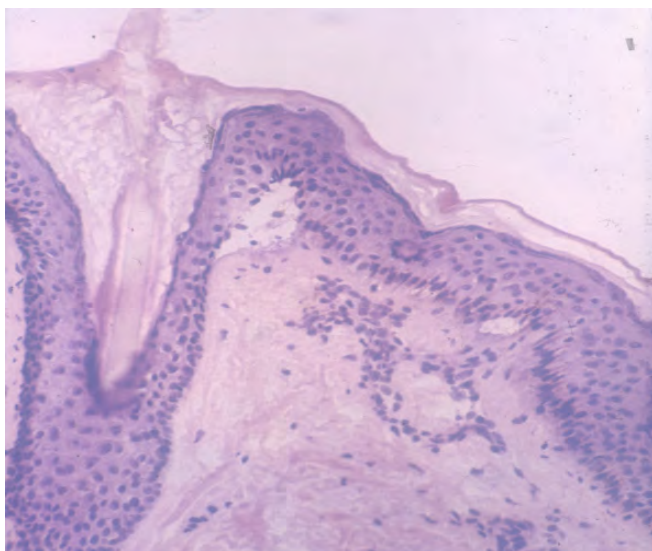


Рисунок 8.1. Отслойка эпидермиса с образованием пузырей

При тяжелом генерализованном ПБЭ пузыри в эпидермисе содержат фибрин и эритроциты, в верхней части дермы определяются небольшие периваскулярные инфильтраты из лимфоцитов и гистиоцитов. Эластические волокна утолщены, фрагментированы, коллагеновые разрежены в верхней части дермы и уплотнены – в нижней. Пузыри, существовавшие более 8 часов, содержат фибрин, лимфоциты, нейтрофильные и эозинофильные гранулоциты. В дерме выраженная воспалительная реакция с примесью эозинофильных гранулоцитов.

Пограничный БЭ. Пограничный тяжелый генерализованный БЭ. Эпидермис, как правило, полностью отделен от дермы, неравномерной толщины, со сглаженными эпидермальными выростами, межклеточным отеком шиповатого слоя. Дерма отечна, коллагеновые волокна гомогенизированы, в нижней

части дермы утолщены. При нетяжелых формах базальная мембрана при PAS-реакции определяется в основании пузыря, гиперкератоз с образованием роговых пробок находят в углублениях эпидермиса. В дерме определяется очаговая пролиферация мелких сосудов, уплотнение и гомогенизация коллагена в верхней части дермы. Придатки кожи отсутствуют.

Доминантный дистрофический ВБЭ. В участках атрофии без пузырей эпидермис иногда отслоен от дермы ниже базальной мембраны (по-видимому, в результате травмы во время получения биоптата), неравномерно утолщен, с умеренным гиперкератозом. В дерме отек, множество мелких сосудов, окруженных небольшими инфильтратами из лимфоцитов и гистиоцитов, пролиферация фибробластов. Коллагеновые волокна сетчатого слоя уплотнены, их пучки ориентированы параллельно эпидермису, между последними увеличено количество фибробластов. Волосные фолликулы атрофичны или отсутствуют. В биоптатах белых папул определяются субэпидермальные щели ниже базальной мембраны, эпидермальные выросты сглажены. В дерме расширение сосудов, вокруг них скопления лимфоцитов, гистиоцитов и тучных клеток. Коллагеновые волокна верхней части дермы уплотнены, их пучки расположены параллельно поверхности кожи в виде широкой полосы, определяется пролиферация фибробластов. Эластические волокна в верхней части дермы отсутствуют, в нижней сгущены. Придатки кожи атрофичны.

Рецессивный дистрофический ВБЭ. В неизменной коже типичных мест эпидермис полностью отделен от дермы ниже базальной мембраны, эпидермальные выросты сглажены,

роговой слой утолщен. В базальном и супрабазальном рядах выявляется меж- и внутриклеточный отек. В сосочковом слое дермы определяются отек, пролиферация мелких сосудов поверхностного сплетения, окруженных скоплениями лимфоцитов и гистиоцитов. Коллагеновые волокна местами уплотнены, в зонах уплотнения имеется пролиферация фибробластов. Сально-волосяные фолликулы атрофичны. В атрофичной коже выявляют помимо описанных признаков истончение дермы. В некоторых случаях обнаруживают эпидермальные кисты, расположенные в верхней и средней частях дермы, выстланные 2-3 рядами эпителия и заполненные роговыми массами. В волосяных фолликулах базальные эпителиоциты вакуолизированы. Эластические волокна в верхней части дермы не выявляют, в нижней они образуют короткие, извилистые пучки. Коллаген субэпидермальной зоны уплотнен, придатки кожи атрофичны.

Гистологическое исследование соединительнотканной перегородки между пальцами при псевдосиндактилии (операционный материал). Перегородка состоит из плотных пучков коллагеновых волокон, в которых имеются скопления мелких сосудов с широкими просветами, окруженных небольшим количеством лимфоцитов. Среди коллагеновых волокон находится много фибробластов. Эластических волокон в перегородке мало.

Таким образом, метод световой микроскопии не позволяет определить специфические особенности разных подтипов ВБЭ. При простом БЭ отмечаются щели (пузыри) в базальном слое эпидермиса выше базальной мембраны. Данный

признак достоверен только в случае визуализации базальных кератиноцитов или PAS-положительной базальной мембраны ниже пузыря. Косвенным признаком интраэпидермальной локализации пузыря является цитолиз и вакуолизация базальных кератиноцитов. При пограничном БЭ пузыри, расположенные в верхней части базальной мембраны, снизу ограничивает PAS-положительная часть базальной мембраны, что создает ложное впечатление их надбазального расположения. При дистрофическом БЭ пузыри расположены субэпидермально, иногда видна отслойка эпителия волосяных фолликулов. В отличие от пограничного и простого БЭ, PAS-положительная базальная мембрана располагается над пузырями, часто не видна. При доминантном дистрофическом БЭ эпидермис обычно умеренно утолщен, при рецессивном всегда истончен, эпидермальные выросты сглажены в обоих случаях.

8.1.2. Электронномикроскопическое исследование

Трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ) – один из основных методов диагностики. Именно этот метод позволил в 1962 г. Р. Пирсону (R. Pearson) разделить ВБЭ на рубцующийся и нерубцующийся. На современном этапе электронная микроскопия дополняется иммунофлюоресцентным анализом, что позволяет избежать субъективных ошибок. С помощью электронного микроскопа можно увидеть такие важные для диагностики ВБЭ структуры эпидермиса и дермы, как промежуточные филаменты (в цитоплазме кератиноцитов), десмосомы и полудесмосомы, прозрачную и плотную пластинки

базальной мембраны эпидермиса, крепящие фибриллы в дерме. Электронная микроскопия позволяет увидеть главный отличительный признак разных типов ВБЭ – локализацию пузырей относительно дермо-эпидермального соединения. Простой ВБЭ сопровождается формированием интраэпидермальных щелей в базальных или супрабазальных отделах эпидермиса. Дном пузыря служит цитоплазматическая мембрана базальных клеток с сохранившимися полудесмосомами обычного строения, крышкой – апикальная часть клеток, в которых видны скопления тонофиламентов в виде комков. Патогномичным признаком простых форм является изменение тонофиламентов. Это морфологическое выражение нарушения синтеза кератинов 5 и 14, которые формируют промежуточные филаменты или тонофиламенты. При редко встречающихся рецессивных подтипах ПБЭ промежуточные филаменты отсутствуют или их количество значительно снижено. Недостаток экспрессии плектина проявляется уменьшением количества полудесмосом и образованием щелей непосредственно над полудесмосомами. Уменьшение количества тонофиламентов в базальных кератиноцитах характерно для среднетяжелого ПБЭ с кардиомиопатией, уменьшение количества полудесмосом и их связи с тонофиламентами – для локализованного или среднетяжелого с дефицитом BP230 ПБЭ.

Расщепление в зоне прозрачной пластинки дермо-эпидермального соединения (БМ) или под плотной пластинкой характерно для пограничного и дистрофического ВБЭ, соответственно. Для пограничного ВБЭ специфична локализация пузырей в зоне прозрачной пластинки (*lamina lucida*) базальной

мембраны. Помимо локализации пузырей имеет значение качественное и количественное изменение полудесмосом, поскольку в процесс вовлечены белки, входящие в их состав ($\alpha 6\beta 4$ интегрин, ламинин 332, коллаген XVII типа). Для нетяжелых подтипов и подтипа с атрезией пилоруса характерно уменьшение размеров (гипоплазия) и количества полудесмосом, для тяжелого подтипа – их полное отсутствие или незначительное количество. Наблюдается отсутствие якорных филаментов (anchoring filaments).

При дистрофическом ВБЭ пузыри локализуются под плотной пластинкой (lamina densa) базальной мембраны. Нарушение синтеза коллагена VII типа, который формирует якорные фибриллы, связывающие базальную мембрану эпидермиса и дерму, обуславливает полное их отсутствие при рецессивном тяжелом подтипе или уменьшение их количества и нарушение структуры при других подтипах. При доминантных формах количество якорных фибрилл уменьшено незначительно.

При БЭ Киндлер щели выявляются на разных уровнях в пределах одного биоптата – в базальных кератиноцитах, прозрачной или плотной пластинках базальной мембраны, наблюдается удвоение плотной пластинки БМ.

Ограничения метода трансмиссионной электронной микроскопии. Применение электронного микроскопа в рутинной практике затруднено в связи с высокой стоимостью оборудования, трудоемкостью и длительностью методики изготовления препаратов, сложностью работы с электронным микроскопом, необходимостью специальных навыков. Кроме того, применение электронной микроскопии позволяет лишь

установить тип ВБЭ, не конкретизируя подтип заболевания и не позволяя определить подтип заболевания в случаях, когда разные мутации генов влекут за собой одни и те же ультраструктурные изменения. Иначе говоря, ТЭМ определяет структурные нарушения, но не определяет экспрессию белков, входящих в эти структуры. Качество получаемой информации зависит от метода получения биопсийного материала, особенностей проводки, опыта специалиста.

В мире немного лабораторий, осуществляющих ТЭМ, и немного специалистов, способных оценить ее результаты при ВБЭ, поэтому метод постепенно вытесняется более информативными и менее затратными. Тем не менее, проведение ТЭМ актуально в случаях, когда при иммуноморфологическом и генетическом исследованиях не удалось получить убедительных результатов.

8.1.3. Иммуноморфологическое исследование

В настоящее время метод иммунофлуоресцентного антигенного картирования (ИАК, иммунокартирование) на замороженных срезах является приоритетным в диагностике ВБЭ. Он позволяет определить наличие и примерное количество белка, входящего в состав той или иной структуры, обеспечивающей связь эпидермиса и дермы, т.е., косвенно оценить уровень экспрессии дефектного белка. Метод дает наиболее точные результаты в тяжелых случаях, когда также удается определить и уровень образования пузыря. В нетяжелых случаях при менее выраженном нарушении экспрессии белков и отсутствии щелей результаты могут быть сомнительными. Получение информации

также зависит от качества и количества используемых антител, правильного получения биопсийного материала и его хранения.

Усовершенствовать диагностику ВБЭ с помощью выявления дефектов структурных белков дермо-эпидермального соединения помогает реакция непрямой иммунофлуоресценции (нРИФ) с использованием панели антител к разным компонентам дермо-эпидермального соединения (ламининам, цитокератинам 5 и 14, коллагенам VII и XVIII типов, плектину, десмоплакину, плакофилину, киндлину, интегринам). Суть метода антигенного иммунофлуоресцентного картирования в том, что нРИФ в каждом случае ставится со всеми антителами, что позволяет не только определить дефектный структурный белок, но и отвергнуть другие возможности, снижая вероятность ложноположительного результата (Рис. 8.2). В настоящее время ИАК – наиболее часто используемый метод во всем мире. Он сравнительно прост в выполнении, а результаты могут быть получены быстро.

Примеры получаемых результатов представлены на рис.8.3.

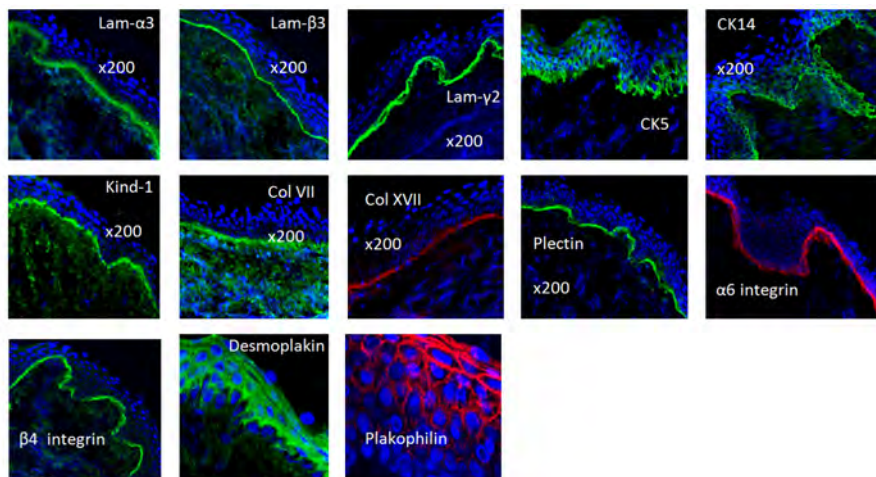


Рисунок 8.2. Экспрессия 13 исследуемых компонентов эпидермиса и дермо-эпидермального соединения, наблюдаемая в биоптатах здоровых лиц. Зеленое/красное свечение соответствует флуоресценции антител, фиксированных к искомому структурному белку. Синее свечение соответствует ядрам кератиноцитов. Искомый структурный белок и увеличение объектива указаны на фото (Рис. Нефедовой М.А.)

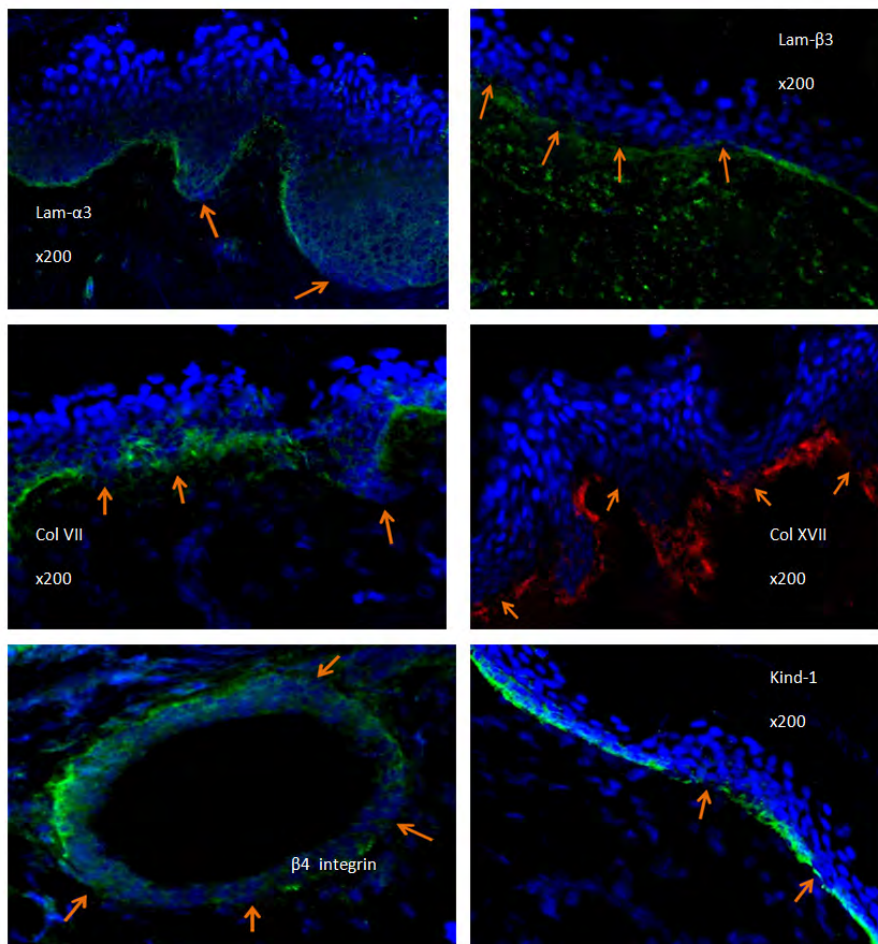


Рисунок 8.3. Нарушения экспрессии структурных компонентов дермо-эпидермального соединения, наблюдаемые у пациентов с ВБЭ при проведении РИФ. Зеленое/красное свечение соответствует флуоресценции антител, фиксированных к структурному белку. Синее свечение соответствует ядрам кератиноцитов. Оранжевые стрелки указывают на участки дермо-эпидермального соединения, где выявляется снижение или отсутствие экспрессии искомого белка. Искомый структурный белок и увеличение объектива указаны на фото. (Рис. Нефедовой М.А.)

Наиболее распространённые признаки экспрессии антигенов в коже при различных подтипах ВБЭ представлены в табл.5.

Таблица 5. Наиболее распространённые признаки экспрессии антигенов в коже при различных подтипах БЭ

| Антиген | ПБЭ | ПогрБЭ тяжелый | ПогрБЭ, другие подтипы | ДДБЭ | РДБЭ тяжелый | РДБЭ, другие подтипы |
|-------------------------------|----------|--------------------------------|--------------------------------|------|-----------------|----------------------------|
| Кератин 5 | уменьшен | N | N | N | N | N |
| Кератин 14 | N* | N | N | N | N | N |
| Плектин | N* | N | N | N | N | N |
| Ламинин 332 | N | отсутствует или уменьшен | уменьшен | N | N | N |
| Коллаген 17 типа | N | N | отсутствует или уменьшен | N | N | N |
| $\alpha 6\beta 4$ интегрин | N* | N | N* | N | N | N |
| Коллаген 7 типа | N | N | N | N | отсутствует | уменьшен |

Исключения: при простом аутосомно-рецессивном БЭ отсутствие или значительное уменьшение количества кератина 14; с атрезией пилоруса и мышечной дистрофией – отсутствие или значительное уменьшение количества плектина, при БЭ с атрезией пилоруса отсутствие или значительное уменьшение количества $\alpha 6\beta 4$ интегрина. Определение подтипа БЭ возможно при отсутствии или дефиците экспрессии определенного белка. Эти данные позволяют не только уточнить диагноз, но и сузить поиск мутации генов при молекулярно-генетическом исследовании.

8.1.4. Особенности получения материала для морфологического исследования

Для световой и иммунофлюоресцентной диагностики биоптаты кожи получают из необлучаемых солнцем участков кожи методом пункционной, бритвенной или инцизионной биопсии. Наиболее информативны результаты биопсии кожи со свежим (не более 24 часов) пузырем. Если пузырь существует дольше, быстрая эпителизация, особенно у детей, не позволяет судить об уровне его образования и расположении базальной мембраны. Кроме того, некроз и воспаление в дерме не позволяют однозначно интерпретировать полученные результаты в отношении дифференциального диагноза. Если пузырь небольшой, проводится эксцизионная биопсия, то есть весь пузырь оказывается внутри биоптата. Если пузырь превышает 0,5 см, биопсируется его край с обязательным захватом видимо неповрежденной кожи. Никогда не следует брать биопсию из центра пузыря, в этом случае покрывка его оказывается не связанной с подлежащими тканями и располагается отдельно. В случаях предполагаемого простого БЭ, но в отсутствие свежих пузырей, применяется техника 5-минутного осторожного трения тампоном, смоченным в физиологическом растворе, в типичном месте возникновения пузырей, а биопсию проводят через полчаса. Такого воздействия оказывается достаточно, чтобы появилась щель в эпидермисе – начальная фаза образования пузыря. Недопустимо применение этого приема при тяжелых подтипах ВБЭ, так как даже незначительной травмы скальпелем при взятии биоптата бывает достаточно для отслойки эпидермиса. Наиболее

ценную информацию получают, если биопсируется как участок поражения, так и непораженная кожа (выбирают участок без явлений воспаления вблизи зоны поражения), что особенно важно при проведении электронно-микроскопического и иммуноморфологического исследований, так как позволяет оценить наличие, дефицит и сохранность структур дермо-эпидермального соединения. Во время процедуры биопсии кожу не протирают тампоном с антисептиком, а осторожно промокают строго вертикально во избежание сдвигания эпидермиса. Инфильтрационная анестезия проводится 2% раствором лидокаина, при этом иглу вводят поглубже, чтобы не повредить эпидермис и не вызвать его отслойку. Аппликационная анестезия обычно не используется, но у маленьких детей возможно аккуратное нанесение обезболивающего крема до последующей инфильтрационной анестезии. Пользуются только одноразовым скальпелем, при взятии материала методом панч-биопсии избегают вращательных движений. Поверхностной биопсии достаточно, так как все значимые изменения локализованы в области дермо-эпидермального соединения и базального слоя эпидермиса.

Для световой микроскопии полученный материал помещают в 10% нейтральный формалин, если же проводится, помимо этого, иммуноморфологическое исследование, полученный материал не фиксируют и доставляют в лабораторию в плотно закрытой емкости во избежание подсыхания. Для световой микроскопии парафиновые срезы окрашивают гематоксилин-эозином, по Вейгерту для выявления эластических волокон, по Ван-Гизону - коллагеновых волокон, реактивом Шиффа (PAS-реакция) -

базальной мембраны.

Материалом для ИАК служат нефиксированные биоптаты кожи. Фиксированные в формалине парафиновые срезы теряют антигены и поэтому не рекомендуются к использованию. Биоптаты для ИАК можно поместить в жидкий азот или в среду Майкла (Michel) перед транспортировкой в лабораторию. Помещенные в среду биоптаты хранят при комнатной температуре. Если длительная транспортировка и хранение не требуются, биоптаты помещают в пустой контейнер и максимально быстро (в течение 1-2 часов) передают в лабораторию. Нефиксированные биоптаты быстро подвергаются цитолизу и становятся непригодными для исследования. Контролем служат биоптаты кожи здоровых лиц, полученные при проведении хирургических операций.

В бланке направления указывают ФИО, пол и возраст пациента, краткое описание высыпаний, предполагаемый тип и подтип заболевания, данные уже проведенных диагностических исследований с указанием учреждения, место биопсии и его описание (непораженная кожа, край пузыря), тип биопсии (инцизионная, бритвенная, пункционная), дату получения биоптата, ФИО направившего врача, телефон для связи.

8.2. Молекулярно-генетическое исследование

ВБЭ – группа заболеваний, при которых мутации генов являются основным этиологическим фактором. Для диагностики используют несколько методов. Секвенирование по Сэнгеру (СС) эффективно, когда другими методами ориентировочно определен тип и подтип заболевания, выполняется довольно быстро, не позволяет идентифицировать дополнительные мутации. В случаях, когда другими методами подтип определен неверно, нужно исследование других генов, и в такой ситуации СС становится дорогим и длительным методом. Секвенирование нового поколения (next-generation sequencing, NGS) и полное секвенирование экзона (ПСЭ) проводится, когда ген-кандидат неизвестен. Преимущество последних – возможность открытия нового гена, ассоциированного с ВБЭ и новой мутации, недостаток – длительность и высокая стоимость исследования (NGS проводится быстрее, чем ПСЭ). Всеми методами можно обнаружить мозаицизм. Все довольно сложны, требуют технического персонала, дороги и доступны только в крупных центрах.

Наиболее часто при БЭ выделяют точечные мутации, при которых мутационному воздействию подвергается один нуклеотид ДНК или РНК. По механизму точечные мутации подразделяют на транзицию и трансверсию, по эффекту, оказываемому на триплет, выделяют нонсенс-мутацию (наиболее тяжёлые формы БЭ, чаще РДБЭ), миссенс-мутацию (чаще встречается приемлемая миссенс-мутация, приводящая к развитию ДДБЭ), молчащую мутацию (напрямую не вызывает

специфические проявления заболевания, но определяет индивидуальное развитие заболевания, его тяжесть, ответ на проводимое лечение).

Отдельно выделяют мутации сайта сплайсинга (Splice-Site mutations), которые возникают в области донорского 5'-сайта или в области акцепторного 3'-сайта, контролирующих процесс сплайсинга. Данный тип мутации нарушает вырезание интронов из первичного транскрипта мРНК, что приводит к следующим изменениям. В зрелую мРНК может включаться часть или весь интрон, может вырезаться весь следующий за интроном экзон, возможно использование альтернативных акцепторных и донорских сайтов.

При БЭ возможно дополнительное включение нуклеотидов (инсерция) или их удаление (делеция) из структуры гена. При встраивании или удалении трех, или кратных трём нуклеотидов процесс считывания информации не нарушается. В данном случае возникают более лёгкие формы БЭ. При встраивании или удалении другого числа нуклеотидов считывание информации будет осуществляться должным образом только до изменённого участка гена. Подобный вид мутации встречается при более тяжёлых формах БЭ.

Все вышеперечисленные мутации повреждают различные гены, кодирующие структурные белки эпидермиса или дермо-эпидермального соединения. Дефект того или иного белка определяет форму БЭ, что составляет основу современной классификации (табл.2,гл.4). В таблице указаны гены, кодирующие основные структурные белки, участвующие в патогенезе БЭ в случае воздействия на них мутации.

В случаях доминантного типа наследования дефектного гена обладатели гомозиготного генотипа имеют более тяжёлое течение БЭ, чем пациенты с гетерозиготным.

Генерализованный тяжёлый РДБЭ обычно развивается в результате мутации с образованием стоп-кодона, преждевременно прерывающего синтез коллагена VII типа. К образованию стоп-кодона могут приводить нонсенс-мутации, мутации типа сдвига рамки считывания и мутации сайта сплайсинга, располагающиеся при тяжёлом РДБЭ на обоих аллелях COL7A1. В результате таких мутаций образуются незавершенные полипептиды, не способные собираться в функционирующие якорные фибриллы. Генерализованный РДБЭ средней тяжести, а также другие, более редкие клинические формы РДБЭ, чаще обусловлены сложными гетерозиготными мутациями. Синтез полных цепей полипептидов, формирующих коллаген VII типа, при генерализованном РДБЭ средней тяжести возможен, но образующиеся полипептидные цепи имеют различные конформации, в результате чего между ними могут образовываться дисульфидные связи или происходить иные структурные изменения, что приводит к нарушению стабильности якорных фибрилл.

Значение молекулярно-генетического исследования. Каждой мутации в генах, кодирующих синтез перечисленных структурных белков, соответствует определенный клинический подтип ВБЭ. Точный диагноз и отнесение случаев к определенному подтипу ВБЭ в классификации позволяет определить прогноз и тяжесть заболевания, облегчает медико-генетическое консультирование, делает возможными пренатальную и преимплантационную

диагностику, включение пациента в клинические испытания новых методов лечения. Что касается прогноза заболевания, не отмечается снижения продолжительности жизни пациентов при простом и доминантном дистрофическом ВБЭ, хотя летальные исходы возможны при развитии осложнений. Напротив, риск летального исхода в первые годы жизни велик у больных пограничным ВБЭ (ПогрБЭ), в особенности тяжелым ПогрБЭ; в подростковом и юношеском возрасте – у больных РДБЭ, в особенности при тяжелой форме заболевания, когда на местах повторно возникающих пузырей развивается плоскоклеточный рак кожи с крайне агрессивным течением и быстрым метастазированием.

8.3. Пренатальная и преимплантационная диагностика

Пренатальная диагностика - дородовая диагностика с целью обнаружения или исключения возможной наследственной патологии плода на этапе внутриутробного развития и в некоторых случаях до зачатия плода. Учитывая, что все подтипы ВБЭ протекают довольно тяжело, некоторые приводят к инвалидизации уже в раннем детском возрасте, содержание и лечение больных требует значительных материальных затрат, а способов излечения нет, пренатальная диагностика становится актуальной проблемой.

Показаниями для проведения пренатальной диагностики служат:

- планирование беременности пациентами с тяжелыми подтипами ВБЭ;
- наличие в семье больного ребенка;
- наличие заболевания у ближайших родственников и в роду, близкородственные связи в роду или у самой пары, спонтанные аборт в ранние сроки беременности и мертворождения.

Среди доминантно наследуемых подтипов пренатальная диагностика проводится только в случае тяжелого ПБЭ (прежнее название – герпетиформный ПБЭ Доулинг-Меара) у одного из родителей. Остальные подтипы протекают менее тяжело и прерывания беременности не требуют.

Прежде чем проводить пренатальную диагностику, важно уточнить диагноз не только на основании клинической картины, но и молекулярно-генетического исследования (при наличии одного больного ребенка в семье исследование проводится у обоих родителей), провести медико-генетическое консультирование, а затем выбрать оптимальный метод пренатальной диагностики и сроки ее проведения. Обследование нужно провести заранее, до наступления беременности. Если неизвестен дефектный ген у больного будущего родителя, установление носительства гена ВБЭ у его здорового партнера не имеет смысла из-за множества возможных мутаций. Пренатальная диагностика предлагается здоровой паре только в случае установления носительства одного и того же дефектного гена у обоих будущих родителей.

К пренатальным методам диагностики относят биопсию кожи плода, трансцервикальную и трансабдоминальную биопсию ворсин хориона. При проведении дородовой диагностики возникает ряд трудностей, среди них основные - инвазивность исследований, что создает угрозу для течения беременности, и необходимость предварительного установления генетического дефекта у родителей, что может занимать длительный промежуток времени.

Биопсию кожи плода проводят на сроке 16-24 недель беременности под контролем УЗИ или при помощи фетоскопии (осмотр кожи с помощью эндоскопа, введенного в полость матки). Биоптат кожи плода исследуют с помощью световой микроскопии, трансмиссионной электронной микроскопии и/или иммунофлюоресцентного картирования. Метод имеет определенные недостатки: выкидыш (2-3%), рубцы на коже плода,

возможное инфицирование, излитие околоплодных вод. Кроме того, не всегда удается установить точный диагноз, а прерывание беременности в поздние сроки переносится хуже. В связи с этим в настоящее время метод применяется очень редко. Его сменил более безопасный метод биопсии ворсин хориона. Биопсию ворсин хориона проводят на 10-12-й неделе беременности под ультразвуковым контролем с местной или общей анестезией. Процедура проводится амбулаторно или с кратковременной госпитализацией, результаты молекулярно-генетического исследования получают в течение 3-4 дней после взятия материала. Преимуществом метода является ранняя диагностика, когда прерывание беременности происходит с меньшим количеством осложнений для женщины, к тому же уменьшается стрессовая нагрузка на членов семьи. Имеется незначительный риск получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов из-за феномена так называемого «плацентарного мозаицизма» (неидентичности генома клеток хориона и эмбриона). Для осуществления этого метода необходима точная информация о мутации гена у родителей на предварительном этапе.

Преимплантационная диагностика возможна при экстракорпоральном оплодотворении. В этом случае исследование клеток на стадии дробления (примерно через 72 часа после оплодотворения) проводится до имплантации, и в случае обнаружения определенной мутации, соответствующей родительской, имплантации не проводят. С целью получения более надежной информации ДНК изъятая клетка подвергается амплификации.

Перспективным методом неинвазивной пренатальной диагностики является получение ДНК плода из крови беременной женщины. Выявлено, что в крови матери находится некоторое небольшое количество ДНК и РНК плода. Если их выделить, можно определить определенные мутации, характерные для ВБЭ. Метод пока в стадии разработки.

8.4. Консультации специалистов проводятся для диагностики ассоциированных с ВБЭ заболеваний, внекожных поражений и осложнений. Во всех случаях ВБЭ необходим мультидисциплинарный подход – консультации терапевта (педиатра, неонатолога), генетика, гинеколога обязательны. Показания к консультациям других специалистов представлены в таб. 6.

Таблица 6. Показания к консультациям специалистов

| Специалист | Показания к консультациям |
|----------------------------|--|
| гематолог | анемия |
| гастроэнтеролог | симптомы дисфагии, нарушения стула |
| офтальмолог | поражение органа зрения |
| стоматолог | кариес, аномалии расположения зубов, адентия, гипоплазия эмали |
| хирург | псевдосиндактилия, контрактура |
| уролог | нарушение мочеиспускания, изменения в анализах мочи |
| диетолог, нутрициолог | нарушения глотания, дефицит веса |
| онколог | подозрение развития злокачественного новообразования |
| психотерапевт/ психиатр | депрессия, нарушения адаптации |

По показаниям проводятся дополнительные диагностические исследования: рентгенография пищевода, кистей и стоп, УЗИ внутренних органов, ЭКГ, биопсия подозрительного в отношении опухоли участка кожи и др.

Заключение

Множество выделяемых в настоящее время подтипов ВБЭ делает необходимой проведение лабораторной диагностики, позволяющей уточнить диагноз и подтип заболевания. Наиболее целесообразно проводить ИАК и генетическое исследование. Первое выполняется быстро (в течение нескольких часов) и может существенно повлиять на выбор метода второго, сужая поиск генетического дефекта. Генетическое тестирование абсолютно необходимо для пренатальной и преимплантационной диагностики. А учитывая развивающиеся технологии лечения, эти данные в дальнейшем будут основой персонализированного подхода к терапии.

Литература

1. Альбанова В.И. Чикин В. В., Епишев Р.В. К вопросу о диагностике врожденного буллезного эпидермолиза. Вестник дерматологии и венерологии. 2014;3:53-59.
2. Альбанова В.И., Воздвиженский С.И. Структура межпальцевой перегородки при синдактилии у больных буллезным эпидермолизом. // Вестн. дерматол. 1993, № 2, с.8-11.
3. Boeira V. L., Souza E. S., Rocha Bde O., Oliveira P. D., Oliveira Mde F., Rego V. R., et al. Inherited epidermolysis bullosa: clinical and therapeutic aspects. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2013;88(2):185-198.
4. Christiano AM, Anhalt G, Gibbons S, Bauer EA, Uitto J. Premature termination codons in the type VII collagen gene (COL7A1) underlie severe, mutilating recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Genomics*. 1994 May 1;21(1):160-8. doi: 10.1006/geno.1994.1238.
5. Dang N, Klingberg S, Rubin AI, Edwards M, Borelli S, Relic J, et al. Differential expression of pyloric atresia in junctional epidermolysis bullosa with ITGB4 mutations suggests that pyloric atresia is due to factors other than the mutations and not predictive of a poor outcome: three novel mutations and a review of the literature. *Acta Derm Venereol*. 2008;88(5):438-48. doi: 10.2340/00015555-0484.
6. Eady R. A., Dopping-Hepenstal P. J. Transmission electron microscopy for the diagnosis of epidermolysis bullosa. *Dermatologic clinics*. 2010;28(2):211-222, vii.
7. Fine J. D. Rare disease registries - lessons learned from the National Epidermolysis Bullosa Registry. *J Rare Diseases*. 1996;2:5-14.
8. Fine J. D. Inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet journal of rare diseases*. 2010;5:12.
9. Has C, Liu L, Bolling MC, Charlesworth AV, El Hachem M, Esc mez MJ, et al. Clinical practice guidelines for laboratory diagnosis of epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol*. 2020 Mar;182(3):574-592. doi: 10.1111/bjd.18128.
10. Herz C., Aumailley M., Schulte C., Schlotzer-Schrehardt U., Bruckner-Tuderman L., Has C. Kindlin-1 is a phosphoprotein involved in regulation of polarity, proliferation, and motility of epidermal keratinocytes. *The Journal of biological chemistry*. 2006;281(47):36082-36090.
11. Mariath LM, Santin JT, Schuler-Faccini L, Kiszewski AE. Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects. *An Bras Dermatol*. 2020 Sep-Oct;95(5):551-569. doi: 10.1016/j.abd.2020.05.001.
12. Nagao-Watanabe M., Fukao T., Matsui E., Kaneko H., Inoue R., Kawamoto N., et al. Identification of somatic and germline mosaicism for a keratin 5 mutation in epidermolysis bullosa simplex in a family of which the proband was previously regarded as a sporadic case. *Clinical genetics*. 2004;66(3):236-238.
13. Pasmooij A. M., Pas H. H., Bolling M. C., Jonkman M. F. Revertant mo-

saicism in junctional epidermolysis bullosa due to multiple correcting second-site mutations in LAMB3. *The Journal of clinical investigation*. 2007;117(5):1240-1248.

14. Shinkuma S., McMillan J. R., Shimizu H. Ultrastructure and molecular pathogenesis of epidermolysis bullosa. *Clinics in dermatology*. 2011;29(4):412-419.

15. Natsuga K. Epidermolysis bullosa simplex. In: Oiso D. N., editor. *Current Genetics in Dermatology*. Croatia: InTech; 2013. p. 158.

16. Wahl J. K., 3rd. A role for plakophilin-1 in the initiation of desmosome assembly. *Journal of cellular biochemistry*. 2005;96(2):390-403.

17. Wu H., Stanley J. R., Cotsarelis G. Desmoglein isotype expression in the hair follicle and its cysts correlates with type of keratinization and degree of differentiation. *The Journal of investigative dermatology*. 2003;120(6):1052-1057.

ГЛАВА 9.
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ
ДИАГНОСТИКА

9. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальная диагностика необходима преимущественно с другими пузырьными заболеваниями кожи - инфекционными, аутоиммунными и генодерматозами. Для разного возраста характерны определенные особенности дерматологической патологии, поэтому необходимые для дифференциального диагноза сведения представлены в 4 таблицах (Таб.7-10).

Таблица 7. Дифференциальная диагностика ВБЭ в младенческом возрасте

| Заболевание | Особенности клинической картины |
|--|---|
| Пузырчатка новорожденных | В первую неделю жизни на конечностях, нижней части живота, области пупка на фоне эритемы появляются пузырьки, быстро заполняемые гнойным содержимым. Покрышки пузырьков тонкие, они быстро вскрываются с образованием эрозий. Нередко поражение слизистых оболочек в виде язвочек, нарушение общего состояния ребенка (сна, аппетита, беспокойство), присоединение инфекционных заболеваний других органов. |
| Токсическая эритема новорожденных | В первую неделю жизни появляются красные пятна вначале на голове и лице, затем распространяются на туловище, локтевые сгибы, подколенные ямки. В центре пятен возникают пузырьки с серозным содержимым и папулы. Ребенок беспокоен, при обильной сыпи поднимается температура и увеличиваются лимфоузлы. Слизистые не поражены. |
| Герпес новорожденных | Сгруппированные папулы и везикулы на лице и голове или ягодицах и стопах в зависимости от предлежания сменяются пустулами, вскрываются с образованием эрозий, покрытых геморрагическими корочками. Возможны распространенные высыпания, поражение глаз, полости рта, ЦНС. |
| Недержание пигмента (синдром Блоха-Сульцбергера) | На туловище, конечностях и волосистой части головы розовые пятна и мелкие пузырьки расположены преимущественно по линиям Блашко. Позже они сменяются гиперкератозом, гипер- и затем и гипопигментацией, оставляя едва заметные атрофические рубцы. У детей старшего возраста пузырьки не образуются, отмечаются дефекты зубочелюстной системы и дистрофия ногтей. |
| Буллезная врожденная икhtiоформная эритродермия | Сразу после рождения или в первые дни жизни заметны эритема всего кожного покрова (эритродермия), шелушение, на фоне которых при незначительном травмировании возникают пузырьки с тонкой покрышкой, быстро вскрывающиеся с образованием эрозий. Со временем шелушение сменяется очаговым и диффузным гиперкератозом, корочками с неприятным запахом, а пузыри перестают появляться. |
| Мастоцитоз, буллезная форма | Пятна и бляшки размером не более 1 см располагаются преимущественно на туловище, при незначительной механической травме на их поверхности возникают пузыри (симптом Дарье). Часто зуд. |
| Буллезное импетиго | В местах травмирования (края подгузника, пупок, ранка после обрезания, укусы насекомых, царапины) образуются пузыри, в центре которых формируются корочки желтого и коричневого цвета. |
| Синдром стафилококковой обожженной кожи (экфолиативный дерматит Риттера) | На любом участке кожи, но чаще в местах травмирования, периоральной и перианальной зонах возникает эритема и на фоне эритемы пузырьки, быстро вскрывающиеся с образованием обширных эрозий, похожих на ожог, в зоне эритемы положительный симптом Никольского. Общее состояние ребенка нарушается – высокая температура, плохой сон и аппетит, плач, вялость. |
| Буллезный пемфигоид | Множественные мелкие и крупные пузыри с плотной покрышкой у детей моложе 1 года чаще появляются на кистях и стопах, но могут стать и генерализованными, а также возникать в полости рта. Появлению пузырей предшествует эритема и зуд. Заживление обычно без рубцов. Диагноз подтверждается умеренной эозинофилией в крови (не более 10%) и в содержимом пузырей. |

Таблица 8. Дифференциальная диагностика ВБЭ в детском и взрослом возрасте

| Заболевание | Особенности клинической картины |
|------------------------------------|--|
| Герпетиформный дерматит Дюринга | Появлению высыпаний предшествуют зуд и жжение. Высыпания полиморфны – эритема, волдыри, папулы, пузырьки располагаются симметрично, часто группируются. Их преимущественная локализация — разгибательные поверхности плеч, колени, локти, ягодицы, крестец, шея, лицо, волосистая часть головы. Пузыри с плотной покрывкой располагаются на фоне эритемы, быстро вскрываются и поэтому редко видны при осмотре, наблюдается поствоспалительная дисхромия. Крайне редко поражаются слизистые оболочки. Некожные поражения соответствуют симптомам целиакии. |
| Буллезный пемфигоид Лёвера | У лиц среднего и пожилого возраста генерализованные зудящие пузырьные высыпания располагаются на туловище и проксимальных отделах конечностей. Они возникают на неизменной коже или эритематозном основании, имеют плотную покрывку и полушаровидную форму. Помимо пузырей на коже имеются инфильтрированные уртикарные бляшки и папулы. Во многих случаях поражена слизистая оболочка полости рта. |
| Многоформная экссудативная эритема | На кистях, стопах и разгибательных поверхностях конечностей вначале появляются красные пятна и уртикарные папулы, затем в центре пузырьки и концентрические кольца эритемы. Новые высыпания развиваются в течение 1-3 недель, затем самопроизвольно регрессируют. В ряде случаев наблюдаются пузырьки и эрозии в полости рта, вялость, боли в мышцах, повышение температуры. Возможны рецидивы. |
| Токсический эпидермальный некролиз | Начальные симптомы – лихорадка, жжение в глазах, боли при глотании и головная боль. Через несколько дней в области грудины, на лице, ладонях и подошвах появляются эритематозные или синюшные пятна, слегка инфильтрированные, с тенденцией к быстрому слиянию (симптом Никольского положительный). В дальнейшем на местах высыпаний формируются обширные эрозии. Поражена слизистая оболочка полости рта, гениталий и глаз (острый конъюнктивит, отечность век). Общее состояние тяжелое. |



Рисунок 9.1. Приобретенный БЭ. Эрозии и рубцы на голени у женщины 45 лет

Таблица 8. Продолжение

| Заболевание | Особенности клинической картины |
|-------------------------------------|--|
| Синдром Стивенса-Джонсона | Симметричные красные пятна на голове и шее быстро распространяются на конечности и туловище. На их поверхности появляются пузыри с серозным и геморрагическим содержимым, сливающиеся между собой. Характерно поражение слизистых оболочек (тяжелый гнойный конъюнктивит, стоматит с обширным некрозом слизистой оболочки, мочеполовые инфекции, отит), кашель, боли в горле, груди, суставах, рвота, диарея. Синдром считают менее тяжелой разновидностью токсического эпидермального некролиза. |
| Приобретенный буллезный эпидермолиз | Появление пузырей на местах незначительного травмирования начинается во взрослом возрасте, редко у детей и никогда с рождения. Высыпания локализуются на локтях, коленях, разгибательной поверхности рук, ягодицах, тыле стоп и кистей, лодыжках, пальцах, слизистой оболочке рта и пищевода. На заживших участках наблюдаются рубцовая атрофия, часто диффузная алопеция, дистрофия или отсутствие ногтевых пластин, стеноз пищевода (Рис. 9.1,9.2,9.3,9.4). |
| IgA-линейный дерматоз | У детей или пожилых людей зудящие эритематозные папулы и бляшки локализуются периорально, на волосистой части головы, вокруг ушей, на разгибательных поверхностях конечностей, туловище, ягодицах. Пузырьки и пузыри с прозрачным или геморрагическим содержимым возникают позже и располагаются на эритематозном или уртикарном основании, группируются в кольцевидные или герпетиформные очаги. Новые пузыри могут появиться по периферии старых. Часто поражены слизистые оболочки полости рта, глаз, носа, гениталий, глотки, гортани, ануса и пищевода. Заживление поражения на слизистых оболочках происходит с образованием рубцов. |



Рисунок 9.2. Приобретенный БЭ. Отсутствие ногтей, рубцовая атрофия кожи стопы и поствоспалительная пятнистая пигментация у женщины 45 лет



Рисунок 9.3. Приобретенный БЭ. Дорсальный птериgium и контрактуры пальцев у женщины 45 лет



Рисунок 9.4. Приобретенный БЭ. Участки рубцовой атрофии, сходные с изменениями кожи при ДДБЭ у женщины 45 лет

Таблица 9. Дифференциальная диагностика БЭ Киндлер

| Заболевание | Особенности клинической картины |
|--|--|
| Наследственная пойкилодермия Ротмунда-Томсона (Rothmund-Thomson) | На 1-м году жизни появляются эритематозные пятна на лице, шее, конечностях, ягодицах, со временем их сменяет сетчатая гиперпигментация, очаговая атрофия и телеангиэктазии (пойкилодермия). Характерны высокая чувствительность к ультрафиолетовым лучам, пузыри на облучаемых участках, гиперкератоз (чаще на ладонях, подошвах, в области лучезапястных суставов), очаговая или тотальная алопеция, микродонтия, гипогонадизм, катаракта, микроцефалия, умственная отсталость. Наследование аутосомно-рецессивное. |
| Наследственной акрокератотическая пойкилодермия Вери (Weary). | Пузыри появляются не сразу после рождения, а в течение первых 6 месяцев жизни. Отсутствует фоточувствительность, признаки атрофии кожи слабо выражены. Наследование аутосомно-доминантное. В настоящее время считается вариантом синдрома Киндлер. |
| Сосудистая атрофическая пойкилодермия Якоби | Паранеоплазия, наблюдается преимущественно у взрослых. Помимо пойкилодермии (участки гипер- и гипопигментации, очаговая атрофия и телеангиэктазии) могут возникать подкожные кровоизлияния, папулезные высыпания, шелушение. Общее недомогание, повышение температуры нередко сопровождают опухолевый процесс. |
| Сетчатая пигментная пойкилодермия Сиватта | Пойкилодермия развивается на шее и лице у взрослых. Начинается с гиперпигментированных пятен, сливающихся между собой и приобретающих со временем сетчатый рисунок, затем присоединяются телеангиэктазии и мелкие папулы, еще позже – атрофия кожи. |
| Врожденная телеангиэктатическая эритема, синдром Блума (Bloom) | Низкий рост (уже с рождения), множественные телеангиэктазии, эритема в виде бабочки на лице, а также на ушных раковинах и тыле кистей, гиперпигментация в виде пятен, очаговый гиперкератоз на туловище, гипогениализм, в отдельных случаях синдактилия, отсутствие верхних резцов. Наследование аутосомно-рецессивное. |
| Синдром Коккейна (Cockayne) | Повышение фоточувствительности кожи, снижение потоотделения, диффузная алопеция, прогрессирующая потеря подкожно-жировой клетчатки. Низкий рост, пигментная дегенерация сетчатки, микроцефалия, снижение слуха, катаракта, прогрессирующая потеря зрения, умственная отсталость |

Таблица 10. Дифференциальная диагностика ПБЭ локализованного (высыпания на кистях и стопах)

| Заболевание | Особенности клинической картины |
|--|---|
| Дисгидротическая экзема (помфоликс, дисгидроз) | У детей школьного возраста и взрослых мелкие зудящие пузырьки с плотной покрывкой появляются преимущественно на боковой поверхности пальцев, сливаются между собой в крупные многокамерные пузыри, расположенные на эритематозном основании, гипергидроз. После вскрытия пузырьков образуются болезненные эрозии, заживающие с образованием трещин и шелушения. Обострение связано с воздействием аллергенов. |
| Поздняя кожная порфирия | Напряженные крупные пузыри с серозным или геморрагическим содержимым появляются на тыле кистей и лице преимущественно у мужчин. Вскрывшиеся пузыри покрываются корочками, после отторжения которых остаются поверхностные рубцы. Кожа легко ранима, фоточувствительна. Ладони и подошвы не поражаются. |
| Везикулезная токсидермия | Мелкие пузырьки, сливающиеся в многокамерные пузыри, возникают после приема антибиотиков, сульфаниламидов, барбитуратов, йода на ладонях и подошвах, откуда могут распространяться на другие участки кожи. После вскрытия пузырьков развивается мокнутие и крупнопластинчатое шелушение. Умеренный до сильного зуд. |
| Ладонно-подошвенный пустулезный псориаз | Мелкие розового цвета папулы и пустулы 2-3 мм с беловатым содержимым располагаются на инфильтрированной коже, занимая почти всю поверхность ладоней и подошв, умеренное или интенсивное шелушение, зуд незначительный или отсутствует, изменены ногти. Болеют почти исключительно взрослые. |
| Пустулезный бактериод Эндрюса | Пустулы размером 1-3 мм располагаются первоначально на своде стоп и в центре ладоней, могут распространяться на всю поверхность, включая пальцы. При подсыхании образуются коричневатые корочки. Появление пустул сопровождается интенсивным зудом. Болеют взрослые. |
| Дисгидротическая (буллезная) форма микоза стоп | Пузырьки и пузыри образуются в межпальцевых складках, в области свода, наружной и внутренней части стопы, вскрываются с образованием эрозий. Присоединение вторичной бактериальной инфекции выражается в появлении пустул, лимфаденита, лимфангоита. Реже поражаются ладони с клинической картиной дисгидротической экземы. Сильный зуд и боль сопровождают появление высыпаний. Болеют взрослые. |
| Острая буллезная форма микоза стоп | Мелкие и крупные пузыри возникают на фоне гиперемии и отека на стопах, быстро распространяются на тыл стоп и голени, вскрываются с образованием крупных эрозий, сопровождаются острой болью и зудом. |

Литература

1. Альбанова В.И., Брунова О.Ю., Корсунский А.А. Токсический эпидермальный некролиз. Описание случая у ребенка 10 лет. Российский журнал кожных и венерических болезней 2013.- №5.- с.25-30.
2. Альбанова В.И., Гольченко В.А. Наследственный буллезный эпидермолиз, синдром Киндлер. Описание случая. В сб. Актуальные вопросы дерматовенерологии и дерматоонкологии, М., 2013. – с. 3-5.
3. Альбанова В.И., Смольяникова В.А., Гольченко В.А. Синдром Киндлер – редкий тип врожденного буллезного эпидермолиза. // Вестн. дерматол. 2015.-№4.-с.95-104.
4. Альбанова В.И., Нефедова М.А. Аутоиммунные буллезные дерматозы. дифференциальный диагноз. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;(3):10-20.
5. Чикин В.В, Знаменская Л.Ф., Нефедова М.А. и соавт. Приобретенный буллезный эпидермолиз: описание клинического случая. Вестник дерматологии и венерологии. 2015; (3): 109—118.
6. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. Москва: 5-е изд., Деловой экспресс, 2016, 768 с.
7. Al-Saif F, Elisa A, Al-Homidy A. et al. Retrospective analysis of pemphigoid gestationis in 32 Saudi patients - clinicopathological features and a literature review. Journal of Reproductive Immunology. 2016; 116: 42-45.
8. Antiga E, Caproni M. The diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology. 2015; 13(8): 257-265.
9. Baum S., Sakka N., Artsi O. et al. Diagnosis and classification of autoimmune blistering diseases. Autoimmunity Reviews. 2014; 13: 482–489.
10. Collier P.M., Kelly S.E., Wojnarowska F. Linear IgA disease and pregnancy. Journal of the American Academy of Dermatology. 1994; 30(3): 407–411.
11. Edwards S., Wakelin S.H., Wojnarowska F. et al. Bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita: Presentation, prognosis, and immunopathology in 11 children. Pediatric Dermatology. 1998; 15: 184–190.
12. Fortuna G., Marinkovich M.P. Linear immunoglobulin A bullous dermatosis. Clinics in Dermatology. 2012; 30(1): 38–50.
13. Guide S. V., Marinkovich M. P. Linear IgA bullous dermatosis. Clinics in dermatology. 2001; 19(6): 719-727.
14. Gupta R., Woodley D.T., Chen M. Epidermolysis bullosa acquisita. Clinics in Dermatology. 2012; 30: 60–69.
15. Ishii N., Hamada T., Dainichi T. et al. Epidermolysis bullosa acquisita: What's new? Journal of Dermatology. 2010; 37: 220–230.
16. Jakes A.D., Bradley S., Donlevy L. Dermatitis herpetiformis. British Medical Journal. 2014; 348: g2557.

17. Jenkins R.E., Hern S., Black M.M. Clinical features and management of 87 patients with pemphigoid gestationis. *Clinical and Experimental Dermatology*. 1999; 24(4): 255-259.
18. Karpati S. An exception within the group of autoimmune blistering diseases: dermatitis herpetiformis, the gluten-sensitive dermatopathy. *Dermatologic Clinics* 2011; 29(3): 463-468.
19. Kirzhner M., Jakobiec F. A. Ocular cicatricial pemphigoid: a review of clinical features, immunopathology, differential diagnosis, and current management. *Seminars in ophthalmology*. Taylor & Francis, 2011; 26(4-5): 270-277.
20. Ludwig R.J. Clinical presentation, pathogenesis, diagnosis, and treatment of epidermolysis bullosa acquisita. *ISRN Dermatol*. 2013; 2013: 812029.
21. Mendes F.B., Hissa-Elian A., Abreu M.A. et al. Review: dermatitis herpetiformis. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2013; 88(4): 594-599.
22. Onodera H., Mihm M.C. Jr., Yoshida A. et al. Drug-Induced Linear IgA Bullous Dermatitis. *The Journal of dermatology*. 2005; 32(9): 759-764.
23. Rose C., Bröcker E.B., Zillikens D. Clinical, histological and immunopathological findings in 32 patients with dermatitis herpetiformis Dühring. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2010; 8(4): 265-270.
24. Semkova K., Black M. Pemphigoid gestationis: current insights into pathogenesis and treatment. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*. 2009; 145(2): 138-144.
25. Venning V.A. Linear IgA disease: clinical presentation, diagnosis, and pathogenesis. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2012; 32(2): 245-253.
26. Warren S.J., Cockerell C.J. Characterization of a subgroup of patients with dermatitis herpetiformis with nonclassical histologic features. *The American Journal of Dermatopathology*. 2002; 24(4): 305-308.
27. Yamase A., Kono T., Ishii N. et al. An autoimmune bullous dermatosis with clinical, histopathological and immunological features of bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita in an adult. *British Journal of Dermatology*. 2016; 175(4): 790-793.
28. Zone J. J. Clinical spectrum, pathogenesis and treatment of linear IgA bullous dermatosis. *The Journal of dermatology*. 2001; 28(11): 651-653.

ГЛАВА 10.
ГЕНЕТИКА
И МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ
КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

10. ГЕНЕТИКА И МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

10.1. Генетическая основа врождённого буллёзного эпидермолиза

Генетической основой клинических проявлений ВБЭ служат дефекты различных генов, обуславливающие синтез неполноценных белков или недостаточного их количества. При ВБЭ это белки, составляющие компоненты базальной мембраны эпидермиса, полудесмосом и десмосом, крепящих фибрилл, внутриклеточные белки базальных кератиноцитов. Какой бы ни был дефект, и какие бы белки он не затронул, страдает связь эпидермиса и дермы или внутриэпидермальная связь, что клинически выражается возникновением пузырей и повышенной ранимостью кожи. Среди различных типов и подтипов ВБЭ встречаются доминантное и рецессивное наследование. Дефекты генов связаны с различными типами мутаций (см. главу 8). Одни и те же дефекты генов могут как наследоваться по-разному, так и иметь фенотипические различия. Так, дефект гена плектина при аутосомно-доминантном наследовании клинически проявляется среднетяжелым ПБЭ, а при аутосомно-рецессивном наследовании – 3 подтипами ПБЭ (среднетяжелым, среднетяжелым с мышечной дистрофией и среднетяжелым с атрезией пилоруса). Нередки случаи спонтанных мутаций *de novo*, когда пациент становится первым заболевшим в семье и в дальнейшем передает заболевание потомкам. Возможны и другие генетические варианты – однородительская дисомия

(обе хромосомы принадлежат одному из родителей), мозаицизм (присутствие у одного пациента разных клеточных популяций из одной зиготы).

В настоящее время появилась возможность определения мутаций молекулярно-генетическими методами путем секвенирования по Сэнгеру, секвенирование следующего поколения, секвенирование всего экзона и другими. Интерпретация результатов, время проведения исследования и точность диагностики в значительной степени зависят от предварительного проведения ИАК. Методы все еще недоступны для многих пациентов, затратны, требуют дорогостоящего оборудования и реактивов, поэтому исследование проводится только в крупных центрах, в частности, в Москве. Определение мутации важно для уточнения диагноза, медико-генетического консультирования, проведения пренатальной диагностики, установления типа наследования, первичности мутации, но до настоящего времени не влияет на проводимое лечение. В научном плане молекулярно-генетическое исследование позволяет определить новые мутации, демографические и географические особенности их распределения в разных регионах, разработать новые подходы к лечению. В 2016 г при ПБЭ идентифицированы мутации в KLHL24 гене, кодирующем Келч-подобный белок 24, что позволило включить новый подтип заболевания в классификацию 2020 г.

10.2. Медико-генетическое консультирование

Медико-генетическое консультирование проводится врачом-генетиком и рекомендуется во всех случаях ВБЭ. Абсолютные показания для консультирования: рождение ребенка с ВБЭ, наличие заболевания у одного из родителей, установленное или подозреваемое заболевание среди родственников, желание рождения ребенка в семье, где есть больные родственники.

Основные задачи консультирования:

- определение типа наследования заболевания в данной семье;
- оценка риска появления больного ребенка в семье, расчет величины риска и информирование семьи о риске;
- информирование семьи о возможных диагностических и терапевтических методах.

Для решения обозначенных задач необходимо не только составление родословной пациента (Рис.10.1), но и данные молекулярно-генетического обследования. Особенно актуально проведение обследования, если в семье это первый случай заболевания и нужно установить, произошла ли новая мутация или имеет место рецессивное наследование. При этом материал берут не только у больного, но и у его родителей.

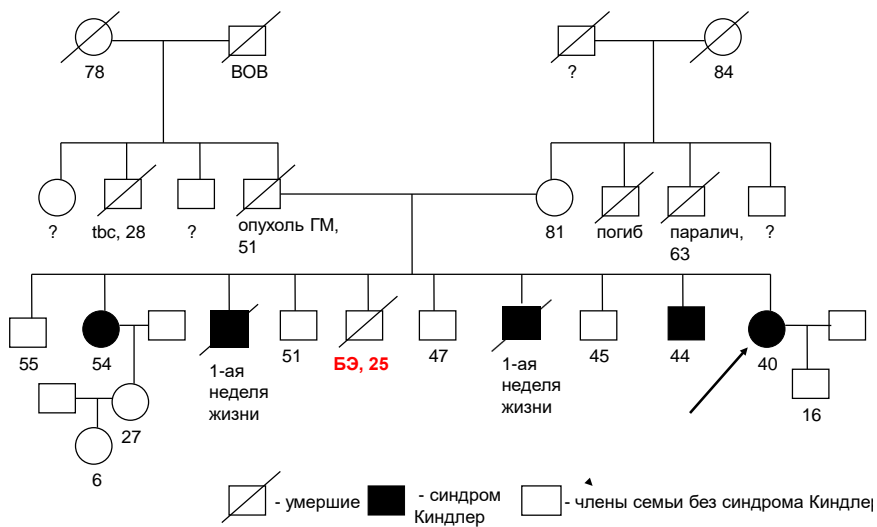


Рисунок 10.1. Родословная семьи с БЭК

Литература

1. Has C, South A, Uitto J. Molecular Therapeutics in Development for Epidermolysis Bullosa: Update 2020. *Mol Diagn Ther.* 2020 Jun;24(3):299-309. doi: 10.1007/s40291-020-00466-7.
2. Mariath LM, Santin JT, Schuler-Faccini L, Kiszewski AE. Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects. *An Bras Dermatol.* 2020 Sep-Oct;95(5):551-569. doi: 10.1016/j.abd.2020.05.001.
3. Nagao-Watanabe M., Fukao T., Matsui E., Kaneko H., Inoue R., Kawamoto N., et al. Identification of somatic and germline mosaicism for a keratin 5 mutation in epidermolysis bullosa simplex in a family of which the proband was previously regarded as a sporadic case. *Clinical genetics.* 2004;66(3):236-238.
4. Pasmooij A. M., Pas H. H., Bolling M. C., Jonkman M. F. Revertant mosaicism in junctional epidermolysis bullosa due to multiple correcting second-site mutations in LAMB3. *The Journal of clinical investigation.* 2007;117(5):1240-1248.

**ГЛАВА 11.
ЛЕЧЕНИЕ
ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ**

11. ЛЕЧЕНИЕ ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ

Отсутствие этиологических и патогенетических методов лечения ВБЭ делает симптоматическое лечение основным. Терапия больных включает наружное и системное лечение поражений кожи, консервативное лечение некожных поражений, осложнений заболевания и хирургическое лечение.

11.1 Заживление эрозий и язв – главный способ помочь пациенту

Основной и обязательный клинический признак ВБЭ – образование пузырей на коже при незначительной механической травме. Невозможность коррекции генетического дефекта делает уход за кожей и наружное лечение главными способами помочь пациентам. Заживление эрозий и язв (в дальнейшем – ран) – основное направление лечения. Лечение хронических кожных ран (ХКР) и наблюдение за их состоянием очень важны при ВБЭ и проводятся, чтобы избежать таких осложнений как инфицирование, сепсис и злокачественная трансформация в зоне хронического воспаления.

Большой выбор средств ухода за ранами с одной стороны, и ограниченный опыт применения их дерматологами ввиду редкости заболевания с другой стороны, затрудняет решение о рекомендации определенных перевязочных средств (раневых покрытий) в каждом конкретном случае.

Оптимальное местное лечение с применением современных перевязочных средств улучшает заживление.

Основные принципы наружного лечения независимо от подтипа заболевания:

- дренирование пузырей во избежание расширения площади поражения;
- применение повязок, соответствующих состоянию кожи;
- профилактика и лечение инфицирования;
- недопустимость появления новых высыпаний из-за давления и трения перевязочными материалами;
- устранение боли и зуда;
- атравматичное удаление ранее наложенных повязок.

11.2. Перевязки

Перевязка начинается со снятия прежде наложенных перевязочных материалов и дренирования пузырей. Прилипшие в ране повязки отмачивают в воде во время купания или погружением отдельных частей тела в воду. Возможно также нанесение специального средства для безболезненного снятия повязок спрея Нилтак.

Пузыри дренируют путем прокола их покрышки толстой инъекционной или швейной иглой насквозь параллельно поверхности кожи. Затем слегка надавливают на поверхность пузыря для удаления через место прокола его содержимого, помня, что при тяжелых подтипах надавливание приводит к увеличению площади пузыря. В таких случаях, а также при затруднениях в опорожнении пузыря возможна активная эвакуация пузырьной жидкости поршнем присоединенного к игле шприца. Важно предварительно обработать место образования пузыря или эрозии физиологическим раствором, водой, антисептическими растворами, не содержащими спирта – хлоргексидином, мирамистином, октенисептом. Собственный эпидермис – лучшее покрытие для раны, предотвращающее инфицирование и увеличение площади пузырей. При локализации на стопах дренирование облегчает ходьбу и устраняет болезненные ощущения. Поэтому если пузыри мешают и болезненны, из них выпускают жидкость с помощью иглы или одноразового шприца. Эпителизация происходит под покрышкой пузыря. При образовании эрозий во избежание инфицирования эрозивную поверхность обрабатывают растворами антисептиков и

накладывают стерильную повязку или раневое покрытие.

У пациентов с ВБЭ, особенно с тяжелыми подтипами, на коже, как правило, присутствуют разные кожные раны – от поверхностных и небольших эрозий до глубоких, плохо и длительно заживающих язв (Рис.11.1-11.4). Подходы к лечению отличаются в зависимости от:

- типа поражения (пузырь, эрозия, язва, корки);
- состояния раны (сухая, мокнущая, инфицированная, болезненная);
- локализации (покрытия разной формы для определенных зон на коже);
- времени существования;
- площади поражения (раны с большой площадью быстро инфицируются, сильно мокнут, трудно и долго заживают).



Рисунок 11.1. Эрозия без выраженной экссудации. По периферии обрывки эпидермиса

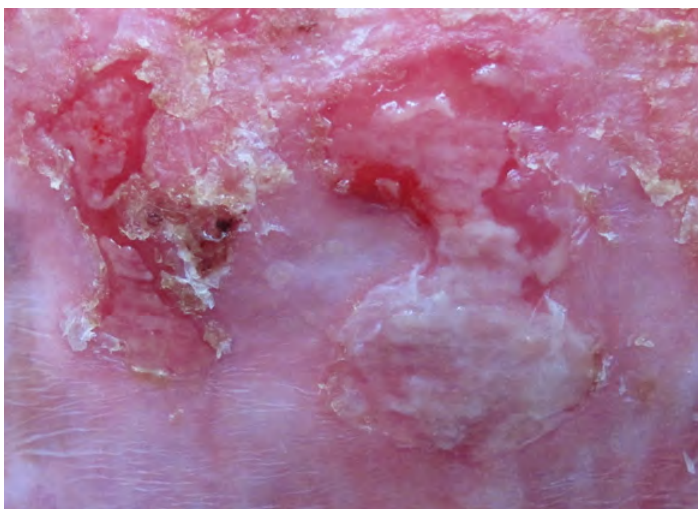


Рисунок 11.2. Эрозии с выраженной экссудацией и островковой эпителизацией



Рисунок 11.3. Множественные эрозии и язвы с обильной экссудацией



Рисунок 11.4. Множественные пузыри, эрозии, корки и участки рубцовой атрофии на голени у девушки 18 лет с ПогрБЭ

Во время визита к дерматологу при большой площади поражения пациенты уклоняются от полного осмотра кожи. В обычной перевязочной нет условий и материала для снятия прилипших повязок, а также наложения новых. Вместе с тем, осмотр всего кожного покрова необходим как для оценки состояния кожи, исключения подозрительных в отношении новообразований очагов, так и правильного назначения раневых покрытий и лекарственных препаратов. При множественных ранах и большой площади поражения перевязки могут занимать до нескольких часов. Современные перевязочные средства разнообразны по составу, качеству, назначению, стоимости, в продаже ежегодно появляются новые. Идеального одного раневого покрытия, которое годится для любой раны, не существует. Практикующие дерматологи не имеют достаточных

знаний о современных перевязочных материалах. Принимая во внимание редкость заболевания, приобрести какой-то практический опыт работы с раневыми покрытиями не удастся. А время, которое необходимо уделить сложному пациенту, в графике дерматолога не предусмотрено. В связи с этим важно ориентироваться на основные принципы заживления хронических ран, и лишь опыт применения разных покрытий позволяет подобрать перевязочные средства индивидуально каждому пациенту.

Уход за раной должен улучшить заживление, минимизировать боль и зуд, оказав положительное влияние на качество жизни. Устранение факторов, препятствующих заживлению, - основная задача терапии тяжелых подтипов БЭ.

По своему действию все покрытия делятся на атравматические (неадгезивные), сорбирующие, регенерирующие (заживляющие) и комбинированные.

Чтобы заживление протекало нормально, необходимо наложить асептическую повязку не позже 2 часов после нарушения целостности кожного покрова (образования пузыря, эрозии, раны). Ранняя обработка и закрытие раны обеспечивают предотвращение инфицирования, устранение болезненных ощущений, исключение дополнительного травмирования, защиту раны от воздействия факторов внешней среды (холод, жара, пыль, загрязнение и др.). Устранение болевых ощущений очень важно для нормального заживления, стресс и боль препятствуют заживлению. Марлевые салфетки, бинты и ватные тампоны, пропитываясь раневым отделяемым, служат хорошей средой для размножения микроорганизмов. При высыхании

они накрепко прилипают к коже, их трудно и больно снимать (Рис.11.5).



Рисунок 11.5. Марлевые салфетки, прилипшие к эрозиям у пациентки 17 лет с РДБЭ тяжелым

Чтобы избежать трудностей, используют атравматические раневые покрытия. За редким исключением, покрытия можно разрезать в соответствии с величиной раны, для закрытия нескольких мелких близко расположенных ран предпочтительно использование одного покрытия. Первый, прилегающий к эрозии слой, выглядит как сеточка. Она плотно прилегает к ране, но без труда снимается, так как пропитывается гидрофобными материалами (Рис. 11.6, 11.7). Они могут быть липидо-коллоидными (Урготюль, ЛикоТюль), силиконовыми (Мепитель, СиликоТюль), мазевыми (Грассолинд, Бранолинд, Клиотекс), парафиновыми (Джелонет,

ПараПран, ПолиТюль, НьюТекс, Круофин), вязкими (ПовиТекс с повидон йодом), пропитанными пчелиным воском (ВоскоПран), перуанским бальзамом (Бранолинд Н). Сама сетка может быть пропитана антисептиком или антибиотиком и даже обезболивающим веществом (ПовиТекс с повидон йодом, ПараПран с хлоргексидином, ВоскоСорб с левомеколем, ВоскоПран с диоксидином, ВоскоПран метилурацил, ГексоТекс с хлоргексидином, ПараПран с лидокаином и др.). Сетчатые покрытия часто называют неадгезивными, но на самом деле они, конечно, адгезивные, так как плотно прилегают и приклеиваются к ране и ее краям. Их особенность в том, что при удалении они не повреждают кожу пациентов, поэтому более правильное название – атравматичные покрытия. Покрытия легко становятся травматичными при неправильном удалении. Снимать их нужно медленно, заворачивая край в трубочку параллельно поверхности кожи (как коврик).



Рисунок 11.6. Сеточка, пропитанная гидрофобным материалом, легко снимается с эрозии, не повреждая ее



Рисунок 11.7. РДБЭ. Сеточка легко снимается, не травмируя кожу у новорожденного

Если рана сильно мокнет, поверх сеточки размещают впитывающий слой или сразу (без сеточки) накладывают атравматическое раневое покрытие с впитывающим слоем (сорбирующее). На мокнущие раны не следует наносить мазей. Для впитывания годятся стерильные марлевые или вязкие гигроскопические салфетки (Медикомп, Месорб). При пропитывании их можно менять, не снимая прилегающей к ране сеточки (Рис. 11.8). Специальные сорбирующие материалы обладают более высокой по сравнению с марлей способностью впитывать экссудат либо в силу своей рыхлой структуры, например вискоза (Актикоат, Медисорб, Супрасорб Х), либо губчатого строения — полиуретановые (Мепилекс лайт, Сюспурдерм, Пермафом, Супрасорб Р, Лигасано, Сорботек), коллагеновые (Комбутек, Гешиспон, Коллахит, Супрасорб Ц), полисахаридные

или альгинатные (Альгипор, Альгимаф, Сильверсель), с активированным углем (Карбонет — дезодорирующая повязка), полипропиленом (ТайдиСорб). (Рис. 11.9, 11.10). Во впитывающем слое некоторых покрытий содержатся лекарственные вещества, назначение которых — уменьшить болезненные ощущения (анилокаин, лидокаин), предотвратить инфицирование (серебро — Биатен с серебром, ДжеллеСорб с серебром, Аквасель экстра с серебром; фурацилин — Альгипор М; антисептики — Бактиграс с хлоргексидином, мирамистином). Другой подход при экссудации — применение гидрофайберов, содержащих натрий карбоксиметилцеллюлозу, за счет которой сухая повязка приобретает гелевую консистенцию при контакте с раневым отделяемым (Аквасель, Аквасель Экстра, Аквасель Ag Экстра, Промогран, Супрасорб А, ХитоПран). Раны лучше заживают во влажной среде, поэтому в состоянии низкой или средней экссудации на «чистые» плохо заживающие раны можно применять гидрогелевые и гидроколлоидные повязки (Гидротак, Аквабинт прямоугольная, Комфил плюс прозрачный, ДжеллеСорб с серебром, Грануфлекс, Интрасайт, ГелеПран с лидокаином, ГелеПран с мирамистином, ГелеПран с серебром, Супрасорб Н, АкваКолл с ионами серебра).



Рисунок 11.8. Впитывающий жидкость слой марли удаляется, не снимая сеточки



Рисунок 11.9. Губчатое покрытие, закрывающее эрозию



Рисунок 11.10. РДБЭ. Ребенок после перевязки. Наложены губчатые покрытия и трубчатые бинты

Поверх впитывающего слоя или без него, если нет отделяемого, накладывают вторичные повязки с целью удержать на месте нижележащий материал. Обычно это марлевые или самофиксирующиеся бинты (Пеха-хафт, Кобинт, Бинт лайт), трубчатые или сетчатые бинты (Штюльпа, Тубифаст) (Рис.11,11.12). В области суставов для сохранения в них движений предпочтительнее эластичные вторичные бинты (Ластотел, Ластодюр вайх, ЕМ-Фикс Люкс).

Для фиксации первичных повязок на неудобных для бинтования участках применяют специальные пластыри: Гидрофилм ролл (прозрачный полиуретановый), Мепитак, НьюПлайн (силиконовые) или первичные повязки с силиконовой адгезивной полоской по краям (Аквасель фоум с силиконовым адгезивом). При тяжелых подтипах ВБЭ края вторичных повязок

могут травмировать кожу, приводя к появлению новых пузырей, поэтому нежелательны вторичные перевязочные средства из грубой ткани и плотное бинтование (Рис.11.13).



Рисунок 11.11. Трубочатый бинт, фиксирующий первичные перевязочные материалы на руке



Рисунок 11.12. Вторичная повязка у ребенка ПБЭ с поражением стоп



Рисунок 11.13. Вторичная повязка на колене с мягкой прокладкой для уменьшения возможности травмирования

Своевременная смена промокшей повязки и подкладывание под край мягкого материала (шелка и др.) способствуют сохранению непораженной кожи. Пациенты и ухаживающие за ними лица часто накладывают повязки не по правилам десмургии, однако, переучивать их нежелательно, так как со временем вырабатывается свой наименее травматичный способ.

Современные перевязочные средства не требуют ежедневной смены, но обязательно нужно менять промокшие повязки. Мацерация кожи промокшей тканью способствует отслойке эпидермиса в краях раны. На подсохшие раны во избежание стягивания кожи можно наносить мази с антисептиками (содержащие сульфадiazин серебра, полиаминопропил бигуанид) или заживляющими веществами (дексапантенолом, гемодериватами телячьей крови, ретинола пальмитатом, метилурацилом), их размещают поверх сеточки. Следует отметить,

что повязки и мази с серебром нельзя применять на большую по площади поверхность, длительно, а также у маленьких детей во избежание резорбции серебра и развития аргирии. При заживлении на поверхности открытых ран формируются корочки, обуславливающие чувство стягивания, зуда, желания их содрать. Кроме дискомфорта корки — источник микробного инфицирования и связанного с ним воспаления. Для снятия корок используют кератолитические мази (салициловая 5%, с мочевиной 30%), ими густо смазывают корки и оставляют на 1,5–2 часа, после чего они без труда снимаются. Можно применить отмачивание корок в воде во время купания, а также совмещать оба способа. Для размягчения корок также применяют гидрогелевые повязки или гели. После удаления корок необходимо наложить повязку в соответствии с состоянием раны под коркой.

Грануляции, возникающие в первые годы жизни у пациентов с ПогрБЭ устраняются путем нанесения на них сверхсильных топических глюкокортикостероидов (клобетазола) (Рис. 11.14). Нежелательно на область грануляций накладывать сетчатые покрытия, так как грануляции прорастают в отверстия сетки, а также прибегать к силиконовым материалам, усиливающим рост грануляций. Пациенты с поражением кистей и стоп при ПБЭ предпочитают обходиться без повязок, так как наблюдаемый у них ладонно-подошвенный гипергидроз под повязками усиливается и способствует образованию новых пузырей.

При инфицировании (Рис. 11.15–11.18) снизить микробную обсемененность кожи помогают водные процедуры (ванны и душ), промывание ран 0.25% раствором уксусной кислоты (или компресс с раствором на 15–20 минут), атравматические повязки с противо-

микробной пропиткой. Местные антимикробные средства, такие как сульфадиазин серебра или раствор бетадина, могут также оказаться полезными. Мази с антибиотиками (метронидазолом, мупироцином, полимиксином) применяют с осторожностью, принимая во внимание проблемы сенсibilизации и резистентности микробной флоры, каждые 2–3 мес. их надо менять. Системно антибиотики применяют при развитии общих симптомов инфицирования или при получении культуры А-бета-гемолитического стрептококка. Появление устойчивых к антибиотикам бактерий встречается нередко и представляет значительную проблему.

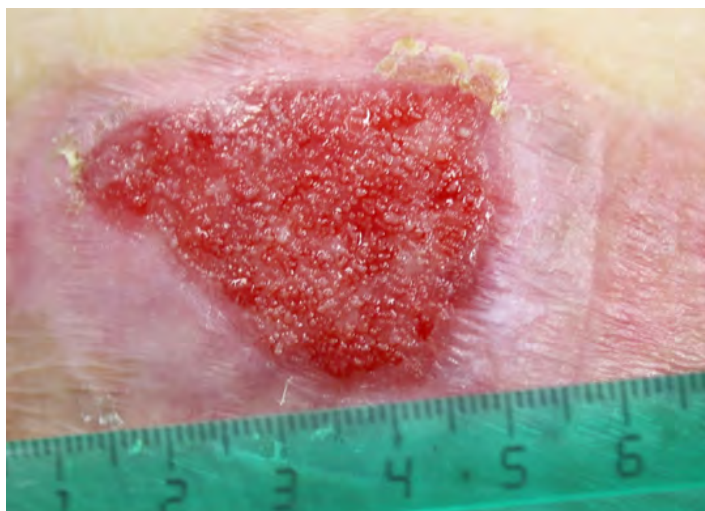


Рисунок 11.14. ПогрБЭ среднетяжелый. Гранулирующая рана



Рисунок 11.15. РДБЭ. Инфицирование ран вследствие неправильного ухода



Рисунок 11.16. РДБЭ тяжелый. Инфицированная рана подмышечной области с обильным отделяемым у девушки 21 года



Рисунок 11.17. Инфицированная рана, покрытая коркой, с гнойным отделяемым

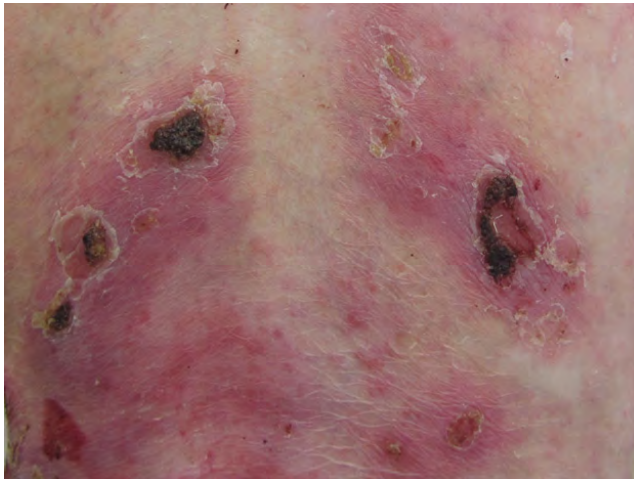


Рисунок 11.18. Инфицированные раны, покрытые слоистыми корками, окруженными зоной воспаления

Антибиотики и антисептики наружно при необходимости назначают на 2 недели, при неуспехе антибиотики назначают системно. Учитывая возможность полимикробного инфицирования, целесообразно назначать одновременно антибиотики разных групп, воздействующие на грамположительные, грамотрицательные и анаэробные микроорганизмы. Из местных антибиотиков применяют бацитрацин (преимущественно воздействующий на грамположительную флору), полимиксин М (против грамотрицательных бактерий) и неомицин (воздействующий на грамположительные и грамотрицательные бактерии, кроме синегнойной палочки). Целесообразно назначать комбинированные препараты, например, Банеоцин (бацитрацин+неомицин), чтобы обеспечить максимальный спектр активности. Мупируцин и фузидовая кислота чаще используются для лечения поверхностного инфицирования, вызванного золотистым стафилококком. При подозрении на присутствие анаэробных бактерий (пептострептококки, бактероиды, фузобактерии), обычно придающих неприятный запах раневому отделяемому, присоединяют метронидазол в виде геля или раствора. Антибиотики также включаются в состав раневых покрытий, например, коллагеновые губки Коллахит ФА (содержит фурагин – производное нитрофурана, эффективен против грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов) (Рис. 11.19), Коллахит Ш (содержит шиконин – растительный антибиотик), ВоскоПран с мазью левомеколь, ВоскоПран с диоксицином 5%, салфетка ЛитА-цвет-1 (с гентамицином).



Рисунок 11.19. РДБЭ. Коллагеновая губка на местах, где невозможно наложить повязку, у девочки 1 г 5 мес

Из-за возможности развития или наличия антибиотикорезистентности чаще используют антисептики – йодсодержащие (повидон-йод, Бетадин), хлор-высвобождающие (гипохлорид натрия 0,06% – р-р Амукин), хлоргексидин. Содержащие серебро препараты и раствор уксусной кислоты 1% хорошо помогают при инфицировании синегнойной палочкой. Длительное использование антисептиков нежелательно – они могут отрицательно повлиять на жизнеспособность ткани и таким образом противодействовать заживлению. Многие раневые покрытия содержат антисептики: серебро (Сильверсель, Биатен АГ), хлоргексидин (ПараПран, Бактиграс, Активтекс-Х, Антисепт-НМ), мирамистин (ВоскоПран, ГелеПран), йод-повидон (Инадин, ВоскоПран), гликолан (Квотлан-М).

При резистентности к антибиотикам иногда применяют альтернативные методы – антимикробные пептиды, личинки мух, мед и имеющие в составе продукты пчеловодства препараты,

сок алоэ, масло чайного дерева. Необходимо отметить, что для ран используется специальный очищенный медицинский мед.

Важной проблемой инфицированных ран является образование бактериями биопленок, через которые не могут проникнуть антибиотики. Преодоление биопленок возможно с помощью фагов – вирусов, избирательно поражающих бактериальные клетки. Бактериофаги размножаются внутри бактерий и вызывают их лизис. Секстафаг® (фаголизаты *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*) применяют в виде аппликаций, орошения, примочек и тампонирования язв ежедневно 2 раза в день (марлевую салфетку смачивают бактериофагом и накладывают). Перед применением рану промывают физиологическим раствором. Аналогичным способом применяется поливалентный пиобактериофаг очищенный.

Очищение ран от продуктов альтерации и гнойного содержимого ускоряет заживление. С этой целью проводят хирургическую обработку и энзиматическое очищение. Ферментативные препараты выпускают в виде порошка для приготовления раствора (химопсин, дальцекс-трипсин, лизоамидаза и др.), салфеток (салфетки Лизоамидаза, Протеокс-Т, Гелиос, ПАМ-Т, повязка Мультиферм), а также мазей (Аспераза, Ируксол). На мокнущие раны мази не применяют.

Идеальное раневое покрытие, применяемое при ВБЭ, должно отвечать следующим требованиям:

- создавать оптимальные условия для заживления;
- обладать высокой абсорбционной способностью;
- быть проницаемой для воздуха и барьером от микроорганизмов;
- исключать подсушивание;
- иметь возможность моделирования на коже;
- не обладать аллергенностью, токсичностью, раздражающим действием;
- иметь низкую адгезивность;
- быть носителем лекарственных веществ;
- иметь низкую стоимость.

11.3. Стимуляция эпителизации

Возможность и скорость эпителизации зависит от величины кожного дефекта и сохранения на его территории придатков кожи.

Ранозаживляющие лекарственные средства, стимулирующие эпителизацию, назначают только на неинфицированные и сухие раны. К ним относятся мази с ретинолом (Видестим), дексапантенолом (Бепантен, Бепантен+, Пантенол и др.), метилурацилом (метилурациловая, Стизамет), гемодериватами телячьей крови (Солкосерил, Актовегин), цинка гиалуронатом (Куриозин), лантаном (Эплан, Квотлан), ацесамовой кислотой (Ацемина мазь), а также комбинированные средства - мази с ретинола пальмитатом и метилурацилом (Редещил), ретинола пальмитатом, эргокальциферолом и токоферола ацетатом (Радевит актив), хлорамфениколом и метилурацилом (Левомеколь), дегтем и висмутом (мазь Вишневского), эпидермальным фактором роста человека и сульфадиазином серебра (Эбермин).

Дефекты кожи значительной площади без сохраненных придатков эпителизируются крайне медленно (Рис.11.20,11.21). Новые пузыри и эрозии появляются в так называемых «излюбленных» местах, где уже прежде бывали пузыри и образовались участки рубцовой атрофии. При доминантных дистрофических подтипах эта черта наиболее заметна - у детей старшего возраста и взрослых пациентов нередко пузыри и эрозии образуются исключительно в одних и тех же местах. Эпидермис в местах рубцовой атрофии тонок, лишен эпидермальных выростов, слабо соединен с дермой, поэтому наиболее хрупок и

раним. В атрофичной коже сокращено количество придатков – сально-волосяных фолликулов, потовых желез, а следовательно, и секрета, ими вырабатываемого, придающего коже мягкость, влажность и эластичность. Кроме того, в стенке волосяных фолликулов находится особая структура «bulge» - источник полипотентных клеток кожи, обеспечивающих регенерацию эпидермиса.



Рисунок 11.20. РДБЭ. Крайне медленная эпителизация кожной раны на фоне атрофии у юноши 23 лет



Рисунок 11.21. РДБЭ. Крупная, плохо заживающая рана на фоне рубцовой атрофии у юноши 17 лет

Для ускорения заживления крупных, плохо заживающих ран, с давних времен используют пересадку кожи. У больных дистрофическими подтипами БЭ нецелесообразно использовать собственную кожу (аутографты) из-за того, что она содержит клетки, неспособные производить К7. Однако, при ВБЭ обнаруживается явление обратного мозаицизма — сосуществование клеток, несущих вызывающую болезнь мутацию, с клетками, в которых мутация была генетически скорректирована путем спонтанного генетического события. На коже, где есть такие участки, не бывает пузырей. Пересадка кожи из такого участка на длительно незаживающие язвы у больного с ПогрБЭ не-Герлитца была вполне успешной и вызвала заживление в течение 14 дней. Последующее наблюдение в течение 18 мес. показало, что в местах пересадки ни разу не появлялось пузырей. Авторы полагают, что кератиноциты, полученные и культивированные из участка обратного мозаицизма, могут стать хорошими кандидатами для аутологичной клеточной терапии.

В связи с тем, что собственная кожа пациентов не годится для пересадки, развиваются методы временного замещения собственной кожи биоинженерными материалами, а также клеточные технологии, способные заменить пересадку кожи. В клеточных технологиях используют 3 вида клеток — тромбоциты, фибробласты и кератиноциты.

Собственные тромбоциты вводят внутрикожно в виде плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP-терапия). Тромбоциты вырабатывают множество факторов роста, оказывающих влияние на все фазы заживления — тромбоцитарный фактор роста (PDGF, вызывает хемотаксис, пролиферацию макрофагов, моноцитов

и фибробластов), фактор роста фибробластов (FGF, стимулирует рост эндотелиоцитов и фибробластов, грануляционной ткани, ангиогенез, клеточную миграцию), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF, способствует миграции эндотелиальных клеток и росту капилляров), эпидермальный фактор роста (EGF, усиливает хемотаксис нейтрофилов, пролиферацию кератиноцитов и фибробластов), трансформирующий фактор роста (TGF, способствует пролиферации фибробластов, синтез ими коллагена).

Фибробласты наносят в виде аппликации на рану, предварительно выростив клеточную культуру из аллогенных клеток. Для выращивания лучше подходят неонатальные фибробласты, которые обладают более высоким регенеративным потенциалом. Фибробласты обладают низкой иммуногенностью, поэтому возможно использования аллогенных клеток. Фибробласты хорошо растут в культуре, однако, метод все еще довольно дорог и трудоемок.

Биоинженерные материалы — биосовместимый эквивалент внеклеточного матрикса, который интегрируется в рану, чтобы стимулировать ангиогенез, миграцию клеток и репопуляцию поврежденной ткани. Они делятся по источникам клеток (аутографты, аллогграфты и ксенографты), и по содержанию клеток — клеточные и бесклеточные. Выпускаемые и разрешенные к использованию за границей биоинженерные продукты — Аплиграф, Дермаграфт, Оазис, Интегра, Пелнек.

Ведется разработка и внедрение в клиническую практику ростовых факторов — тромбоцитарных факторов роста (PDGF), рекомбинантного фактора роста тромбоцитов (rhPDGF), фактора роста соединительной ткани, колониестимулирующего фактора

гранулоцитов. Бекаплермин (Регранекс) в виде геля, наносимого на рану 1 р/сут, содержит рекомбинантный человеческий фактор роста тромбоцитов.

Не всегда достигается полное заживление ран, так как практически невозможно устранить все факторы, препятствующие заживлению.

11.4. Зуд

Зуд — частая проблема, особенно при дистрофических формах. В результате расчесывания появляются новые пузыри, эрозии, язвы и рубцы (Рис. 11.22, 11.23). Неполное разрешение сопутствующего заживлению воспаления и сухость кожи провоцируют ощущение зуда. В разной степени зуд отмечается у большинства пациентов, но особенно мучителен при большой площади поражения кожи и пруригинозных подтипах ВБЭ. Усиливают зуд адгезивные повязки, ванны с отбеливателем. Успокаивают зуд ванны с добавлением соли, геркулеса (1 стакан заваривают в жидкую кашу, процеживая, добавляют в ванну), крахмала (1 стакан любого крахмала заваривают, как кисель, добавляют в ванну). Лечение проводится смягчающими и увлажняющими кожу наружными средствами. Среди них кремам отдается предпочтение, меньше успокаивают зуд масла, лосьоны для тела и жирные мази. Имеет значение частота нанесения, ежедневный уход лучше смягчает зуд. Топические глюкокортикостероиды и наружные средства, содержащие ментол, камфору, эвкалипт, наиболее часто используются. Среди антигистаминных препаратов чаще назначают гидроксизин, цетиризин, лоратадин, седативный эффект антигистаминных средств 1-го поколения также может быть полезен. Лечение местными глюкокортикостероидами не рекомендуется проводить долго (скромный эффект и ограничения в применении). Раневые покрытия с серебром и пропитанные вазелином сеточки, а также гидрогели, облегчают зуд. Хорошо помогают охлаждение (прикладывание льда), отвлекающие занятия и музыка.

Особую клиническую разновидность представляет собой пруригинозный БЭ, характеризующийся сильным зудом и лихенификацией, пруригинозными папулами преимущественно на голенях. Причины зуда не совсем ясны. Иногда зуд не удается снять ничем, иногда помогают ингибиторы кальциневрина (Элидел, Протопик, Такропик), влажные обертывания, охлаждение, мази с продуктами пчеловодства, гидрогелевые повязки. В любом случае необходимо закрыть раны повязкой во избежание повреждения при расчесывании.



Рисунок 11.22. Образование новых пузырей, эрозий, корочек на предплечье в результате расчесов



Рисунок 11.23. Грубые рубцы и дисхромия на местах расчесов

Особую клиническую разновидность представляет собой пруригинозный БЭ, характеризующийся сильным зудом и лихенификацией, пруригинозными папулами преимущественно на голенях. Причины зуда не совсем ясны. Иногда зуд не удается снять ничем, иногда помогают ингибиторы кальциневрина (Элидел, Протопик, Такропик), влажные обертывания, охлаждение, мази с продуктами пчеловодства, гидрогелевые повязки. В любом случае необходимо закрыть раны повязкой во избежание повреждения при расчесывании.

Причины зуда, непосредственно не связанные с БЭ – сухость кожи, экзема, контактный раздражительный или контактный аллергический дерматит, лекарственная аллергия, чесотка, крапивница.

Противозудные средства включают преимущественно антигистаминные препараты первого поколения (с седативным действием) для приема на ночь и в случаях желательного седативного эффекта и второго поколения для дневного приема. Блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов назначают перорально 1 раз в сутки: фексофенадин (таб.120 мг), эбастин (таб.10 и 20 мг), лоратадин (таб. 10 мг), дезлоратадин (таб. 5 мг или сироп 0,5 мг/мл), цетиризин (таб. 10 мг или р-р 10 мг/мл), левоцетиризин (таб. 5 мг или капли 5 мг/мл). При нарушении глотания предпочтительны препараты в форме раствора. При недостаточной эффективности антигистаминных средств у детей допускается использование анксиолитика гидроксизина (1–2,5 мг на кг массы тела в сутки), у взрослых – гидроксизина (75-100 мг в сутки), антидепрессантов (пароксетина 20 мг в сутки перорально, миртазапина 15-45 мг в сутки перед сном), противосудорожных

средств (прегабалин, габапентин), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина. Для их назначения необходима консультация психиатра или невролога. К системным глюкокортикостероидам прибегают редко и на короткое время, учитывая их множественные побочные эффекты. Помощь оказывают также немедикаментозные методы - когнитивно-поведенческая терапия, устранение сухости кожи (обильное питье, увлажняющие средства), инфицирования кожных поражений, расчесывания (короткие ногти, окклюзия, замена расчесывания на похлопывание, локальное охлаждение), перегревания кожи.

Наружные противозудные средства включают отвлекающие вещества (ментол или камфору), кратковременное назначение топических глюкокортикостероидов, ингибиторы кальциневрина (такролимус, пимекролимус), охлаждение кожи. Своевременное закрытие зудящего очага повязкой и применение увлажняющих кремов также снижают интенсивность зуда. Если зуд связан с инфицированием раны, помогают комбинированные кремы (антибиотик + кортикостероид + антимикотик).

Если зуд не связан с БЭ, лечение проводится в соответствии с диагнозом, в наружном лечении предпочтение отдается легко наносимым на кожу (лекарственным формам - растворам, гелям, спреям, аэрозолям и кремам).

11.5. Боли в очагах поражения

При ощущении болезненности в очагах поражения рекомендуются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) – парацетамол (500 мг или 15 мл перорально до 4 раз в сутки), ибупрофен (200 мг перорально 3 раза в сутки - утреннюю дозу принимают до еды, остальные – на протяжении дня после еды), ибупрофен + парацетамол (1 таблетка перорально 2–3 раза в сутки с интервалом не менее 4 часов).

11.6. Уход за кожей

Кожа на заживающих и заживших участках сухая и шелушится, что отражает ее нарушенные барьерные свойства (Рис.11.24). Улучшение барьерных свойств кожи достигается с помощью рационального ухода – мытья жидкими синдетными моющими средствами с добавлением масел или кремов (альтернативой может быть масло для купания и душа). Во время купания в ванной их лучше добавлять в воду в конце и тщательно смывать под душем. Вода для мытья должна быть теплой или прохладной. Сразу после промокания кожи полотенцем на сухие участки, а также на область рубцов наносят увлажняющий крем.

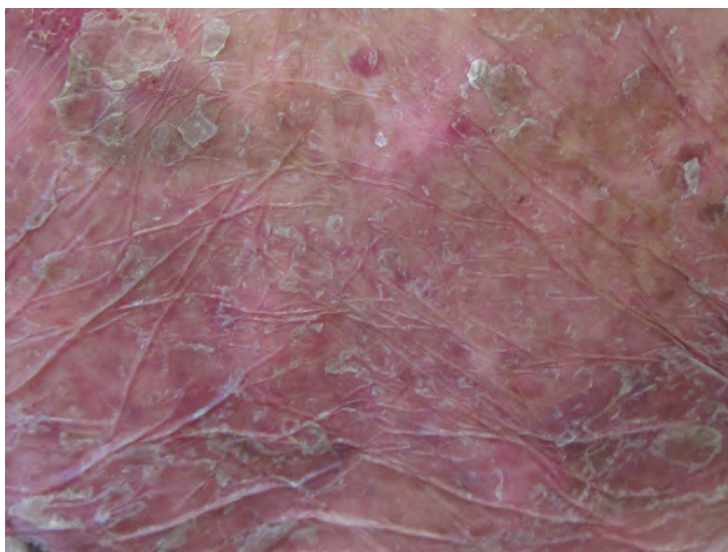


Рисунок 11.24. РДБЭ тяжелый. Рубцовая атрофия, сухость, складчатость, шелушение кожи

Обычный способ нанесения крема массажными движениями до впитывания не подходит пациентам с хрупкой кожей. Крем должен быть легким (не вязким), наноситься обильно без механических усилий (молочко или лосьон для тела). На незакрытые повязками участки крем можно дополнительно наносить в течение дня и перед сном. С целью усиления барьерной функции кожи на ночь могут применяться мази с витамином А (Видестим у малышей, Радевит актив и Редecil у остальных), а также кремы и спрей с дексапантенолом.

11.7. Физиотерапия

Для стимуляции метаболических процессов в ране используется множество физиотерапевтических методов, однако при ВБЭ могут применяться лишь немногие из них, что связано с наличием соматических осложнений, склонностью к развитию злокачественных опухолей, необходимостью посещения лечебного учреждения или длительного пребывания в стационаре. Многие методы неприменимы в силу контактного воздействия, что может провоцировать появление новых пузырей. Эффективность физиотерапевтических методов при БЭ описана лишь у отдельных пациентов. Санаторно-курортное лечение этой группы больных исключено из показаний.

Из физиотерапевтических методов при ВБЭ наиболее приемлема бальнеотерапия. Ванны с использованием отваров и экстрактов растений с противовоспалительными и успокаивающими свойствами можно применять и в домашних условиях. Это одна из самых приятных процедур, так как воздействуя на все тело, избавляет больных от зуда и боли, позволяет выполнять все доступные движения. Воданетравмирует кожу, не вызывает образования новых пузырей, в ней легче без боли снять повязки. Из других физиотерапевтических методов можно применять природные факторы – климатотерапию, талассотерапию, а также аромафитотерапию, галотерапию. Что касается методов светотерапии, способствующей заживлению ран, отношение к ее применению неоднозначно при тяжелых подтипах ВБЭ, принимая во внимание возможность развития злокачественных опухолей в раннем возрасте.

Литература

1. Кубанов А.А., Альбанова В.И., Чикин В.В., Епишев Р.В. Современные методы тера-пии врожденного буллезного эпидермолиза. Вестн. дерматол. 2014.- №6.- с.47-56.
2. Альбанова В.И., Карамова А.Э., Чикин В.В., Минеева А.А. Медицинские клеточные технологии в терапии больных рецессивным дистрофическим буллезным эпидермо-лизом. Метод внутрикожного введения фибробластов. // Вестн. дерматол. 2015.- №3.- с.46-53.
3. Альбанова В.И. Современные возможности терапии хронических эрозивно-язвенных поражений кожи. Росс журнал кожных и венерических болезней 2016; 19 (1), 2-9.
4. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Альбанова В.И., Чикин В.В., Мончаковская Е.С. Врож-денный буллезный эпидермолиз: особенности регенерации эпидермиса и методы те-рапии. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;(4):28-37.
5. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Альбанова В.И., Мончаковская Е.С. Терапия больных врожденным буллезным эпидермолизом с применением современных неадгезивных перевязочных средств. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(1):30-40.
6. Карамова А.Э., Альбанова В.И., Мончаковская Е.С. Принципы ведения больных врожденным буллезным эпидермолизом. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(4):24-30.
7. Has C, South A, Uitto J. Molecular Therapeutics in Development for Epi-dermolysis Bullosa: Update 2020. Mol Diagn Ther. 2020 Jun;24(3):299-309. doi: 10.1007/s40291-020-00466-7.
8. Kubanov A, Karamova A, Albanova V, Smoliannikova V, Nefedova M, Chikin V, Mocha-kovskaya E. Allogeneic fibroblast cell therapy in the treatment of recessive dystrophic epi-dermolysis bullosa. Wound Medicine 21 (2018) 8-11.
9. Nyström A, Bruckner-Tuderman L. Gene Therapy for Epidermolysis Bullo-са: Sticky Busi-ness. Mol Ther. 2016 Dec;24(12):2035-2036. doi: 10.1038/mt.2016.199.
10. Pope E, Lara-Corrales I, Mellerio J, Martinez A, Schultz G, Burrell R, et al. A consensus approach to wound care in epidermolysis bullosa. J Am Acad Dermatol. 2012 Nov;67(5):904-17. doi: 10.1016/j.jaad.2012.01.016.
11. Prodinge C, Reichelt J, Bauer JW, Laimer M. Epidermolysis bullosa: Ad- vances in research and treatment. Exp Dermatol. 2019 Oct;28(10):1176-1189. doi: 10.1111/exd.13979.

ГЛАВА 12.
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
НЕКОЖНЫХ ПОРАЖЕНИЙ.
МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ
ПОДХОД

12. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НЕКОЖНЫХ ПОРАЖЕНИЙ. МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД

Проявления ВБЭ не ограничиваются только поражением кожи, в патологический процесс при тяжелых подтипах вовлекаются слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательный аппарат, зубы, глаза, урогенитальный тракт, органы дыхания, система кроветворения.

В связи с разнообразием симптоматики больным требуется не только внимание дерматолога, но и многих других специалистов, знакомых с заболеванием. Создается команда единомышленников, осуществляющих мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению, в которую входят неонатолог/педиатр/терапевт, дерматолог, хирург, реабилитолог, логопед, диетолог, генетик, психолог, стоматолог, окулист, а также квалифицированный средний медицинский персонал.

В связи с тем, что патогенетических методов лечения ВБЭ не разработано, применяется системная симптоматическая терапия. При поражении слизистых оболочек, сужении пищевода, дисфагии в раннем возрасте глотание таблеток, капсул, драже невозможно, поэтому для лечения всегда выбирают жидкие лекарственные формы, а также водорастворимые порошки. По этой же причине избегают также назначения нескольких лекарственных средств одновременно.

12.1 Поражение слизистой оболочки полости рта и пищеварительного тракта

Поражение слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта может быть при любом из 4 типов ВБЭ, однако, оно наиболее тяжело протекает при РДБЭ и генерализованном ПогрБЭ.

Чаще всего поражается полость рта, на слизистой оболочке появляются пузыри с серозным или геморрагическим содержимым, они так быстро вскрываются, что порой оказываются незамеченными. В таких случаях поражение напоминает афтозный стоматит, тем более что и симптоматика сходна (боль, воспалительная реакция вокруг эрозивно-язвенных поражений). Скорость и качество заживления зависит от подтипа ВБЭ: простые подтипы характеризуются быстрым (1-2 дня) заживлением без следа, при всех других подтипах заживление затягивается, и чем тяжелее поражение кожи, тем дольше заживление в полости рта. Эрозии во рту заживают с образованием рубцовой ткани при тяжелом ПогрБЭ, РДБЭ и синдроме Киндлер. Вследствие повторного и постоянного эрозирования с рубцеванием развиваются укорочение уздечек, а затем и анкилоглоссия (срастание нижней поверхности языка с дном ротовой полости), заращение вестибулярных складок, микростомия (сужение ротового отверстия), сглаживание сосочков языка. Результатом длительного заживления и повторного эрозирования одних и тех же участков может быть лейкоплакия и последующее развитие плоскоклеточного рака в более позднем возрасте. Изменение общего строения ротовой полости в результате рубцевания затрудняет размельчение и

глотание пищи, приводит к речевым дефектам, а болезненность приема пищи ведет к отказу от него.

Травмирование ротоглотки и пищевода твердой пищей приводит к образованию пузырей в этих отделах ЖКТ с последующим эрозированием и рубцеванием с формированием стеноза и стриктур. Клинически вначале наблюдается болезненность, поперхивание во время глотания и обильное слюноотделение. Эта фаза может свидетельствовать о рефлекторном спазме в ответ на образование пузыря. В дальнейшем становится невозможным проглотить твердую пищу, она застревает в области сформировавшегося анатомического сужения, появляется запах от гниения остатков пищи, застрявшей выше места сужения, при рвоте застрявший кусочек выходит наружу. Со временем становится не только невозможным глотание твердой, но и мягкой пищи, а периодически пациент не может проглотить даже слюну. Стриктуры пищевода наблюдаются преимущественно в его верхних отделах, что способствует возникновению аспирационной пневмонии. Стриктуры могут быть множественными и различными по длине. Если наблюдаются аспирация пищи, невозможность глотать, назначается много медикаментов через рот, иногда прибегают к гастростомии.

Очень редки случаи атрезии пилорического отдела желудка. Клинически атрезия становится очевидной в первые сутки жизни ребенка, подтверждается рентгенографией и УЗИ, проводится срочное хирургическое лечение.

Колит связывают с наличием в стенке толстой кишки коллагена VII типа, отчего возникают микропузырьки и теряется барьерная

функция.

Энтеропатия, связанная с потерей белка, характеризуется низким уровнем альбумина и гамма-глобулина в крови, повышением альфа-2-антитрипсина в кале.

Нижние отделы кишечника страдают наиболее часто, так как подвергаются травмированию формирующимися каловыми массами. Хронические запоры наблюдаются при всех генерализованных подтипах ВБЭ. Болезненность дефекации вследствие эрозирования нижней части прямой кишки и ануса, анальных трещин и стриктур заставляет пациентов сдерживать ее, что ведет к еще более выраженному уплотнению каловых масс. Имеют значение также недостаточное употребление пищевых волокон и жидкости. Дефекация сопровождается наличием свежей крови в каловых массах. Лечение проводится средствами, размягчающими каловые массы и анестезирующими (пищевые волокна, микроклизмы с мягкими слабительными, свечи), а также увеличением потребления воды. Профилактика проводится правильной диетой и предотвращением длительного отсутствия опорожнения кишечника. В некоторых случаях запоры сменяются диареей.

Другие формы поражения ЖКТ включают гастроэзофагеальный рефлюкс, гастродуоденит, язву желудка и 12-перстной кишки, синдром раздраженного кишечника, геморрой.

12.2. Лечение стеноза пищевода

Лечение стриктур начинается с изменения консистенции пищи, пациента переводят на мягкую, пюреобразную и жидкую пищу, добавляя витамины и микроэлементы. Несмотря на это, недостаточное по калорийности поступление пищи приводит к истощению и задержке роста и развития. В таких случаях прибегают к инструментальному расширению пищевода. Показаниями служат также острая обструкция пищевода (полная невозможность приема пищи), застревание пищи в пищеводе, невозможность проглотить даже слюну, запах от гниения остатков пищи, застрявшей выше места сужения.

В настоящее время наиболее приемлемым методом лечения стеноза пищевода стала баллонная дилатация с эндоскопическим и рентгеноскопическим контролем. Проводившееся прежде бужирование сильно травмировало слизистую оболочку пищевода и приводило к увеличению тяжести послеоперационного периода и повышению частоты повторных стриктур. Несмотря на назначение после дилатации пероральных глюкокортикостероидов рецидив стриктур – нередкое явление, требующее проведения повторных процедур.

В случаях отсутствия длительного хорошего эффекта прибегают к хирургическим методам устранения сужения пищевода.

У некоторых детей удается наладить прием пищи через назогастральный зонд, хотя и с риском повредить кожу фиксирующим зонд материалом и пищевод стенкой зонда. Установка гастростомы показана в случаях невозможности

осуществить достаточное питание ребенка естественным путем. Гастростома позволяет вводить в желудок не только нутриенты, но и лекарственные препараты. Преимущества гастростомы: увеличение объема потребляемой пищи, отсутствие сложности с приемом медикаментов, которые невозможно проглотить. Недостатки – ухудшение рефлюкса, увеличение жировой массы тела, нелюбовь пациентов. Вытекание пищи через гастростому может вести к раздражению кожи вокруг и даже образованию язвенных дефектов.

12.3. Запоры

Запоры при рецессивных подтипах ВБЭ – частый симптом. При этом регистрируется не только сниженная частота стула, но и его плотная консистенция, ощущение неполного освобождения кишечника, чрезмерное напряжение при дефекации. Запорам способствуют некоторые лекарства от боли и анемии. Болезненное опорожнение кишечника и боязнь боли вынуждают пациентов сдерживать позывы, что приводит к острой и хронической задержке стула. Помогают растительные слабительные (сенна, лактулоза), микроклизмы с вазелиновым маслом. Для профилактики запоров назначают пюре из фруктов и/или овощей натоцак. Трещины кожи в области ануса обрабатывают антисептическими растворами (предпочтительнее спреи), смазывают мазями с ретинола пальмитатом (при нанесении кратковременное жжение!), гемодериватами телячьей крови, дексапантенолом. Между ягодицами размещают пористое покрытие или пищевую пленку.

12.4. Зубочелюстная система

Простые подтипы заболевания не влекут за собой значительной патологии зубочелюстной системы, хотя пузыри нередко возникают на слизистой оболочке полости рта. При любых подтипах пузыри возникают в результате повреждения твердой пищей мест, наиболее подверженных травме – губах (внутренней поверхности и уголков рта), по линии смыкания зубов, языке и небе, у детей на грудном вскармливании – губах, языке и небе. Рубцевание после заживления при ПогрБЭ и ДБЭ приводит не только к сужению ротового отверстия, анкилоглоссии, заращению вестибулярных складок, но и к патологии роста челюстей и нарушению расположения зубов – их скученности, аномальному росту не по центру зубной дуги (Рис.12.1). Это затрудняет смыкание челюстей, откусывание и пережевывание пищи. Больные дети не чистят зубы, опасаясь боли при травме щеткой, подростки и взрослые также недостаточно тщательно следят за гигиеной полости рта. Трудности вызывает не только чистка зубов, но и использование ирригатора. В результате скапливается зубной налет, возникает множественный кариес, при дистрофических формах – ранняя утрата зубов. Риск кариеса также можно связать со снижением подвижности языка, продолжительным действием на зубы протертой пищи и напитков, богатых углеводами, редкой возможностью получения стоматологической помощи у знакомого с проблемой ВБЭ стоматолога.

Синдром Киндлер характеризуется пародонтозом и полной потерей зубов в молодом возрасте. При стоматологических

манипуляциях не знакомого с ВБЭ стоматолога возникает немало трудностей, связанных с образованием пузырей, отслойкой слизистой оболочки, плохим доступом, анестезией, рентгенографией и проч.



Рисунок 12.1. РДБЭ. Множественный кариес, микростомия, анкилоглоссия, эрозии на языке у мальчика 15 лет

12.5. Лечение эрозий во рту, гигиенический уход, профилактика заболеваний зубочелюстной системы

Поддержание здоровья зубов снижает риск образования пузырей в глотке и пищеводе вследствие плохого пережевывания пищи, улучшает глотание, предотвращает дефекты речи. Первый визит к стоматологу рекомендуется сделать в период прорезывания первых зубов для получения рекомендаций по гигиене полости рта и в дальнейшем каждые 3-6 мес. для профессиональной чистки, покрытия фторсодержащими препаратами и лечения. Визит к стоматологу пациента с ДБЭ занимает значительно больше времени, чем обычный визит, но самое главное, это должен быть знакомый с заболеванием специалист.

Гигиенический уход включает использование влажных салфеток, надетых на палец, или ватных палочек для очищения полости рта после еды, зубных щеток с мягкой короткой щетиной и небольшой гладкой головкой, фторированной зубной пасты для чувствительных зубов, полоскание рта после каждой еды. При эрозиях в полости рта полоскание проводят с добавлением антисептических и заживляющих растворов (Стоматофит, настойка календулы, Ротокан, Тантум верде). Старшим детям и взрослым рекомендуется аппликация ранозаживляющих мазей на марлевой полоске в течение 10 мин 2 раза в день (Радевит актив, Редецил), зубных гелей (Асепта, Холисал, Метрогил дента, Элюгель и др.), обезболивающих средств (Дентол, Камистад, Катеджель и др.). Если не проводилась стоматологическая

обработка фторсодержащими препаратами, можно ежедневно наносить на зубы гель или раствор с фтором или полоскать рот 2 раза в день ополаскивателями с фтором.

Пациентам с микростомией необходимо выполнять ежедневные упражнения для расширения и поддержания хорошего раскрытия рта.

В связи с возможностью развития плоскоклеточного рака каждый раз при осмотре оценивают состояние доступных для осмотра слизистых оболочек и при подозрении производят биопсию.

Предосторожности при стоматологическом лечении во избежание возникновения пузырей на коже и слизистых оболочках: места возможной опоры на лице изолируют мягким пористым покрытием, губы обильно смазывают вазелином, имеющиеся пузыри опорожняют иглой, слюноотсос опирается только на зубы, ортопантограммы предпочтительнее, анестезия аппликационная гелем, инъекционная глубоко и медленно.

12.6. Отставание в росте, весе, развитии

Отставание в росте, весе и физическом развитии характерно только для ДБЭ. При простых подтипах только ПБЭ с мышечной дистрофией отличает такое отставание.

К факторам, обуславливающим отставание в физическом развитии, относятся поражение слизистой оболочки полости рта, дисфагия, запоры, снижение аппетита, ограничения в диете, связанные с возможностью возникновения пузырей на слизистой оболочке полости рта и пищевода (употребление протертой пищи, жидкостей), низкая двигательная активность, железодефицитная анемия, интоксикация.

Важно отметить, что при рождении рост и вес ребенка за редким исключением соответствуют норме и только в процессе развития заболевания отмечается значительное отставание массы тела и роста у больных с РДБЭ, тяжелом ПогрБЭ и нередко с ДДБЭ.

Недостаточность питания с последующим снижением массы тела или недостаточным набором веса, связана с дефицитом питательных веществ, поступающих в организм больного из-за неспособности проглотить твердую пищу, формированием определенных предпочтений в еде, отказом от еды из-за поражения полости рта, снижением аппетита при хронических запорах и боязнью боли при дефекации, неспособностью съесть достаточное количество пищи, бедностью содержания нутриентов в обычном питании, недостаточной переработкой пищи во рту, связанной со стоматологическими трудностями. Кроме того, у пациентов повышена потребность в питательных веществах из-

за утраты белков и микроэлементов с пузырьной жидкостью и с поверхности эрозий, а также расхода энергии, требующейся для заживления и борьбы со вторичным инфицированием.

Недостаточное питание, малоподвижный образ жизни, затруднения движений (как вследствие наличия повязок, так и болевых ощущений), малое время пребывания на улице, хроническое воспаление и инфицирование кожных эрозий и язв сказываются на состоянии костно-мышечной системы и физическом развитии. При тяжелых подтипах остеопороз – нередкое явление, а слабое развитие мускулатуры и мышечной силы – постоянное. Прием витамина D (доза определяется уровнем его в крови), кальция, витаминов и микроэлементов – обязательная профилактика задержки развития.

Для оценки отставания в развитии необходима помощь педиатра, оценивающего антропометрические данные, состав и количество пищи, а также результаты анализов. Ориентировочными показателями служат уровень альбумина (но не общего белка, который может быть нормальным или повышенным за счет глобулинов), гемоглобина, эритроцитов (объема, наличия анизоцитоза, микроцитоза, гипохромии, ретикулоцитов, скорости оседания), сывороточного железа, витамина D, кальция, холестерина.

12.7. Анемия

Железодефицитная анемия (ЖДА) характерна для дистрофических и пограничных подтипов ВБЭ. Причины ЖДА – хроническое воспаление и инфицирование ран, потери белка при образовании пузырей с пузырной жидкостью, недостаточное поступление нутриентов с пищей в результате поражения слизистых оболочек полости рта и пищевода и патологии зубов, плохая абсорбция железа из продуктов питания, значительный расход кислорода для заживления. Диагностика ЖДА основана на определении гемоглобина, гематокрита, сывороточного железа, тромбоцитов, альбумина и маркеров воспаления (С-реактивный белок). Уровень ферритина – ненадежный показатель при ВБЭ, он может быть повышен из-за воспаления. Для ЖДА при ВБЭ характерно неплохое состояние пациента даже при существенном снижении перечисленных показателей.

Для профилактики и лечения используют пероральные препараты железа в виде сиропа или капель. Однако, пациенты их принимают неохотно из-за окрашивания зубов (лучше принимать через трубочку), дискомфорта в животе и усиления запоров. Кроме того, возникают проблемы с всасыванием железа в кишечнике. При значительной выраженности ЖДА проводятся внутривенные введения эритроцитарной массы и/или препаратов железа, а также переливание крови. При этом важно достаточное поступление белковой пищи. Активная терапия ЖДА может сопровождаться кровоточивостью раневых дефектов кожи.

12.8. Нарушения питания и коррекция диеты

С помощью рационального питания можно решить несколько важных проблем: запоры, анемия, рост и развитие, недостаток веса, здоровье костей, недостаток витаминов и минералов, полиненасыщенных жирных кислот, улучшение иммунитета и заживления ран, восстановление и поддержание энергии.

Смягчение или устранение запоров достигается приемом пищевых волокон, которые удерживают воду в кишечнике и размягчают стул. Их надо включать в питание постепенно, начиная с 6-8 месячного возраста и обязательно взрослым. Волокна содержатся в необработанном зерне, муке, хлебе, макаронах, мюсли, овсяной каше, коричневом рисе, сухофруктах, свежих фруктах и овощах. Детям с пузырями на слизистой оболочке полости рта и глотки тяжело жевать и проглатывать богатую волокнами пищу. Цитрусовые (апельсины, мандарины, лимоны) и томаты могут раздражать слизистую рта, если на ней имеются пузыри или язвы. Количество пищевых волокон наращивается постепенно до оптимального (детям 2-5 лет – 15 г/сут, 5-11 лет – 20, 11-16 лет – 25, 16-18 лет и взрослым – 30). Возможна замена волокон в составе пищевых продуктов пищевыми добавками (клетчатка и отруби). Повышение двигательной активности и нерастворимые пищевые волокна способствуют перистальтике. Недостаточное потребление пищевых волокон больными может быть связано с более поздним переходом на твердые продукты на первом году жизни, употреблением пюреобразных и не кислых высокоэнергетичных продуктов при поражении полости рта (они бедны клетчаткой), боязнью застревания кусочков пищи

в пищевом и вообще меньшим количеством съедаемого. Для лучшего действия пищевых волокон и чтобы избежать боли в животе необходимо достаточное потребление жидкости (воды, раствора сорбитола, не кислого сока и др.). Норма жидкости в день зависит от веса – до 10 кг – 100 мл/кг, 10-20 кг – 50 мл/кг, больше 20 кг - +20 мл/кг на каждый килограмм больше 20. Однако, препятствием служат поражение полости рта, побуждающее маленьких детей отказываться не только от воды, но и от материнского молока, недостаточная мобильность пациентов, не позволяющая осуществить частый доступ к питью, отсутствие поощрения и нежелание больного с ограниченной подвижностью совершать частые походы в туалет, особенно в ночное время. Для лечения запоров можно употреблять мягкие осмотические или стимулирующие слабительные (за рубежом рекомендуется полиэтиленгликоль). Для улучшения состояния кишечной флоры и функции кишечника рекомендуется добавление в пищу пробиотиков.

Увеличение веса, улучшение роста и развития во многом зависит от энергетической ценности пищи. Она рассчитывается исходя из соотношения веса и роста для соответствующего возраста и принимая во внимание дополнительные факторы расхода энергии (площадь поражения, инфицирование), а также необходимость «догонять» оптимальные параметры. Потребность в белках может достигать 115-200% от нормы для соответствующего возраста, в энергии – 100-150%, в витаминах 150-200%.

Улучшение иммунитета и связанного с ним заживления ран достигается включением в питание аргинина, глутамина и

ПНЖК.

Расчет потребности в определенных веществах, таких как железо, цинк, селен, карнитин проводится на основании регулярной оценки содержания их в крови.

Нормальный рост костей и профилактика остеопении обеспечивается регулярным контролем содержания витамина D и кальция в крови. Для восполнения дефицита назначаются лекарственные препараты, а для профилактики при нормальных показателях полезны обогащенные ими продукты. Грудное молоко и молочные смеси - хорошие источники кальция, поэтому дети первого года жизни с БЭ редко нуждаются в его дополнительном приеме.

Основной источник железа в диете – мясо (особенно печень и почки), хлеб и витаминизированные каши. Железо необходимо для поддержания кроветворения и профилактики анемии.

Цинк содержится в белковой пище (мясе и молочных продуктах), а также в хлебе, злаках, кунжуте, арахисе. Он важен в заживлении ран.

Селен играет существенную роль в защите клеток от повреждения, помогает иммунной системе вырабатывать антитела. Он содержится в бразильских орехах, мясе, яйцах, кукурузе, рыбе, некоторых семенах и зернах.

При возможности все пищевые добавки и витамины даются в жидком виде.

Химически, термически и механически щадящая диета рекомендуется всем пациентам с поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Однообразное питание не позволяет включить в него все

необходимые нутриенты, поэтому назначают пищевые добавки, высокоэнергетические напитки, комплексы витаминов и микроэлементов.

Оптимальной практикой для страдающих тяжелыми подтипами были бы регулярные консультации диетолога (детского нутрициолога). При отсутствии специалистов по питанию назначение диеты берут на себя педиатр или терапевт. Идеально, когда нутритивная поддержка начинается с самого раннего возраста, как только установлен диагноз.

В коррекции диеты нуждаются преимущественно пациенты с тяжелыми подтипами заболевания с постоянным эрозированием слизистой оболочки полости рта. Во все периоды жизни больного питание должно компенсировать потери белка, солей и воды, связанные с образованием пузырей, а также энергетические расходы, связанные с заживлением. В связи с этим калорийность питания увеличивается на 15-20% с учетом обширности поражения кожи и дефицита массы тела. У детей редко удастся нарастить калорийность за счет увеличения количества пищи, поэтому акцент делается на ее качественный состав.

12.8.1. Питание в первый год жизни

Грудное вскармливание всегда предпочтительнее, при этом диета кормящей матери должна быть полноценной и содержать увеличенное количество белка. Процесс сосания у больного ребенка сопряжен с возможностью поражения губ и кожи лица в результате трения о сосок и прижатия лица к груди, а также с риском образования пузырей на языке и нёбе вследствие

отрицательного давления во рту. Для устранения этого риска используют правильное положение ребенка у груди, силиконовые накладки на сосок, кормление сцеженным молоком через поильник Габермана. Если ребенок на грудном вскармливании не прибавляет в весе, можно к сцеженному молоку добавлять высококалорийные смеси в соответствии с возрастом ребенка. Витаминная недостаточность корректируется употреблением витаминов матерью.

При смешанном и искусственном вскармливании в качестве коррекции отставания в физическом развитии в первые месяцы жизни можно использовать смеси для недоношенных детей, в последующем для пациентов первого года жизни предложено дифференцированное назначение детских смесей: при анемии – смеси, богатые железом Нан 1 и 2, Нестожен 1 и 2; при рефлюксе - антирефлюксные смеси Нан, Симилак, Беллак, Нутрилон антирефлюкс, Бабушкино лукошко; при запорах: Фрисо ВОМ 2, Нутрилон комфорт 1 и 2, Нутрилон комфорт 1 и 2, Симилак комфорт, Хипп комбиотик, Нан тройной комфорт и др., целесообразно также использование гиперкалорийных смесей – Нутриэн Стандарт, Нутризон энергия, ПреНАН, Фрисо. В составе смесей содержится достаточное количество витаминов и микроэлементов, дополнительная витаминизация, как правило, не является необходимой. С введением докорма и прикорма количество белка в рационе должно быть увеличено на 20%. Фруктовые соки и пюре не должны быть кислыми. В утренние часы полезно давать ребенку немного нерафинированного растительного масла, которое восполняет недостаток полиненасыщенных жирных кислот и облегчает дефекацию.

В рацион вводят продукты, богатые грубой растительной клетчаткой (капуста, кабачки, свекла, сухофрукты). Сроки введения прикорма такие же, как и для здоровых детей.

12.8.2. Питание детей старше года

При спазмах и сужении пищевода применяют механически и термически щадящую диету, увеличивая количество приемов пищи. Запрещается пища, травмирующая слизистую оболочку (карамель, сухари, сушки, вафли, крекеры и т. д.). Предпочтительнее мягкие, пюреобразные, протертые продукты, большое количество жидкости, запивание пищи любыми жидкостями. Обогащение питания витаминами, микроэлементами и необходимыми для выработки энергии веществами частично достигается с помощью смесей (изокалорийных или гиперкалорийных) – Нутриэн стандарт, сухая и жидкая форма, Нутризон и др. При запорах предпочтительнее смеси с пищевыми волокнами и пробиотиками. Учитывая, что смесями в этом возрасте только дополняется обычное питание, назначение витаминных комплексов необходимо.

12.8.3. Питание взрослых больных

Взрослых больных предупреждают от употребления спиртных напитков и острых блюд, провоцирующих образование пузырей в пищеводе. При недостаточной массе тела назначаются высокоэнергетические богатые белком напитки, такие как

Нутридринк, Нутризон, Нутрикомп, Нестле модулен, Ресурс оптимум и др. Так же как и детям, в периоды нарушения глотания и при частичном или полном отсутствии зубов рекомендуется теплая (не горячая!) мягкая, пюреобразная пища с обязательным запиванием водой или другими жидкостями.

Примерный расчет потребности в белках и энергии представлен в таблице 12.

Таблица 12. Расчет потребности в белках и энергии для пациентов с дистрофическим и пограничным типами БЭ (по Birge K. Nutrition management of patients with epidermolysis bullosa. J Am Diet Assoc 1995; 95: 575-579)

| Возраст | Количество белка г/кг/сут | Энергетическая потребность ккал/кг/сут |
|---------------|------------------------------|---|
| Меньше 1 года | 2-2,5 | 90-120 |
| 2-7 | 2,5-3 | 75-90 |
| 8-12 | 2,5-3 | 60-75 |
| 13-18 | 1,5-2,5 | 30-60 |
| 19 и старше | 0,8-2 | 25-35 |

12.9. Патология опорно-двигательного аппарата

Псевдосиндактилии и контрактуры кистей и стоп развиваются при тяжелых подтипах заболевания (тяжелом пограничном и рецессивном дистрофическом) после заживления эрозий, возникающих в результате вскрытия пузырных элементов при локализации их в области суставов. Сначала появляются функциональные ограничения подвижности суставов кистей, пальцы перестают полностью разгибаться (Рис.12.2-12.3), а затем возникает заращение одного или нескольких межпальцевых промежутков на кистях и стопах вначале в проксимальных отделах, а затем и в дистальных. При заращении первого межпальцевого промежутка кистей большой палец фиксируется к ладони, что существенно затрудняет самообслуживание пациента. Обычно поражение симметричное, хотя в большей степени страдает рабочая рука (правая у «правшей»). В наиболее тяжелых случаях кисти приобретают форму «варежки» или «кулачка», а стопы – «носка» (Рис.12.4, 12.5). Сроки развития контрактур и псевдосиндактилий разные, что в значительной степени зависит от подтипа заболевания и тяжести поражения кожи. Несколько иначе возникают деформации у детей, уже при рождении имеющих обширные эрозии на кистях и стопах. Заживление в таких случаях сразу приводит к выраженным деформациям, препятствующим не только движениям, но и росту кистей и стоп.

Контрактуры при тяжелых подтипах захватывают не только кисти и стопы. Запястья, локтевые, тазобедренные, коленные

суставы и позвоночник могут фиксироваться в положении сгибания, что препятствует ходьбе, движениям в них и в конечном итоге пациент оказывается полностью иммобилизованным и вынужден передвигаться в инвалидном кресле.

Описанные изменения приводят к атрофии мышц от бездействия, остеопорозу, чему способствуют не только ограничения в двигательной активности, но и недостаточность питания, витаминов (особенно А, D и К), микро- и макроэлементов (кальция, железа и др.), повышенная потребность в нутриентах в период роста и развития.

Чем глубже расположены пузыри, тем большую боль и трудности при движении испытывают пациенты. Возникают следующие проблемы:

- страх боли при движениях;
- трудности при ходьбе – некоторые подтипы ВБЭ сопровождаются интенсивной болью в области ступней;
- затруднения при движении, вызванные повязками, ограничивающими подвижность;
- длительные периоды неподвижности, в том числе после хирургических вмешательств;
- уменьшение количества движений в суставах из-за мышечной скованности;
- формирование деформаций суставов, фиксирующих конечности в определенном положении.

Если у ребёнка есть особенно болезненное место, он старается ограничивать движение в данной области. Через некоторое

время, если не совершать движения в полном объёме, мышцы становятся напряжёнными и плотными, формируются контрактуры. При отсутствии движений в суставах мышцы не работают и постепенно слабеют. Если мышцы слабые, ребёнок не может ходить так много, как обычно, и функция движения будет нарушена, ребёнок станет менее активным. Из-за бездействия мышцы становятся ещё более плотными и напряжёнными, формируется порочный круг. Очевидно, что подобный порочный круг может оказывать сильное воздействие на ребёнка и значительно влиять на его независимость. Это часто становится большой проблемой в школе.



Рисунок 12.3. Деформация стоп у девочки 4 лет



Рисунок 12.2. Развитие контрактур кистей у девочки в 2 года (А) и 5 лет (Б)

12.10. Лечение псевдосиндактилий и контрактур кистей и стоп

Лечение рекомендуется начать как можно раньше, при первых признаках фиксации пальцев в положении сгибания. В ранних стадиях можно достигнуть хороших результатов, не прибегая к хирургическому лечению, с помощью комплекса физических упражнений, разделения пальцев путем давления на межпальцевые промежутки прокладками между пальцами, ношением перчаток с обрезанными пальцами в дневное время, использованием ортезов, фиксирующих пальцы в разгибательном положении во время сна.

Хирургическое лечение дает наилучшие результаты, если проведено в ранней стадии сращения пальцев, до жесткой фиксации их в «кулачковой кисти», отставании в росте, деформации суставов и атрофии мышц, но и в этих случаях вероятность рецидивов велика (Рис. 12.6,12.7). В хирургическом лечении деформаций кистей и стоп используются прогрессивные технологии с использованием современных перевязочных средств (раневых покрытий) в сочетании с усовершенствованной хирургической техникой, предложенной еще в 90-х годах проф. С.И.Воздвиженским. Значительное расширение спектра перевязочных средств для местного лечения раневых дефектов у больных ВБЭ позволило улучшить результаты хирургического лечения деформаций не только кистей, но и стоп. Хирургическое лечение проводится как с использованием аутодермотрансплантатов, так и без них. Получение аутодермотрансплантатов для проведения кожной пластики представляет особую сложность в связи с крайней ранимостью кожи

пациентов с ВБЭ. Хирургическое вмешательство травматично, а послеоперационное заживление характеризуется значительной длительностью (более 2 месяцев). Склонность к рецидивам обуславливает необходимость повторных хирургических вмешательств, эффективность которых с годами ослабляется. Проведению реабилитационных мероприятий в семье после выписки из стационара по поддержанию полученного эффекта препятствует нежелание пациента, связанное с болезненностью и неудобством рекомендованных процедур (постоянное и временное ношение лонгеты, физические упражнения и проч.). В отсутствие надлежащих послеоперационных мероприятий рецидив может наступить уже в первые месяцы после операции.



Рисунок 12.4. РДБЭ тяжелый. «Кулачковая кисть» у мальчика



Рисунок 12.5. РДБЭ. Крайняя степень деформации стопы у девочки 1 год 10 мес

При длительном существовании деформаций кистей восстановить в полном объеме движения в пальцах и достигнуть хороших косметических результатов после проведенного оперативного вмешательства не удастся. Раннее проведение хирургической коррекции деформаций помимо хороших косметических и функциональных результатов способствует нормальному психофизиологическому развитию ребенка и уменьшает социальную дезадаптацию. Правильность этого подхода подтверждает недостаточная эффективность хирургического лечения синдактилий и контрактур пальцев кистей у взрослых больных.

Деформации стоп затрудняют ходьбу, стояние, ношение обуви, рост стопы, а также причиняет боль при движениях (Рис.12.8) . Как и при деформациях кистей, хирургическое лечение в ранних стадиях



Рисунок 12.6. РДБЭ. Рецидив после хирургического лечения в 7-летнем возрасте у юноши 17 лет (А, Б)



Рисунок 12.7. РДБЭ. Кисть после 2 операций в детском возрасте у юноши 23 лет (А, Б)

наиболее эффективно как в функциональном, так и эстетическом отношении, быстрее восстанавливаются навыки ходьбы.



Рисунок 12.8. РДБЭ. Деформация стопы и сращение пальцев с 6 лет у юноши 17 лет.

В связи с редкостью патологии и необходимостью соблюдения всех мер безопасности, требуемых для сохранения неповрежденных кожи и слизистых оболочек пациентов, хирургические вмешательства проводятся лишь в единичных учреждениях в РФ, имеющих опыт ведения таких пациентов.

12.11. Увеличение двигательной активности, лечебная физкультура

Лечебная физкультура, как форма терапии, играет очень важную роль при ВБЭ:

- сохраняет и улучшает как общую подвижность пациента, так и подвижность в суставах;
- сохраняет и увеличивает мышечную силу;
- способствует развитию мелкой моторики;
- препятствует развитию микростомии и сохраняет подвижность языка;
- позволяет улучшить результат хирургического лечения и продлить ремиссию.

Решение этих задач может быть достигнуто за счет специальных комплексов упражнений с ориентацией на основные суставы, активного и пассивного растяжения (это позволит поддерживать нужную длину мышц). Пассивная растяжка, осуществляемая при содействии помощника, должна проводиться с большой осторожностью. Активная растяжка производится самим пациентом. Упражнения в положении лёжа на животе необходимы для растяжения мышц бедра. Это очень важно для того, чтобы ребёнок ходил прямо.

Гидротерапия – это не только прием ванн, во время которых пациент лишен возможности активно двигаться. Плавание – хороший способ поддерживать двигательную активность, так как пациент может более свободно двигаться без опасения

травматизации, и при этом вода поддерживает его конечности.

Использование опор для стояния (вертикализатора) и прочего оборудования способствует улучшению растяжения и укреплению суставов и мышц. Для уязвимых мест (излюбленных мест образования пузырей) могут потребоваться мягкие подкладки, тогда опоры становятся вполне безопасными. Трёхколесные велосипеды могут быть использованы у детей даже с тяжёлым течением заболевания, давая им некоторую степень независимости. Применение лонгет (шин) в ночное время и иногда в течение дня способствует растяжению связок и мышц. Чем больше у ребёнка возможностей двигаться, тем лучше. Занятия физкультурой в школе с одноклассниками могут быть опасными, поэтому во время занятия можно присоединиться к своим сверстникам только для выполнения отдельных упражнений, а в другое время выполнять специальные упражнения.

Ежедневное совершение полного объёма движений позволяет выявить проблемные места. При любом намёке на ограничение подвижности сустава активные упражнения будут способствовать растяжению определённых мышц в пределах болевого порога ребёнка. Очень важно, чтобы человек, осуществляющий уход за ребенком, был способен распознать признаки ухудшения функции и был готов помочь безопасному улучшению той или иной функции. Это помогает ребёнку увеличить свои возможности и независимость.

Для детей более раннего возраста и младенцев лечебная физкультура обеспечивает полноценное развитие. Оно может замедлиться из-за страха боли при движении, ограничения

движений в повязках и тепличных условий, создаваемых людьми, осуществляющими уход.

Упражнения для ротовой полости и языка направлены на расслабление мышц, которые сжимаются из-за образования пузырей. Поддержать их подвижность настолько, насколько возможно, помогает также речь и приём пищи (сосание, жевание).

Прилагаю к этому материалу упражнения для кистей рук, необходимые как для профилактики развития контрактур, так и преодоления небольших затруднений в разгибании пальцев.

Перед проведением гимнастики проводится теплая ванночка с добавлением отваров трав (ромашка, шалфей) на 10 минут, затем смазывание кистей жирным кремом или растительным маслом (оливковое, персиковое, облепиховое предпочтительны).

1. Сгибание или разгибание пальцев на полированной поверхности (руки лежат пальцами вниз, пальцы скользят, разгибаясь, стараемся полностью положить расправленную ладонь на стол, помогаем лёгким нажатием сверху каждому пальцу) – 6-8 раз;

2. Отведение и приведение (разводим пальцы веером) – 6-8 раз;

3. Работа кисти с поролоновой губкой (сжатие и разжимание);

4. Круговые вращения кистей рук в одну и в другую сторону (пальцы разогнуты и слегка разведены) – 5-6 раз;

5. Приставляем каждый палец к большому с напряжением и разгибанием (стараемся полностью разогнуть каждый палец) – 5-6 раз;

6. Круговые движения (вращения) каждого пальца в одну и в другую сторону (можно помочь, удерживая палец за кончик) – 3-4 раза;
7. Потряхивание кистей рук (можно делать после каждого упражнения);
8. Кладём руки на стол и поворачиваем кисти внутрь и наружу, не сгибая пальцев;
9. Ставим руки на локти, ладони вместе, пальцы соединить, развести с напряжением в стороны и соединить;
10. Собираем все пальцы вместе в щепотку и разводим, расслабляя кисть – 5-6 раз;
11. Перебираем пальцами по столу, продвигая руки вперед (побежали!);
12. Собираем и разбираем пирамиду, строительный конструктор и т.д.;
13. Расслабляем кисти рук.

После окончания комплекса попробуем повторить его еще раз, пока руки не устанут – 10-15 мин. В послеоперационном периоде после гимнастики нужно сразу же пальцы фиксировать в лонгету или ортез.

Из-за характера течения буллёзного эпидермолиза возможны дни, когда боль будет достигать такого предела, при котором никакая активность невозможна. Но когда боль отступает, можно значительно расширить двигательную активность.

12.12. Адаптационная терапия

Адаптационная терапия (трудотерапия, occupational therapy) направлена на максимальное повышение качества жизни и физически активный образ жизни больных с ВБЭ путем развития навыков самообслуживания и независимости. За рубежом есть специалисты по такой терапии, главным образом, как часть мультидисциплинарной команды, но там, где нет соответствующих специалистов, их функции выполняют лечащие врачи и младший медицинский персонал. В нашей стране развитие определенных навыков у пациентов и ухаживающих за ними лиц зависит главным образом, от передачи информации в пациентских чатах интернета.

Основные направления адаптационной терапии – улучшение питания и речи, развитие двигательных навыков, профилактика развития контрактур и синдактилий, социальная интеграция.

Важнейшие навыки самообслуживания – одевание, умывание и мытье, уход за телом могут быть существенно затруднены у пациентов с мышечно-скелетными нарушениями. Больные становятся зависимыми от других людей, что снижает как их собственную самооценку, так и качество жизни ухаживающих за ними лиц. Возможность самостоятельного передвижения, путешествий, вождения машины, социальных контактов вне дома поддерживается обучением двигательным навыкам с самого раннего возраста, поддержкой и поощрением независимости, желания обучаться, получать образование, реализовать себя в любимой работе несмотря на инвалидность, свободно общаться с другими людьми, создавать семью. Такая жизнь возможна

даже при самых тяжелых формах заболевания. Осуществлять желания и стремления пациентов помогают педагоги, тренеры, инструкторы, работодатели. Программы общения между больными на выездных мероприятиях позволяют преодолеть изоляцию, погружение в себя и болезнь.

Нехирургические методы лечения и предотвращения развития контрактур и псевдосиндактилий, актуальные для РДБЭ, ПогрБЭ и синдрома Киндлер, включают упражнения для пальцев кисти, ношение ортезов и перевязки. Особенно важно сохранить межпальцевое пространство и подвижность первого-второго пальцев, что позволяет осуществлять хватательные движения, брать мелкие предметы, застегивать одежду, писать и самостоятельно принимать пищу, то есть делать все необходимое для поддержания самообслуживания. Для профилактики зарращения межпальцевых промежутков применяются раздельное бинтование пальцев, повязки с умеренным давлением на складки между пальцами, ношение ортезов в ночное время и комплекс физических упражнений в то время, когда руки свободны от повязок. Такие же мероприятия проводятся для профилактики рецидивов после хирургического лечения. Их обязательно назначает хирург, но к этому специалисту больные попадают уже тогда, когда хирургического вмешательства не избежать, а начинать нужно гораздо раньше, до формирования деформаций. Развитие и поддержание функций обеих кистей важно с точки зрения навыков, требующих их совместной работы – застегивания и надевания брюк, курток и другой одежды, открывания упаковок, банок, сумки и т.д.

Обучение правильному питанию и навыкам приема

пищи (подбор ложки, поильника, бутылки, накладки на молочные железы для кормления грудных детей) берет на себя диетолог (детский нутрициолог), знакомый с проблемой ВБЭ. Стоматолог учит правильно ухаживать за полостью рта и зубами, подбирать щетку, делать упражнения для поддержания мобильности языка и профилактики микростомии, логопед - упражнениям для профилактики анкилоглоссии, развития речи и совершенствования артикуляции. Все полученные навыки позволяют получать удовольствие от запаха и вкуса пищи, общения и движения, а также достигать собственных целей.

Таким образом, адаптационная терапия с включением разных специалистов необходима, играет важную роль в оптимизации независимости пациентов от помощи посторонних лиц.

12.13. Поражение глаз

Передние отделы органа зрения выстланы эпителием, лежащим на базальной мембране, поэтому дефектные структурные белки этой зоны обуславливают отслойку эпителия с образованием пузырей и эрозий. Пузыри могут образоваться на веках, роговице и конъюнктиве. Пузырьки и эрозии на роговице и конъюнктиве описаны, как нередкое явление при ПогрБЭ и РДБЭ, но могут возникать и при генерализованном тяжелом ПБЭ. Поражение глаз выражается болью, слезотечением, покраснением, светобоязнью, отечностью век. Болезненность наиболее выражена при поражении роговицы. Пациенты зажмуриваются и отказываются открыть глаза. Попытка их открыть с диагностической целью провоцирует отслойку эпидермиса на веках и дальнейшее повреждение глаз. Несколько менее болезненно протекают эрозии на конъюнктиве. Заживление эрозий происходит быстро – за 2-3 дня. Как и на коже, повторное эрозирование и заживление происходят с образованием рубцов, что проявляется помутнением роговицы, синехиями (симблефарон), сращением век, эктропионом (выворотом век), заращением носослезного канала и другими осложнениями. В большинстве случаев лечение сводится к назначению лубрикантов (препаратов типа искусственной слезы в виде мазей, гелей и капель). Их можно назначать и с профилактической целью. Препаратов этого ряда много, подбор индивидуальный согласно предпочтению пациентов. Большой проблемой представляется процедура закапывания у детей, когда неосторожное обращение с веками приводит в результате незначительного травмирования к

появлению новых пузырей и эрозий. Ввиду быстрого заживления ребенка лучше оставить в затемненной комнате в кровати до самостоятельного открывания глаз.

Ношение очков опасно трением дужками за ушами и травмированием переносицы. Для уменьшения давления выбирают легкие оправы и небольшие по размеру стекла, мягкие дужки и силиконовые прокладки над переносицей. Допустимо ношение мягких контактных линз.

12.14. Мочевыделительная система

Мочевыделительная система не так часто страдает при ВБЭ, однако, у взрослых пациентов с тяжелыми подтипами может развиваться почечная недостаточность и служить причиной преждевременного ухода из жизни. Стриктуры уретры и мочеточников развиваются в результате процесса рубцевания возникающих эрозий. Задержка мочи при стенозе мочеточников служит причиной гидронефроза. Ятрогенные факторы поражения мочевого пузыря и почек должны учитываться.

Необходимое обследование для раннего выявления поражения мочевыделительной системы включает периодические общие анализы мочи, определение показателей функции почек в биохимическом анализе крови, УЗИ органов малого таза, почек и мочеточников.

12.15. Половая система

Задержка физического и полового развития, позднее половое созревание характерно для всех тяжелых подтипов ВБЭ. Тяжесть заболевания не влияет на возможность половой жизни, с определенными предосторожностями это удается всем пациентам. При этом пузыри и эрозии во влагалище появляются редко, но при инверсном РДБЭ и синдроме Киндлер пузыри в промежности – частое явление. Стриктуры влагалища делают невозможными половые отношения, но они нами наблюдались только при синдроме Киндлер. Фертильность и либидо у больных не страдают, беременность протекает нормально, возможны самостоятельные роды без осложнений. Во время беременности и лактации может улучшаться состояние кожи.

12.16. Поражение верхних дыхательных путей и органов слуха

Поражение гортани и трахеи характерно для ПогрБЭ и ПБЭ с мышечной дистрофией. Клинические симптомы – слабость и охриплость голоса, свистящее шумное дыхание на вдохе. Они обусловлены образованием пузырей, отеком, утолщением и рубцеванием голосовых связок, формированием грануляций, стеноза верхних дыхательных путей. В раннем детском возрасте острое затруднение дыхания с полной обструкцией дыхательных путей обрывком эпидермиса или пузырьком может стать причиной внезапной смерти. Сужение преддверия гортани, отек слизистой оболочки, разрастания грануляций также ведут к смерти при отсутствии адекватной помощи.

Сужение наружного слухового прохода с нарушением слуха, наружный и средний отит вследствие инфицирования эрозий встречаются редко.

12.17. Поражение сердечно-сосудистой системы

Кардиомиопатия и хроническая сердечная недостаточность регистрируется в некоторых случаях тяжелого РДБЭ и ПогрБЭ. Их развитие связано с анемией, длительным бактериальным инфицированием эрозий, недостатком нутриентов. Заподозрить поражение сердечно-сосудистой системы можно при появлении таких симптомов, как слабость, утомляемость, одышка при незначительной нагрузке, головокружение, боли за грудиной, сердцебиение, отеки ног. Использование фонендоскопа, электрокардиографа и другой аппаратуры может быть затруднено из-за поражения кожи туловища и конечностей и ее легкой травмируемости. Рекомендуется закреплять электроды силиконовой лентой, при наклеивании непосредственно на кожу не сдвигать и иметь под рукой специальный силиконовый удалитель клея, при измерении артериального давления под манжетой располагать мягкую прокладку, при измерении насыщения крови кислородом палец защищать пищевой пленкой.

12.18. Антибактериальная терапия

Для системной антибактериальной терапии, назначаемой в случаях неэффективности местной в течение 2 недель, а также при наличии лихорадки, лимфаденопатии и плохого самочувствия, применяют антибиотики в соответствии с данными о чувствительности или широкого спектра – цефокситин, имипенем, тикарциллин-клавулонат в комбинации с метронидазолом или клиндамицином (против анаэробных бактерий). Рекомендуются низкодозированные антибактериальные препараты с противовоспалительным действием – доксициклин, триметоприм, макролиды.

12.19. Боль

Боль при ВБЭ может быть острой и хронической. Острой болью сопровождаются появление новых пузырей и эрозий на коже и слизистых оболочках, увеличение площади поражения, перевязки, купание, хирургические вмешательства, хронической – длительно заживающие и инфицированные раны, стриктуры пищевода, заболевания желудочно-кишечного тракта, зубов, остеопороз, злокачественные опухоли. В зависимости от типа и причины боли применяются разные методы обезболивания.

Наиболее часто боль связывается с кожными поражениями. Непредвиденные болевые ощущения связаны с появлением пузырей и их ростом. Своевременное опорожнение пузырей и наложение перевязочных средств быстро купируют боль. Инфицированные эрозии и язвы, вызывающие хроническую боль, требуют немедленного интенсивного антибактериального лечения. В стимуляции заживления длительно существующих ран большое значение имеет правильное питание. Фармакологические подходы к лечению кожной боли включают нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), опиоиды (трамадол, метадон, фентанил, буторфанол), каннабиоиды. Наиболее значимыми при ВБЭ побочными эффектами опиоидов являются запоры и зуд. При обширных поражениях боль схожа с нейропатической, поэтому помогают трициклические антидепрессанты, а у взрослых антиконвульсанты (прегабалин, габапентин). Из наружных обезболивающих средств можно использовать инъекции лидокаина (его рекомендуется разбавлять раствором натрия бикарбоната с целью снижения болезненности

введения), раневые покрытия с анилокаином и лидокаином.

Острая боль ослабляется, если применяются отвлекающие приемы (музыка, чтение, видеоигры, фильмы, молитвы, йога), гипноз, техники релаксации, дыхательные приемы и другие методы.

Хроническая боль помимо медикаментозного лечения устраняется использованием когнитивно-поведенческой терапии (КПТ).

Анксиолитики и нестероидные противовоспалительные средства назначают перед перевязками, купанием, невозможностью заснуть от боли и прочих ситуациях. Применяются нестероидные анальгетики – ацетаминофен (парацетамол) и ибупрофен, реже – противосудорожные средства с анальгезирующим и анксиолитическим действием (прегабалин, габапентин – противопоказаны в детском возрасте), анксиолитики (бензодиазепины – мидазолам, диазепам, лоразепам), опиоидные анальгетики (трамадол – противопоказан до 14 лет в инъекциях, в таблетках – до 1 года). Следует иметь в виду, что седативные свойства используемых препаратов суммируются, поэтому для снятия боли рекомендуется принимать только один препарат.

Боль при купании смягчается добавлением в воду поваренной соли (9 г на 1л), получается аналог физиологического (изотонического) раствора. Ванны с геркулесом (1 стакан размельченных в мелкую пудру хлопьев на ванну) также дают обезболивающий, противозудный и защитный эффект. Чтобы избежать боли, связанной с купанием, некоторые пациенты отказываются от приема ванн.

Помогают уменьшить болезненные ощущения сокращение

времени, когда раны не закрыты повязками, вовлечение пациентов в процедуру перевязок с самого раннего возраста (самостоятельный контроль боли), теплое помещение.

В послеоперационном периоде используются общие принципы лечения боли, более сильные обезболивающие средства, включая опиоиды, дозировка их индивидуальна, зависит от интенсивности боли и возраста. При невозможности внутривенного и энтерального введения опиоиды назначают интраназально и трансбуккально. Применяются также НПВС, ацетаминофен и др.

Боль в желудочно-кишечном тракте связана с появлением эрозий во рту, гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭРБ), стриктурами пищевода, запорами и перианальным поражением кожи. Суспензия сукральфата (4 раза в день) а также раствор бензидамина гидрохлорида (с 12 лет) помогают справиться с болью во рту.

Дисфагия и замедление прохождения пищи по пищеводу со стриктурами вызывают загрудинную боль. Острая боль устраняется пероральным приемом дексаметазона или будесонидом в небулайзере, хроническая – баллонной дилатацией. Боли, связанные с рефлюксом, облегчают антациды, блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов (ранитидин), домперидон (с 1 года), ингибиторы протонной помпы. Запоры вызывают боль в животе, при дефекации и после нее вследствие травмирования анальной и перианальной зон. Налаживание регулярного стула возможно путем диеты с включением большого количества жидкости и пищевых волокон. В качестве мягкого слабительного рекомендуется полиэтиленгликоль, наружно вазелин и

сукральфат.

Остеопения, остеопороз, деформации кистей и стоп вызывают костную боль, она устраняется или смягчается максимальной двигательной активностью, лечебной физкультурой, витамином D, препаратами кальция, бифосфонатами, хирургическим устранением деформаций.

Подходы к лечению боли у маленьких детей такие же, как у взрослых, но многие препараты имеют возрастные ограничения. Сахарный раствор (сукроза) облегчает небольшую или умеренную боль, назначение анальгетиков требует тщательного дозирования и мониторинга.

Боль, связанная со злокачественной опухолью, купируется средствами, обычно применяемыми в терминальной стадии. Опиоиды – главная группа препаратов. Принимая во внимание их серьезные побочные эффекты, рекомендуется чередование препаратов. Постоянное подкожное введение предпочтительно при необходимости парентеральной терапии.

12.20. Лечение злокачественных новообразований

Стандартным лечением связанного с буллезным эпидермолизом плоскоклеточного рака кожи (БЭ-ПКР) является широкое хирургическое иссечение с 2-сантиметровым отступом вокруг клинически определяемой опухоли. Если очевидна вовлеченность подлежащих сосудов, нервов или сухожилий, может потребоваться более радикальное хирургическое вмешательство (обычно ампутация). При вовлечении регионарных лимфатических узлов целесообразно провести комбинированное иссечение вместе с операцией удаления первичной опухоли. В случае поздней диагностики может потребоваться хирургическая ампутация конечности. Вопрос об ампутации также возникает, если размер или анатомическое расположение опухоли не позволяет осуществить ее иссечение или возникает местный рецидив. При развитии метастазов могут применяться химиотерапия и лучевая терапия.

Лечение базальноклеточного рака не отличается по методике от обычно проводимого.

Злокачественные опухоли, возникающие при БЭ, развиваются рано, часто бывают множественными и имеют плохой прогноз. Даже раннее обнаружение и хирургическое удаление не влияют на выживание и не предотвращают появление других первичных опухолей.

Лечение злокачественных опухолей кожи осуществляется онкологом, последующее наблюдение – онкологом и дерматологом.

12.21. Психосоциальные аспекты

Как дети, так и взрослые пациенты испытывают ограничения в социальной активности и смущение, связанное с состоянием кожи. Формируется негативное отношение к своему образу тела (body image), связанное с поражением именно кожи, то есть видимому себе и окружающим дефекту. Рано формируется понятие о себе, как особому, отличному от других человеку с особыми потребностями и ограничениями, что оказывает влияние на окружающих. Особенности трудности возникают в так называемые «переходные периоды»: начало обучения в школе, переход из одной школы в другую, из детской поликлиники во взрослую, начало пубертата, профессионального обучения, вхождение в профессиональную среду и др. Каждый раз это связано с необходимостью объяснения своего заболевания, ограничений, новыми отношениями, вниманием и сочувствием окружающих. А от контактирующих с больными лиц требуется понимание, поддержка и хотя бы минимальное представление о том, как они могут помочь. Для детей и взрослых очень важно ощущение самостоятельности, контроля над ситуацией, поддержка, а не сочувствие. Также необходима адаптация к таким необходимым в жизни действиям, как посещение магазина, ресторана и кафе, отеля, вождение машины и т.д.

Оптимально, когда между пациентом и медицинским персоналом устанавливаются партнерские, а не патерналистские отношения, ведь пациент хорошо информирован о своем заболевании, методах лечения, материалах для перевязок и хочет принимать активное участие в лечении и принятии решений,

даже если не достиг взрослого возраста.

Боль, испытываемая пациентом, порождает тревогу, волнение, психические срывы, что отражается на отношениях с окружающими, поэтому в психическом благополучии борьба с болью имеет первостепенное значение. Значимыми в низком качестве жизни факторами оказываются непредсказуемость клинических проявлений и их видимость, что мешает строить как ближайшие, так и долгосрочные планы, ограничения в профессиональной деятельности и проведении досуга, а также недостаточная осведомленность о болезни окружающих.

Помимо психологического бремени, которое несет пациент, болезнь неизбежно оказывает влияние на всю семью. В свою очередь от отношения к больному ребенку зависит климат в семье. Внутри семьи чаще формируются отношения единения, совместной повседневной заботы о больном, но нередко концентрация внимания на уходе за больным и удовлетворения всех его повседневных нужд влечет за собой пренебрежение к потребностям других членов семьи. Крепость семьи и гармоничные отношения в ней ставятся под сомнение, в таких семьях часты разводы, а лишённые семейной поддержки (в том числе и финансовой) одинокие матери несут двойную нагрузку. Помощь семейного психолога семье с больным ребенком помогает сохранить семью и облегчить психологическую нагрузку на родителей. Полезны контакты с другими семьями в аналогичных обстоятельствах. Однако, нередко случаи, когда семья не желает «выносить сор из избы», замыкается на своих проблемах. Родители испытывают немалый стресс от того, что им приходится причинять боль детям во время перевязок, купания,

ухода. Со стрессом такого рода также помогает справиться специалист-психолог.

Бороться со своей болезнью и оптимизировать свой социальный статус помогают психологическая и физическая независимость, социальная активность, самореализация, профессиональная занятость, хотя для пациента с ВБЭ непросто найти свое место в жизни и обществе.

Также непросто найти знакомого с проблемами ВБЭ психолога. В связи с редкостью заболевания немногие специалисты готовы работать в этой сфере. Посильную психологическую помощь оказывают публикации в социальных сетях и на форумах.

Литература

1. Буллезный эпидермолиз. Под ред. Дж.-Д.Файна и Х.Хинтнера. – М.:Практика, 2014. – 358 с.
2. Буллезный эпидермолиз. Под ред. Мурашкина Н.Н. и Намазовой-Барановой Л.С. – М.:ПедиатрЪ, 2019. – 444 с.
3. Бобко С.И., Альбанова В.И. Проблемы физического развития больных буллезным эпидермолизом. Российский журнал кожных и венерических болезней 2011.-№5.-С.42.
4. Карамова А.Э., Альбанова В.И., Мончаковская Е.С.. Принципы ведения больных врожденным буллезным эпидермолизом. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(4):24–30.
5. Chan JM, Weisman A, King A, Maksomski S, Shotwell C, Bailie C, et al. Occupational therapy for epidermolysis bullosa: clinical practice guidelines. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Jun 7;14(1):129. doi: 10.1186/s13023-019-1059-8.
6. Danial C, Adeduntan R, Gorell ES, Lucky AW, Paller AS, Bruckner AL, et al. Evaluation of Treatments for Pruritus in Epidermolysis Bullosa. *Pediatr Dermatol.* 2015 Sep-Oct;32(5):628-34. doi: 10.1111/pde.12486.
7. Goldschneider KR, Good J, Harrop E, Lioffi C, Lynch-Jordan A, Martinez AE, et al. Dys-trophic Epidermolysis Bullosa Research Association International (DEBRA International). Pain care for patients with epidermolysis bullosa: best care practice guidelines. *BMC Med.* 2014 Oct 9;12:178. doi: 10.1186/s12916-014-0178-2.
8. Kearney S, Donohoe A, McAuliffe E. Living with epidermolysis bullosa: Daily challenges and health-care needs. *Health Expect.* 2020 Apr;23(2):368-376. doi: 10.1111/hex.13006.
9. Khan MT, O'Sullivan M, Faitli B, Mellerio JE, Fawkes R, Wood M, et al. Foot care in epi-dermolysis bullosa: evidence-based guideline. *Br J Dermatol.* 2020 Mar;182(3):593-604. doi: 10.1111/bjd.18381.
10. King A, Hanley H, Popenhagen M, Perez F, Thompson K, Purvis D, et al. Supporting sexu-ality for people living with epidermolysis bullosa: clinical practice guidelines. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Jan 6;16(1):9. doi: 10.1186/s13023-020-01640-0.
11. Krämer S, Lucas J, Gamboa F, Peñarrocha Diago M, Peñarrocha Oltra D, Guzmán-Letelier M, et al. Clinical practice guidelines: Oral health care for children and adults living with ep-idermolysis bullosa. *Spec Care Dentist.* 2020 Nov;40 Suppl 1(Suppl 1):3-81. doi: 10.1111/scd.12511.
12. Martin K, Geuens S, Asche JK, Bodan R, Browne F, Downe A, et al. Psychosocial recom-mendations for the care of children and adults with epidermolysis bullosa and their family: evidence based guidelines. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Jun 11;14(1):133. doi: 10.1186/s13023-019-1086-5.
13. Mauritz P, Jonkman MF, Visser SS, Finkenauer C, Duipmans JC, Hagedoorn M. Impact of Painful Wound Care in Epidermolysis Bullosa During Childhood:

An Interview Study with Adult Patients and Parents. *Acta Derm Venereol.* 2019 Jul 1;99(9):783-788. doi: 10.2340/00015555-3179.

14. Murrell DF, Lucky AW, Salas-Alanis JC, Woodley DT, Palisson F, Natsuga K, et al. Multi-disciplinary care of epidermolysis bullosa during the COVID-19 pandemic-Consensus: Recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Oct;83(4):1222-1224. doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.1023.

15. Vozdvizhensky S.I., Albanova V.I. Surgical treatment of contracture and syndactyly of children with epidermolysis bullosa. *Brit. J. of Plastic Surg.*, 1993, v.46, p.314-316.

ГЛАВА 13.
БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ
У ЖЕНЩИН С БУЛЛЁЗНЫМ
ЭПИДЕРМОЛИЗОМ

13. БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ У ЖЕНЩИН С БУЛЛЕЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ

Нормальная беременность и благополучные роды при ВБЭ вполне возможны, и часто дети становятся смыслом жизни для пациентов. Многое зависит от подтипа заболевания, степени хрупкости кожи и умения женщины настоять на должном обращении с ней, ведь ведущий ее беременность акушер-гинеколог и персонал роддома не знакомы с заболеванием, а больная женщина знает лучше всех, насколько хрупка ее кожа и слизистые оболочки. А еще такими знаниями обладает и знающий ее дерматолог. Если не проводить пренатальную диагностику, по течению беременности трудно определить, болен ли плод. Только в последние недели беременности при УЗИ можно уловить «признак снежных хлопьев» (snowflakes sign) – ультразвуковой маркер отслойки эпидермиса.

13.1. Подготовка к беременности

Важно установить заранее генетический дефект, особенно для проведения пренатальной диагностики. Железодефицитная анемия - самая частая проблема во время беременности при тяжелых подтипах ВБЭ. Необходимо определение гемоглобина, уровня железа и ферритина в крови до беременности для назначения корректирующего лечения. За 3-6 мес. до беременности назначают препараты йода и фолиевой кислоты. Забота о состоянии десен и зубов – также важный аспект прегравидарной подготовки.

13.2. Течение беременности

Обычно во время беременности у страдающих ВБЭ наблюдается улучшение состояния кожи, и лишь в редких случаях бывает незначительное ухудшение, что может быть связано с анемией, хроническим инфицированием кожных ран и истощением. Ношение свободной одежды из натуральных волокон, таких как хлопок или лен, предпочтительнее, поскольку многим женщинам бывает жарко, особенно в последние месяцы. Стремительное растяжение кожи живота в последние недели может быть проблемой, смягчаемой использованием мягких легких увлажняющих кремов. Увеличение веса может способствовать образованию пузырей во время беременности, так как способствует трению и сдвиганию кожи. Нанесение детской присыпки, особенно в потеющих участках, снижает трение. Уменьшение риска повреждения кожи в местах трения

может достигаться тонкими пористыми покрытиями. Грудь становится больше и тяжелее, некоторая болезненность может возникнуть под молочными железами. Помогает ношение бюстгалтера с широкими лямками или спортивного топики.

Запоры – нередкое явление у больных с ВБЭ, они становятся большой проблемой при беременности, нередко осложняются геморроем. Вода, соки, пищевые волокна в питании имеют важное значение, возможен прием лактулозы, слабительные средства нежелательны. Возникающее в отдельных случаях геморроидальное кровотечение усугубляет анемию.

Утренняя тошнота в первые 3 месяца беременности ухудшает состояние пищевода. Помогают леденцы с имбирем, техники релаксации.

У пациенток с рефлюксной болезнью (ГЭРБ) усиливается такой симптом, как изжога. Сон в возвышенном положении верхней части тела, диета с исключением кофе, жирной пищи, цитрусовых, соков, антацидов, воздержание от еды за 3-4 часа до сна бывает полезны.

Анализ крови и мочи во время беременности проводятся регулярно. Увеличение объема циркулирующей крови в этот период облегчает процедуру забора крови даже при плохих венах. Для дезинфекции места взятия крови используется спрей или раствор без спирта путем промокания без трения. После взятия крови из вены используется силиконовый пластырь или неплотно накладываемая самофиксирующаяся повязка поверх гемостатической губки. В анализе мочи находят эритроциты, что связано с повреждением слизистой оболочки уретры или промежности.

Измерение артериального давления должно проводиться с мягкой прокладкой между манжетой от тонометра и кожей.

Ультразвуковое исследование с большим количеством геля и медленным продвижением по коже датчика без значительного давления на кожу безопасно.

С большой осторожностью проводят кардиотокографию плода.

Пальпацию живота лучше проводить с применением детской присыпки или крахмала во избежание повреждения кожи.

Вагинальные исследования выполняются аккуратно в хорошо смазанных перчатках, их количество сокращается до минимума, особенно осторожного обращения требует кожа складок и конечностей.

Уход за ранами не отличается от повседневного, недопустимо их инфицирование.

Деформации кистей, ограничение двигательной активности могут стать препятствием к уходу за малышом, поэтому еще во время беременности нужно заручиться помощью близких или няни.

13.3. Родоразрешение

Вместе с акушером необходимо заранее обсудить вопрос о родоразрешении. Некоторые пациенты предпочитают, чтобы перевязки делались привычными лицами, их доступ в родильный дом также надо обсудить. Нужно приготовить необходимые перевязочные материалы, чтобы взять их с собой в роддом.

Нередко больные женщины предпочитают родоразрешение путем кесарева сечения, и акушеры их в этом поддерживают, опасаясь осложнений. Исследования показали, что состояние кожи у больных детей в таких случаях хуже, чем у родившихся естественным путем. В связи с этим естественное родоразрешение предпочтительнее, хотя желание женщины должно быть учтено. Исключение составляют случаи вагинального стеноза, например, при БЭ Киндлер, а также обширные эрозии в области промежности и на внутренних поверхностях бедер, остальные показания не отличаются от общепринятых. Что касается состояния кожи и здоровья самой женщины, то и здесь нет преимуществ кесарева сечения.

Пальпация, вагинальное исследование, мониторинг состояния плода должны проводиться с осторожностью, применение адгезивных материалов недопустимо. Медицинская кушетка при родах может быть довольно жесткой, и чтобы не травмировать кожу спины, лучше положить под нее мягкую ткань или одеяло. Помогая роженице подвинуться, нельзя сдвигать кожу, перемещение желательнее на простыне или одеяле (лучше предоставить возможность передвижения самой роженице) недопустимы массаж и потирание спины. Тем не менее, длительные роды и неподвижное положение при тяжелых формах могут вызвать образование эрозий

на спине, крестце и ягодицах. При необходимости катетер смазывают вазелином. Катетер, капельница и любые датчики фиксируются к коже только силиконовым пластырем. Давление на кожу и фиксация ног при потугах возможны через мягкую ткань и/или в напудренных перчатках, ограничиваются вагинальные ручные манипуляции. Эпизиотомия возможна, швы накладывают подкожные, заживление происходит без осложнений и в обычные сроки. Предпочтение отдается аэрозольным антисептикам, раствору дают высохнуть, от вытирания и трения воздерживаются.

При высокой вероятности рождения больного ребенка избегают применения вакуум-экстракции и щипцов, так как описаны отслойка эпидермиса целиком с лица, волосистой части головы и других частей тела.

При необходимости интубации предпочтение отдается назальной, поскольку эпителий дыхательных путей более устойчив к травмированию, чем в полости рта.

Все лекарственные средства для анестезии переносятся хорошо, но при определении дозы учитывается гипоальбуминемия. Для инъекций выбирают участок неповрежденной кожи, при возможности внутримышечному введению отдают предпочтение перед подкожным.

Родоразрешение путем кесарева сечения требует также большой аккуратности. Обычно кесарево сечение планируется заранее, персонал информируется о всех необходимых предосторожностях. Если во время родов какие-либо материалы или датчики наносились непосредственно на кожу, лучше не пытаться их снять, можно оставить их на коже до самостоятельного открепления или попросить пациентку удалить их с кожи самой.

13.4. Послеродовый период

Грудное вскармливание не противопоказано, однако не все женщины могут осуществлять его из-за крайней ранимости кожи молочных желез. В кормлении ребенка грудью помогают силиконовые накладки на соски, правильное положение ребенка у груди, ношение специального бюстгалтера для кормления, не стягивающего и не трущего кожу. Во время сосания у больного ребенка могут образовываться пузыри во рту из-за отрицательного давления, в таком случае переходят на кормление сцеженным молоком.

Заживление после кесарева сечения, эпизиотомии и разрывов промежности происходит без осложнений.

Литература

1. Shah N, Kumaraswami S, Mushi JE. Management of epidermolysis bullosa simplex in pregnancy: A case report. *Case Rep Womens Health*. 2019 Sep 5;24:e00140. doi: 10.1016/j.crwh.2019.e00140.
2. Intong LRA, Choi SD, Shipman A, Kho YC, Hwang SJE, Rhodes LM, et al. Retrospective evidence on outcomes and experiences of pregnancy and childbirth in epidermolysis bullosa in Australia and New Zealand. *Int J Womens Dermatol*. 2017 Feb 16;3(1 Suppl):S1-S5. doi: 10.1016/j.ijwd.2017.02.002.
3. Hanafusa T, Tamai K, Umegaki N, Yamaguchi Y, Fukuda S, Nishikawa Y, Yae-gashi N, Okuyama R, McGrath JA, Katayama I. The course of pregnancy and childbirth in three mothers with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol*. 2012 Jan;37(1):10-4. doi: 10.1111/j.1365-2230.2011.04179.x.

ГЛАВА 14.
СИТУАЦИИ, ТРЕБУЮЩИЕ
НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ

14. СИТУАЦИИ, ТРЕБУЮЩИЕ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ

Жизнеугрожающие осложнения заболевания и требующие неотложной помощи и/или госпитализации критические состояния встречаются почти исключительно при тяжелых подтипах ВБЭ – тяжелом пограничном, рецессивном дистрофическом, тяжелом генерализованном простом БЭ. Первым, кто должен дать совет в таких случаях, окажется дерматолог, терапевт или педиатр, наблюдающие пациента.

Врач скорой помощи вряд ли знаком с таким редким заболеванием, как ВБЭ и не осведомлен об особенностях работы с пациентами и связанных с заболеванием проблемами. В связи с этим первую информацию о ВБЭ он получит от пациента или его близких. В ограниченное несколькими минутами время сложно выделить самые важные сведения, да и стресс, связанный с ситуацией, мешает четко их изложить. Зарубежными специалистами рекомендуется создание Карты срочной помощи (Emergency card) для каждого пациента. В карте содержатся следующие сведения: ФИО, дата рождения, выделены «Внимание! Моя кожа исключительно хрупкая», приведены основные сведения о заболевании, процедурах, которые следует избегать, рекомендации по уходу, контакты лечащего врача-дерматолога и наблюдающих специалистов, ближайшего центра по БЭ. Подобные сведения желательно всегда держать под рукой, хотя бы в напечатанном виде. Примерный текст приводится в Приложении 3.

Ситуации, требующие неотложной помощи:

- пузыри во рту, мешающие приему пищи;
- отказ от еды из-за эрозий во рту или сужения пищевода;
- задержка мочеиспускания;
- эрозии роговицы и конъюнктивы.

Жизнеугрожающие ситуации:

- период новорожденности
- обструкция дыхательных путей;
- сепсис.

При тяжелых подтипах ВБЭ, когда такие ситуации возможны, пациент и ухаживающие за ним лица должны быть о них осведомлены.

Пузыри во рту, мешающие приему пищи, видны и могут занимать всю ротовую полость так, что ребенок не может ничего есть и говорить. Пузыри требуют прокола, он делается скарификатором, инъекционной или швейной иглой. Если ухаживающие лица не решаются проколоть пузырь, требуется госпитализации для оказания срочной помощи.

Отказ от еды из-за эрозий во рту можно заподозрить, если ребенок продолжительно плачет, выделяет много слюны (сиалорея), жалуется на боль. До госпитализации необходимо дать обезболивающие средства (парацетамол в растворе 15 мг/кг

до 4 раз в день, трамадол в каплях 1 мг/кг каждые 6 часов.

При сужении пищевода вплоть до обструкции

пациент не может не только есть, но и пить, глотание резко болезненное, сильно течет слюна, наблюдается регургитация (при попытке проглотить пищу она возвращается назад). Помочь может перорально бетаметазон 0,1-0,2 мг/кг/сут или соответствующая доза преднизолона 2-3 дня. При полной невозможности проглотить лекарство, оно вводится внутривенно. Обезболивающие средства обязательны (см. выше). Если за 2-3 дня глотание не восстановится, необходима госпитализация.

Задержка мочеиспускания может быть связана с сужением мочеточника или мочеиспускательного канала (стриктура уретры) при заживлении, а также с облитерацией меатуса (наружного отверстия уретры) у мужчин и рубцовым сращением половых губ у женщин. При задержке невозможно помочиться, живот раздувается, пациент испытывает дискомфорт и боль. Ситуации полной задержки предшествуют затруднения мочеиспускания. У детей подгузник остается сухим длительное время. Требуется немедленная госпитализация.

Эрозии роговицы и конъюнктивы сопровождаются резкой болезненностью, невозможностью открыть глаза, светобоязнью, слезотечением, покраснением. Пациента помещают в постель в затемненной комнате, дают обезболивающие средства (см. выше), капли типа искусственной слезы, гели или мази с антибиотиками размещают во внутренний угол глаза 4-5 раз в день, не пытаюсь

разомкнуть веки во избежание травмирования кожи. Маленьким детям завязывают глаза, чтобы не терли их руками. Желательна госпитализация в офтальмологическую клинику.

Период новорожденности

Большинство больных с тяжелыми подтипами ВБЭ рождается без пузырей и эрозий, хрупкость их кожи выявляется после рождения при неосторожном обращении с ними. Но есть отдельные пациенты, чей эпидермис начинает отслаиваться уже во внутриутробном периоде или при прохождении через родовые пути. Такие новорожденные как будто лишены части кожи на ручках и ножках иногда только на стопах и кистях, иногда до колена. С первых же дней жизни они нуждаются в интенсивной терапии, главная цель которой - выживание. Болевой синдром – главное проявление заболевания, дети непрерывно кричат, беспокойно двигаются, не могут заснуть, их трудно успокоить. При образовании пузырей и эрозий на слизистой оболочке полости рта малыши отказываются есть. Новорожденный нуждается в первую очередь в болеутоляющих средствах. Постоянно применяют парацетамол, кодеин, интраназально фентанил, дипиридамо. Перевязки особенно болезненны, перед перевязкой назначают мидазолам, кетамин, морфин, в РФ их проводят под наркозом. Некротические изменения и гиперкератоз некоторых участков кожи требуют хирургической обработки. Пузыри опорожняют, каждый пальчик отделяют от соседнего прокладкой во избежание сращения при заживлении. Время перевязки по возможности сокращают до 30 минут, а

сами повязки можно не менять несколько дней в соответствии с инструкцией.

Нормализация сна достигается не только болеутоляющими средствами, но также созданием благоприятной для сна обстановки (уменьшением шума и света).

При тяжелых формах ВБЭ легко образуются пролежни, поэтому положение ребенка надо менять каждые 4 часа.

Важная задача – наладить питание, поскольку некоторые новорожденные не могут сосать или координировать сосание и глотание. В таких случаях применяют назогастральный зонд, следят за количеством употребляемой смеси или грудного молока, голову держат в приподнятом положении, чтобы не допустить аспирации. Нарушение глотания определяют по опорожнению полости рта.

При недостаточном питании может понизиться уровень глюкозы в крови, что влечет за собой энергетическую недостаточность и отражается на здоровье малыша. С пузырьной жидкостью, рвотой, диареей ребенок теряет электролиты и жидкость. Важно следить за балансом употребляемой и теряемой жидкости, уровнем глюкозы и электролитов в крови, восполнять потери.

Высок риск инфицирования эрозий, поэтому применяют стерильные материалы, асептическую технику проведения процедур и катетеризации, наблюдают за признаками возможного инфицирования.

Если нет особых показаний, например, недоношенности, не следует помещать ребенка в условия искусственного подогрева: это увеличивает риск образования пузырей.

Мама больного ребенка оказывается в сложной ситуации – помимо стресса она не умеет правильно обращаться с ребенком, делать перевязки, ограждать его кожу от малейшего травмирования. Рекомендуется вовлекать ее и других лиц, помогающих ухаживать за ребенком после выписки, в перевязки и другие манипуляции. Они должны научиться обращению с ребенком, чтобы не оказаться беспомощными дома.

Обструкция дыхательных путей внезапно возникшим пузырьем, обрывком пузыря или сужением при заживлении наблюдается почти исключительно при тяжелом пограничном БЭ, но может случиться при БЭ с атрезией пилоруса, ЛОК-синдроме (ларинго-ониохо-кожный), ПБЭ с мышечной дистрофией и тяжелом ПБЭ. Клинически проявляется хрипlostью голоса, инспираторным стридором, укороченным дыханием, возбуждением, побледнением или потемнением кожи. Следует попробовать облегчить прохождение воздуха нагнув голову с подъемом подбородка, подключить кислород, при неуспехе сделать трахеостомию. Ситуация требует немедленных действий.

Сепсис характеризуется ухудшением самочувствия, изменением поведения вплоть до спутанности сознания, быстрым поверхностным дыханием, бледностью и пятнами на коже, снижением артериального давления, тахи- или брадикардией, снижением сатурации кислорода. Температура может изменяться или оставаться нормальной. Как правило, причиной сепсиса оказываются распространенные инфицированные высыпания (эрозии и язвы, покрытые корками) и катетеры (внутривенные

или мочевые).

Ситуация требует немедленной госпитализации, при возможности до нее подключают кислород.

Литература

1. А. Э. Карамова, В. И. Альбанова, Е. С. Мончаковская. Принципы ведения больных врожденным буллезным эпидермолизом. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(4):24–30.
2. Boesen ML, Bygum A, Hertz JM, Zachariassen G. Newborn with severe epidermolysis bullosa: to treat or not to treat? *BMJ Case Rep.* 2016 Apr 26;2016:bcr2016214727. doi: 10.1136/bcr-2016-214727.
3. Chan JM, Weisman A, King A, Maksomski S, Shotwell C, Bailie C, Weaver H, Bodan R, Guerrero E, Zmazek M, Khuu P. Occupational therapy for epidermolysis bullosa: clinical practice guidelines. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Jun 7;14(1):129. doi: 10.1186/s13023-019-1059-8.
4. Mellerio JE, El Hachem M, Bellon N, Zambruno G, Buckova H, Autrata R, Salavastru C, Caldaro T, Greco C, Has C, Bodemer C. Emergency management in epidermolysis bullosa: consensus clinical recommendations from the European reference network for rare skin diseases. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Jun 6;15(1):142. doi: 10.1186/s13023-020-01403-x.
5. Secco IL, Costa T, Moraes ELL, Freire MHS, Danski MTR, Oliveira DAS. Nursing care of a newborn with epidermolysis bullosa: a case report. *Rev Esc Enferm USP.* 2019 Dec 2; 53:e03501, doi 10.1590/S1980-220X2018023603501.

**ГЛАВА 15.
НАБЛЮДЕНИЕ
И ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ**

15. НАБЛЮДЕНИЕ И ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ

Поскольку ВБЭ включает наряду с очень тяжелыми подтипами и менее тяжелые, подход к наблюдению и периодическому обследованию пациентов, также как и спектр рекомендуемого обследования, должны быть разными. Для каждого подтипа необходимы разная частота визитов к дерматологу или визитов дерматолога на дом, разная частота лабораторного и инструментального обследования. Отличается также необходимость в консультации и лечении у других специалистов, имеющих опыт терапии ВБЭ. До настоящего времени в международном сообществе не достигнуто согласия и не выработан единый подход к наблюдению. Каждой семье с больным ребенком нужны сведения о правовой и финансовой поддержке государства. За рубежом существует патронажная служба, специалисты которой подготовлены для ухода и наблюдения за пациентами с ВБЭ. В РФ ВБЭ даже не входит в курс переподготовки специалистов-дерматологов, не говоря уже о медицинских работниках среднего звена и социальной патронажной службе. В результате дерматолог, оказавшийся в ситуации, когда надо оказывать помощь ребенку или взрослому с БЭ, не в состоянии оказать такую помощь и даже не знает, куда можно обратиться за консультацией.

Литература

1. Kearney S, Donohoe A, McAuliffe E. Living with epidermolysis bullosa: Daily challenges and health-care needs. *Health Expect.* 2020 Apr;23(2):368-376. doi: 10.1111/hex.13006.
2. Reimer A, Bruckner-Tuderman L, Ott H. Mapping health care of rare diseases: the example of epidermolysis bullosa in Germany. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Nov 8;13(1):197. doi: 10.1186/s13023-018-0944-x.

ГЛАВА 16.

РЕАБИЛИТАЦИЯ

16. РЕАБИЛИТАЦИЯ

При наличии у пациентов с ВБЭ признаков депрессии необходимо проводить психореабилитационное лечение совместно с психиатрами и психотерапевтами. Семьям пациентов также рекомендована поддерживающая психотерапия.

В случае наличия у пациентов псевдосиндактилий и контрактур суставов, а также в послеоперационном периоде рекомендуется проведение занятий лечебной физкультурой, применение ортезов и компрессионных перчаток для сохранения подвижности суставов пальцев кистей и стоп.

Литература

1. Ahmad RC, Bruckner AL. A survey of epidermolysis bullosa care in the United States and Canada. *Pediatr Dermatol.* 2014 Mar-Apr;31(2):169-75. doi: 10.1111/pde.12258.
2. Reimer A, Bruckner-Tuderman L, Ott H. Mapping health care of rare diseases: the example of epidermolysis bullosa in Germany. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Nov 8;13(1):197. doi: 10.1186/s13023-018-0944-x.

ГЛАВА 17.
ПРОФИЛАКТИКА

17. ПРОФИЛАКТИКА

Профилактические мероприятия можно разделить на:

1. пренатальную диагностику, медико-генетическое консультирование;
2. предотвращение утяжеления кожных проявлений заболевания путем своевременного опорожнения пузырей, применения раневых покрытий и рациональной одежды;
3. предотвращение стеноза глотки и пищевода с помощью диеты;
4. предотвращения множественного кариеса – уход за полостью рта, регулярная чистка зубов;
5. своевременно обнаружение злокачественных опухолей кожи (ПКР и БКР) – регулярный осмотр всего кожного покрова
6. снижение возможности развития псевдосиндактилии – соблюдение правил бинтования стоп и кистей.

Вторичная профилактика:

1. после хирургической коррекции деформаций кистей и стоп – наблюдение, физические упражнения, ношение лонгеты или ортеза;
2. после устранения стриктур пищевода – диета, наблюдение, рентгенологическое исследование;
3. после удаления злокачественных опухолей – регулярный осмотр всей кожи, биопсия подозрительных участков.

У пациента с ВБЭ профилактические меры в отношении появления пузырей на коже и слизистых оболочках включают ограничение возможности травмирования (одежда, диета, особенности ухода, атрауматичные повязки, наружные средства, уход за полостью рта).

Для профилактики развития осложнений необходимо диспансерное наблюдение с периодическим контролем лабораторных показателей для выявления и контроля анемии, полным осмотром пациентов с целью раннего выявления злокачественных опухолей кожи, своевременным лечением зубов.

Пациенты с тяжелым РДБЭ имеют самый высокий риск развития БЭ-ПКР и должны подвергаться полному осмотру каждые 3-6 месяцев начиная с 10 лет. Для других групп (ДДБЭ, среднетяжелый РДБЭ, инверсный РДБЭ, прurigинозный РДБЭ, тяжелый ПогрБЭ и БЭ Киндлер) риск появления злокачественных опухолей не так высок, и опухоли не возникают так рано. Клинический осмотр в этих группах должен начинаться с 20 лет и проводиться каждые 6-12 месяцев, но если диагностируется рак, далее следует проводить полный осмотр каждые 3 месяца. Очень важно полностью осмотреть всю кожу и обратить внимание на увеличение регионарных лимфоузлов, прощупывание которых может быть затруднено из-за рубцов в области складок. При затруднениях можно прибегнуть к УЗИ.

На приеме у тяжелых пациентов редко удается провести осмотр всей поверхности кожи, так как большая часть ее закрыта повязками и в кабинете нет условий и времени для их снятия, поэтому важно прислушиваться к впечатлениям самого

пациента, а также лиц, осуществляющих за ним повседневный уход и проводящих перевязки. Но для того, чтобы больные и члены их семей были бдительны в отношении возникновения злокачественных опухолей, они должны быть осведомлены о риске БЭ-ПКР, клинических особенностях и симптомах, которые могут указывать на злокачественность. В случаях подозрения необходимо незамедлительно связаться с дерматологом. При подозрении на плоскоклеточный рак кожи рекомендуется проведение биопсии кожи. В связи с тем, что у большинства больных РДБЭ развивается первично-множественный плоскоклеточный рак кожи, необходимо наблюдение за больными РДБЭ и после удаления новообразования.

Помимо всей кожи обязательно исследуются доступные для осмотра слизистые оболочки, особенно полости рта. Для осмотра слизистой оболочки полости рта у пациентов из группы риска рекомендуется консультация стоматолога каждые 6 мес. Любые участки хронического изъязвления или лейкоплакия должны быть биопсированы.

Литература

1. Карамова А.Э., Чикин В.В., Альбанова В.И., Смольяникова В.А., Нефедова М.А., Мончаковская Е.С. Плоскоклеточный рак кожи, развившийся у больной рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом. // Вестн. дерматол. 2016; (3): 83—89.
2. Chan JM, Weisman A, King A, Maksomski S, Shotwell C, Bailie C, et al. Occupational therapy for epidermolysis bullosa: clinical practice guidelines. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Jun 7;14(1):129. doi: 10.1186/s13023-019-1059-8.
3. Martin K, Geuens S, Asche JK, Bodan R, Browne F, Downe A, et al. Psychosocial recommendations for the care of children and adults with epidermolysis bullosa and their family: evidence based guidelines. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Jun 11;14(1):133. doi: 10.1186/s13023-019-1086-5.
4. Goldschneider KR, Good J, Harrop E, Lioffi C, Lynch-Jordan A, Martinez AE, et al. Dys-trophic Epidermolysis Bullosa Research Association International (DEBRA International). Pain care for patients with epidermolysis bullosa: best care practice guidelines. *BMC Med.* 2014 Oct 9;12:178. doi: 10.1186/s12916-014-0178-2.
5. Mellerio J.E., Robertson S.J., Bernardis C. et al. Management of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with epidermolysis bullosa: best clinical practice guidelines. *Br J Dermatol* 2016; 174: 55–67.

ГЛАВА 18.
ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ ПРИВИВКИ

18. ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ ПРИВИВКИ

При ВБЭ нет противопоказаний к проведению вакцинации. Нужно иметь в виду, что любая инфекция протекает более тяжело, особенно инфекции, сопровождающиеся кожными высыпаниями и зудом (ветряная оспа, корь, краснуха, скарлатина, вирусные экзантемы). В связи с частыми эпизодами недомогания, хроническим инфицированием кожи, периодическим увеличением площади поражения, выраженной анемией, сопровождающимися тяжелые подтипы заболевания, график профилактических прививок составляется индивидуально. В случаях появления больного заразным заболеванием в семье или в близком контакте проводится экстренная вакцинопрофилактика. Если прививки по какой-то причине противопоказаны или не были сделаны, важно обратить внимание на вакцинопрофилактику всех контактирующих с больным ВБЭ лиц, в том числе посещающих его медработников и работников социальных служб. Сезонная профилактика гриппа должна проводиться не только больному, но и всем членам семьи.

Литература

1. Буллезный эпидермолиз. / под ред. Дж.-Д. Файна и Х. Хинтнера. М : Практика, 2014. - 357 с.
2. Буллезный эпидермолиз: руководство для врачей. /под ред. Мурашкина Н.Н., Намазо-вой-Барановой Л.С. – М.:ПедиатрЪ, 2019. – 444 с.
3. Martin K, Geuens S, Asche JK, Bodan R, Browne F, Downe A, et al. Psychosocial recommendations for the care of children and adults with epidermolysis bullosa and their family: evidence based guidelines. Orphanet J Rare Dis. 2019 Jun 11;14(1):133. doi: 10.1186/s13023-019-1086-5.
4. Fine J.-D., Hintner H. Life with Epidermolysis Bullosa (EB): Etiology, Diagnosis, Multidis-ciplinary Care and Therapy. Springer-Verlag/Wein; 2009: 210–226.

ГЛАВА 19.

ПРОГНОЗ

19. ПРОГНОЗ

Снижения продолжительности жизни пациентов при простом и доминантном дистрофическом ВБЭ не отмечается, хотя летальные исходы возможны при развитии осложнений. Большая часть смертей в раннем возрасте вызвана сепсисом. Длительные госпитализации, потери крови и плазмы с пузырьной жидкостью, неполноценное питание, отставание в развитии приводят ко вторичной иммуносупрессии и высокой подверженности инфекциям. Сепсис, неспособность расти и развиваться, пневмония, дегидратация, анемия и дыхательная недостаточность существенно повышают риск летального исхода в первые месяцы и годы жизни у больных тяжелым ПогрБЭ. Прогноз лучше у тех детей, которые изначально хорошо прибавляют в весе. Поддержание оптимального питания и достижение веса и роста, соответствующих возрастной норме в младенческом и раннем детском возрасте позволяют контролировать инфицирование, обеспечить хорошее ранозаживление и самочувствие, что в целом позволяет выжить ребенку. В юношеском и зрелом возрасте у больных РДБЭ и ПогрБЭ на местах длительно незаживающих ран и рубцах развивается плоскоклеточный рак кожи с агрессивным течением и быстрым метастазированием.

Литература

1. Каримова А.Э., Чикин В.В., Альбанова В.И., Смольяникова В.А., Нефедова М.А., Мончаковская Е.С. Плоскоклеточный рак кожи, развившийся у больной рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом. // Вестн. дерматол. 2016; (3): 83—89.
2. Fine J.D. Premature death in epidermolysis bullosa. In: Fine J.D., Hintner H., editors. *Life with epidermolysis bullosa: etiology, diagnosis, multidisciplinary care and therapy*. 1st ed. Wien: Springer-Verlag; 2009. p. 197–203.
3. Tonicic RJ, Petkovic M, Susic SM, Ceovic R, Argenziano G. Use of dermatoscopy in the detection of squamous cell carcinoma in a patient with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Dermatol Pract Concept*. 2018 Jul 31;8(3):227-230. doi: 10.5826/dpc.0803a15.
4. Mellerio J.E., Robertson S.J., Bernardis C. et al. Management of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with epidermolysis bullosa: best clinical practice guidelines. *Br J Dermatol* 2016; 174: 55–67.

ГЛАВА 20.
ОСОБЕННОСТИ, О КОТОРЫХ
НУЖНО ЗНАТЬ МЕДИЦИНСКИМ
РАБОТНИКАМ, БОЛЬНЫМ
И УХАЖИВАЮЩИМ ЗА БОЛЬНЫМИ
ЛИЦАМ

20. ОСОБЕННОСТИ, О КОТОРЫХ НУЖНО ЗНАТЬ МЕДИЦИНСКИМ РАБОТНИКАМ, БОЛЬНЫМ И УХАЖИВАЮЩИМ ЗА БОЛЬНЫМИ ЛИЦАМИ

20.1. Инъекции

При обширном поражении кожи для инъекции выбирают участок, на котором нет высыпаний. Обработка кожи проводится антисептиками, не содержащими спирт, промокательными движениями смоченного ими ватного тампона или диска. Недопустимо даже легкое трение! Кожу не следует собирать в складку, нельзя применять технику «шлепка». Иглу при подкожной инъекции вводят глубоко в кожу, раствор вводят медленно, чтобы не вызвать отслойку эпидермиса. Нельзя применять адгезивные материалы (пластыри, наклейки) на место инъекции, можно наложить гемостатическую губку и поверх нее самофиксирующийся бинт, при этом повязка не должна быть тугой.

20.2. Взятие крови

Обработка кожи проводится антисептиками, не содержащими спирт, промокательными движениями смоченного ими ватного тампона или диска. Захват руки пациента для получения крови из локтевой вены возможен с помощью мягкой прокладки

под рукой в перчатке, жгут не используется. На место забора крови можно наложить гемостатическую губку и поверх нее самофиксирующийся бинт, при этом повязка не должна быть тугой.

У маленьких пациентов возможен забор крови из областей пятки, мочки уха и вены на волосистой части головы. Исключается давление пальцами для получения капли крови после использования скарификатора.

20.3. Получение биоптата

Важным условием проведения биопсии кожи (пункционной или инцизионной) является наличие одноразовых острых инструментов, избегание сдвигания кожи и ее трения, что может привести к отслойке эпидермиса. Обработку кожи перед взятием материала проводят промокательным движением мягкого тампона с антисептиком или орошением спреем (не содержащими спирт!), направленным строго вертикально к поверхности кожи. Инъекционную иглу вводят глубоко под кожу, раствор анестетика вводят медленно. Техника получения биоптата кожи не отличается от обычной. При панч-биопсии (пункционной) избегают вращательных движений. Место биопсии закрывают пористым раневым покрытием, затем самофиксирующейся повязкой или силиконовым пластырем.

20.4. Укладывание больного для проведения обследования

При необходимости раздевания пациента нужно иметь в виду, что некоторые предметы одежды прилипают к коже. В таких случаях аккуратно медленно удаляют верхние слои, а нижний, соприкасающийся с кожей, отмачивают или снимают с помощью спрея для безболезненного удаления повязок (Нилтак). Если это невозможно, процедуру откладывают. Перекладывать больного на другое место лучше на одеяле или мягкой пеленке. Недопустимо брать ребенка подмышки, особенно раздетого – это приводит к сдвиганию кожи и резкой болезненности с последующим длительным заживлением (Рис.20.1).



Рисунок 20.1. ДБЭ. При взятии ребенка подмышки может произойти отслойка эпидермиса с образованием эрозий. Следует также коротко подстричь ногти и снять часы

20.5. Проведение различных манипуляций и инструментального обследования

ЭКГ. Наложение датчиков возможно с использованием для фиксации силиконового пластыря или пористой прокладки.

УЗИ. Пользуются большим количеством геля, чтобы минимизировать механическое воздействие на кожу при передвигании датчика.

Пульсоксиметр изолируют от кожи пальца пищевой пленкой.

20.6. Дерматоскопия

Проведение дерматоскопии возможно на неповрежденной коже с обильным использованием геля для УЗИ, что особенно важно при движении дерматоскопа по коже. Нежелательно сильно прижимать головку дерматоскопа к коже, проводить осмотр без увлажнения, с использованием спирта и других контактных жидкостей. Удаление геля с кожи должно быть очень аккуратным, мягким тампоном, без сдвигания кожи.

20.7. Постановка катетера или назогастрального зонда

Внутривенный катетер фиксируется к коже силиконовым пластырем или специальной силиконовой накладкой. Мочевой катетер и назогастральный зонд до введения смазывают вазелином или вазелиновым маслом, фиксируют аналогично.

20.8. Приобретение перевязочных средств

В аптеках, как правило, нет подходящих пациентам перевязочных материалов. Их нужно искать на сайтах производителей и дистрибьюторов. Ассортимент предлагаемой продукции постоянно меняется, а незнакомые с проблемой консультанты могут предложить заменить требуемое покрытие совершенно неподходящим материалом. Перевязочные средства дороги, вскрытые упаковки не подлежат возврату. В связи с этим целесообразно предложить пациенту выбор из несколько аналогичных покрытий. Некоторые дерматологические учреждения и благотворительные фонды обеспечивают перевязочными средствами пациентов, но что-то приходится все равно докупать, учитывая, что разные дефекты кожи требуют разного подхода (см. главу 11).

20.9. Подготовка к перевязке

В помещении для перевязки должно быть тепло, необходимо дополнительное прогревание комнаты, в процедурном кабинете проводится кварцевание. Из помещения удаляют все, что может отвлекать от перевязки (телефон, компьютер). Поверхность, на которой проводят перевязки, застилается мягким материалом (одеялом), поверх него размещают стерильную или проглаженную простыню. Рядом на предварительно обработанной антисептиком поверхности располагают все необходимое для перевязки, освобожденное от фабричной упаковки, подготавливают также чистую одежду. Руки моют, обрабатывают антисептиком. Перед

перевязкой снимают кольца, часы, цепочки и другие ювелирные изделия, надевают одежду без пуговиц и молний спереди. Ногти должны быть коротко подстрижены.

Литература

1. Буллезный эпидермолиз. Под ред. Дж.-Д.Файна и Х.Хинтнера. – М.:Практика, 2014. – 358 с.
2. El Hachem M, Zambruno G, Bourdon-Lanoy E, Ciasulli A, Buisson C, Hadj-Rabia S, et al. Multicentre consensus recommendations for skin care in inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 May 20;9:76. doi: 10.1186/1750-1172-9-76.
3. Pope E, Lara-Corrales I, Mellerio J, Martinez A, Schultz G, Burrell R, et al. A consensus approach to wound care in epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Nov;67(5):904-17. doi: 10.1016/j.jaad.2012.01.016.
4. Stevens LJ. Access to wound dressings for patients living with epidermolysis bullosa - an Australian perspective. *Int Wound J.* 2014 Oct;11(5):505-8. doi: 10.1111/j.1742-481X.2012.01116.x.

ГЛАВА 21. ПРИЛОЖЕНИЯ

21. ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1.

Информация, важная для пациентов, их родителей и лиц, осуществляющих уход

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) – не одно заболевание, а целая большая группа, состоящая из 33 форм или подтипов, объединяемых одним названием. Все формы делятся на простые, пограничные и дистрофические. Они никогда не переходят одна в другую.

Симптомы ВБЭ у разных больных могут сильно отличаться. Кожа очень хрупкая, и пузыри легко возникают даже при слабом механическом воздействии (трении, сдвигании, собирании кожи в складку). Слои кожи смещаются относительно друг друга, а образовавшееся пространство заполняется жидкостью, так появляются пузыри. Тяжесть состояния зависит от подтипа буллезного эпидермолиза, которым страдает ребёнок или взрослый, а подтип зависит от генетического дефекта. Проявления болезни индивидуальны для каждого пациента.

Несмотря на редкость заболевания, некоторые его подтипы встречаются чаще других. Самые частые подтипы относятся к простому буллезному эпидермолизу. Они могут быть тяжелыми в первые месяцы жизни, но после периода раннего детства пузыри имеют тенденцию появляться реже, преимущественно на ногах и руках. Жизни это не угрожает, но может вызвать проблемы с передвижением, ручной работой и ограничивать

профессиональный выбор.

Пограничный БЭ включает как очень тяжелые, опасные для жизни ребенка в первые дни и месяцы жизни, так и менее тяжелые подтипы заболевания.

Дистрофический БЭ может наследоваться как доминантно, так и рецессивно, и это отражено в названии подтипа заболевания. Рецессивные формы протекают тяжелее.

Почему возникает болезнь?

ВБЭ – наследственное заболевание. Наследование может быть доминантным и рецессивным.

Любой из нас получает наследственную информацию от обоих родителей поровну, каждый из них передает ребенку свои гены (участки на хромосоме, ответственные за образование какого-нибудь вещества). В случаях доминантного наследования дефект гена одного из родителей обязательно проявится (то есть будет доминировать, преобладать), даже если у второго родителя аналогичный ген не будет дефектным. Результат такого преобладания – заболевание. Сам носитель доминантного гена, передавший его ребенку, обязательно болен, бессимптомного носительства доминантного гена не бывает. Болезнь у него может выражаться не совсем так, как у его ребенка, например, с возрастом наступило улучшение, но в сравнимом возрасте проявления заболевания одинаковы. В связи с этим очень важен осмотр обоих родителей больного ребенка для определения типа наследования. Нередки ситуации, когда оба родителя здоровы, а ребенок болен. В этом случае он первый заболевший в семье, то

есть мутация (дефект) гена у него произошла во внутриутробном периоде жизни, и он будет передавать дефектный ген своим потомкам.

При рецессивном наследовании наоборот, преобладает здоровый, то есть нормальный ген. Если ребенок получает от одного из своих родителей рецессивный ген, то болеть он не будет, но будет здоровым носителем дефектного гена. Его отец или мать также не будут болеть, поскольку они, как и ребенок, носители. А в каком же случае тогда проявится заболевание? Только в том случае, когда ребенок получит дефектный ген с обеих сторон – и от матери, и от отца. Оба они – здоровые носители дефектного гена и вероятность появления у них больного ребенка – 25 %. Риск появления больного малыша, если один из родителей болен, а второй здоров, ничтожно мал. Но ситуация меняется, если ребенок от близкородственного брака (например, брак двоюродных брата и сестры) или в семье здоровых родителей есть больные БЭ.

Простой БЭ – почти исключительно доминантно наследуемые формы, это означает, что если один из родителей болен, риск развития заболевания у ребенка 50 %, и он не снижается, если в семье уже есть больной ребенок. Иначе говоря, при каждой беременности риск одинаково высок.

Пограничный БЭ наследуется рецессивно, то есть каждый из родителей здоров и носит дефектный ген. Лишь соединение вместе дефектных генов от каждого из родителей при зачатии приводит к возникновению заболевания у ребенка. Риск развития заболевания при каждой беременности – 25 %.

Дистрофический БЭ может наследоваться как доминантно,

так и рецессивно.

ВБЭ не может наследоваться через поколение, а также по мужской или женской линии. Формы заболевания не переходят от одной к другой, унаследовать можно лишь ту форму, которая есть в семье.

Постановка правильного диагноза и точное отнесение БЭ к одному из подтипов зависит от результатов исследования крови, кожи или соскоба слизистой оболочки внутренней поверхности щеки. Кожу (маленький кусочек 3-4 мм) берут на анализ под местным обезболиванием (инъекция раствора лидокаина или другого препарата), процедура совершенно безболезненная, швов после биопсии обычно не накладывают, поскольку требуемый для исследования кусочек очень мал. След на коже остается в виде небольшого плоского почти незаметного рубчика. Взятый материал изучают под микроскопом. Для уточнения специфических мутаций гена берут кровь и соскоб с внутренней поверхности щеки у больного и его родителей на анализ ДНК. Полученная информация может быть использована для пренатальной диагностики (во время беременности) наличия заболевания у плода в случаях, если семья, в которой есть больной ребенок, решилась на еще одну беременность.

Кожа и уход за ней

Главные проблемы при ВБЭ – боль и заживление появившихся пузырей и ран (их называют в дерматологии эрозиями). При всех простых подтипах заживление происходит быстро и бесследно, пограничных и дистрофических подтипах – медленнее и с образованием рубцов. Рубцы не похожи на те, которые мы обычно себе представляем. Это истонченная кожа, похожая на папиросную бумагу, очень хрупкая, всегда сухая. Кожа в области рубцов перестает быть мягкой и эластичной. Поначалу таких рубцов очень мало, но по мере роста ребенка и образования все новых пузырей площадь рубцов становится значительно больше. Заживление с образованием рубцов немного стягивает кожу, а повторные пузыри на одних и тех же местах на руках и ногах при тяжелых формах заболевания приводят к образованию контрактур (стягивания кожи, фиксирующей пальцы в положении сгибания) и синдактилий (сращения пальцев между собой). Такие же явления происходят на слизистых оболочках, где тоже формируются рубцы. В результате язык становится малоподвижен, рот плохо открывается, речь становится неразборчивой, пища плохо проходит по пищеводу, появляются запоры.

Ребенку и взрослому с БЭ необходим ежедневный уход за кожей. Проведение перевязок примерно в одно и то же время дает комфорт больному ребенку, который не ждет дополнительной боли в другое время суток. Вместе с тем, иногда нужно сделать исключение, когда замечен новый пузырь, возникший в результате падения или другой травмы, тогда перевязку делают срочно. К

обычной перевязке необходимо провести предварительную подготовку, её цель – снизить болевые ощущения, предотвратить инфицирование и нагноение. Для инфицирования кожи (то есть заселения кожи микробами) совсем не обязательно соприкоснуться с больным инфекцией человеком, болезнетворные микробы находятся в небольшом количестве даже на совершенно здоровой коже в содружестве с безобидными микробами. Но при благоприятных условиях болезнетворных микробов становится значительно больше, и они вызывают гнойное воспаление. Благоприятные условия – нарушение целостности кожи, влажная и тёплая среда (мокнущая, не защищенная верхним слоем кожи), низкий иммунитет, анемия (снижение гемоглобина и железа в крови), недостаток витаминов, общая слабость.

Чтобы при таких благоприятных условиях инфицирования всё же не происходило, ухаживающие за пациентом лица соблюдают простые правила:

- перед перевязкой надевают чистую одежду;
- готовят чистую одежду для пациента;
- тщательно моют руки, обтирают их чистым проглаженным полотенцем;
- на чистое полотенце, пелёнку или специальный, обработанный дезинфицирующими средствами столик выкладывают одноразовые или обработанные дезинфицирующим раствором инструменты (большие и маленькие ножницы, одноразовые шприцы, иглы), мази, кремы, покрытия и перевязочные материалы;
- обрабатывают руки одной из дезинфицирующих

жидкостей: спиртом, растворами Октенисепт, Максисепт Аква, Декосепт, Октенидерм, Велтосепт-2, Лизанол, Ахdez или дезинфицирующими влажными одноразовыми салфетками.

Необходимо выбрать время, когда ничто не будет отвлекать от ухода и перевязки (телефон, приготовление пищи и т.д.). Если есть возможность, предварительно стерилизуют воздух в помещении (кварцевание). Важно, чтобы в комнате было тепло, раздетый пациент не должен мёрзнуть.

Чтобы ничего не забыть, лучше подготовить заранее список всего необходимого.

Для дезинфекции инструментов в домашних условиях можно использовать спирт, растворы Октениман, Аламинол и др.

Порядок проведения перевязки:

1. раздеть пациента в теплом помещении;
2. внимательно осмотреть всю кожу в поисках новых пузырей и эрозий;
3. освободить пациента от имеющихся на коже перевязочных средств и убедиться, что накладываемые на длительное время покрытия хорошо держатся на коже и не промокли;
4. снять покрытия, требующие замены, и прилипшие к коже первичные повязки (то есть наложенные непосредственно на очаг поражения), используя при этом приёмы отмачивания или спрей Нилтак;
5. вначале обработать пузыри, неинфицированные и свежие очаги поражения, затем инфицированные очаги и язвы, наложить покрытия, сделать повязки;
6. повторно обработать руки, затем смазать кремами и мазями очаги, не требующие повязок.

Теперь рассмотрим более подробно, как нужно поступать с разными поражениями кожи.

Прежде всего, давайте определим, какие типы поражения кожи есть у пациентов, их несколько – пузыри, эрозии, корочки, язвы, рубцы.

Пузыри могут быть напряжёнными, туго заполненными жидкостью, выступающими над поверхностью кожи в виде полушария. Они болезненны, а если располагаются на ладонях и подошвах, то мешают ходьбе и ручной работе. Такие пузыри чаще встречаются при простом БЭ. При других формах пузыри вялые, с тонкой покрывкой, их содержимое смещается при движениях, иногда находится в нижней части пузыря, как бы свисая, при надавливании на покрывку размеры пузырей могут увеличиваться, что сопровождается сильной болью. Любые пузыри заполнены либо прозрачной жидкостью, либо кровью или гноем (белое или желтое содержимое). К сожалению, некоторые незнакомые с заболеванием медицинские работники настоятельно советуют срезать покрывку пузыря и накладывать повязки на образовавшиеся раны (их называют эрозиями). Собственная кожа – самое лучшее покрытие раны и лучше всего способствует её заживлению, а открытая рана – дополнительная возможность инфицирования, воспаления и источник интенсивной боли. **Пузыри с прозрачной жидкостью не нужно вскрывать!** Но их непременно нужно опорожнять. Вначале поверхность кожи осторожно обрабатывают одним из дезинфицирующих растворов, лучше из распылителя. Пузырную жидкость удаляют, прокалывая пузырь с одной или двух сторон

толстой инъекционной иглой, стараясь при этом не задеть дно пузыря. Если после прокалывания жидкость не выходит из пузыря, её удаляют путем отсасывания через ту же иглу с помощью присоединения к ней шприца. Иглы лучше брать толстые (для внутримышечных инъекций), иначе содержимое пузыря не будет вытекать. После повторной обработки дезинфицирующим раствором прямо на покрывку пузыря накладывают повязку.

Пузыри, наполненные кровью или гноем, аккуратно срезают предварительно обработанными ножницами. В условиях больницы или поликлиники — это стерильные ножницы, а дома достаточно вымыть маникюрные ножницы горячей водой с мылом, а затем вытереть ватным тампоном или диском, смоченным в спирте, водке или другой алкогольсодержащей жидкости крепостью не менее 20 градусов, можно обработать ножницы также специальными дезинфицирующими растворами для инструментов (Октениман, Аламинол и др.). Дальнейшая обработка проводится, как при инфицированных эрозиях.

Эрозии – лишенные поверхностного слоя участки кожи с гладкой мокрой поверхностью, по краям обычно обрывки отслоившегося поверхностного слоя. Эрозии образуются в результате нарушения целостности пузырей, но при дистрофических формах небольшая травма может привести к образованию эрозии и без появления пузыря, верхний слой кожи при этом как будто съезжает, обнажая мокнущую поверхность, иногда с небольшим кровотечением. Образование эрозии всегда сопровождается болью. Если эрозия возникла прямо на глазах, можно вновь натянуть на обнажившийся участок обрывок отслоившейся кожи и закрепить его повязкой (при дистрофических формах

он нередко приживается). Особенно поразителен этот эффект «приживания» на руках, где иногда небольшая травма приводит к отслоению большого участка кожи наподобие снятой перчатки. Если её сразу натянуть обратно и наложить повязку, заживление проходит быстро и с минимальным рубцеванием. А если этого не сделать, заживление может затянуться на многие недели и сопровождаться калечащими руку последствиями. Промедление с вмешательством приводит к подсыханию отслоившегося фрагмента кожи и натянуть на рану его будет невозможно.

Основные задачи ухода за эрозиями – обеспечить хорошее заживление, предотвратить инфицирование, не травмировать заживающую кожу. Лишённые поверхностного слоя кожи (эпидермиса) мокрые участки (свежие эрозии) обрабатывают дезинфицирующими растворами. Пригодны для обработки водные растворы дезинфицирующих веществ: хлоргексидин, водный раствор метиленового синего 1% (готовится на заказ в аптеке по рецепту врача), фурацилин 0,02% (2 таблетки растворить в стакане воды), раствор диоксидина 5% (в ампулах), мирамистин, октенисепт (спрей). Эрозии не следует обрабатывать спиртосодержащими растворами (спиртом, зелёной, йодом, фукорцином) – это очень больно! Эрозии можно просто оросить (полить) раствором, а затем очень осторожно промокнуть сухой мягкой бумажной салфеткой или бумажным носовым платочком, после чего накрыть одним из покрытий. Покрытия обеспечивают комфортные и оптимальные условия для заживления. Закрытый участок почти сразу перестаёт болеть, пациент чувствует себя защищённым, а закрытая ранка не поражается микробами. Исключается дальнейшее травмирование закрытого участка.

Современные покрытия позволяют сохранить движения, даже если эрозия расположена в зоне сустава. На эрозии накладывают атрауматичные или неадгезивные (это одно и то же), то есть не прилипающие накрепко к ним покрытия. Эффект «неприлипания» достигается пропитыванием прилегающего к ране слоя покрытия различными составами – силиконом, парафином, вазелином, жирами (липидами), кремами, пчелиным воском. Обычно он представляет собой сеточку. Сеточка плотно прилегает к коже, но снимается, не повреждая даже самую нежную кожу (Мепитель, СиликоТюль, ЛикоТюль, Грассолинд, Бранолинд, Клиотекс, Джелонет, ПараПран, ПолиТюль, НьюТекс, Круофин, ПовиТекс, ВоскоПран).

Все перечисленные покрытия годятся для применения только на «чистые» эрозии, то есть не на инфицированные (нет покраснения вокруг, припухания, пульсирующей боли, повышения температуры кожи, корочек, гнойного отделяемого, запаха). Обычно это либо только что образованные эрозии, либо существующие недавно, на которые уже применялись покрытия.

Конечно, сами по себе покрытия не будут хорошо держаться на коже, требуются так называемые вторичные повязки. Они могут быть из разного материала – марли, вискозы, синтетических волокон. Основная цель их применения – удержать на месте первичные покрытия. Важно, чтобы они не были тугими, не завязывались узлом, можно закрепить кончик перевязочного материала кусочком лейкопластыря, наложенного на предыдущий слой (ни в коем случае не на кожу!) или специальным силиконовым пластырем. При бинтовании кисти или стопы у детей с рецессивным дистрофическим буллёзным

эпидермолизом важно внимательно следить, чтобы каждый пальчик был перевязан отдельно, и рука или нога не оказались в положении сгибания или наоборот, разгибания. Удобны для бинтования самофиксирующиеся бинты (Пеха-хафт, Кобинт, Бинт лайт), а на руки и ноги трубчатые или сетчатые бинты (Штюльпа, Тубифаст). Переплетение волокон в бинте позволяет обойтись без дополнительного закрепления его кончика, конец просто прилипает к предыдущему туру бинта и не скользит по нему. Если вторичная повязка закрепляет первичную в области сустава, то для сохранения его подвижности можно пользоваться эластичными бинтами Ластотель или Ластодюр вайх.

В областях, где невозможно наложить повязки, в качестве перевязочного материала пользуются пищевой пленкой, в которую упаковывают продукты в супермаркетах. Она имеет некоторые преимущества – дешева, легко закрепляется и снимается, а это важно для участков, где необходима частая в течение дня смена повязки (например, на ягодицах у маленьких детей). Ее недостаток - пленка затрудняет потоотделение, поэтому ею нельзя покрывать большие участки, чтобы избежать опрелостей.

Мокнущие эрозии. Нередко случается, что повязка промокает. Если отделяемой с поверхности раны жидкости много, применяют пористые (абсорбирующие) покрытия. Пористый впитывающий жидкость слой может быть разным по составу: из полиуретановой губки, полисахаридов, коллагена и даже угля, не говоря уже о привычных марле и вате. Вот некоторые из них:

- губчатые полиуретановые – Мепилекс лайт, Сюспур-дерм, ПермаФом;
- ватно-марлевые – Джелонет, Бактиграс, ВоскоСорб;
- губчатые с полисахаридами (альгинатные) – Альгипор, Альгимаф, Сильверсель;
- с активированным углем – Карбонет;
- коллагеновые – Комбутек, Гешиспон, Коллахит.

Большинство губчатых покрытий накладывают прямо на рану, так как их нижний слой атравматичен. Коллагеновые покрытия плотно прилипают к ране и на ней подсыхают, но легко снимаются, если их смочить. В качестве впитывающего слоя можно поверх сеточки разместить марлевые салфетки. В таком случае при промокании салфетки меняют, не снимая сеточки. Так же, как и другие покрытия, пористые нуждаются во вторичной повязке.

Инфицированные эрозии и язвы отличаются покраснением, припуханием, болезненностью, ощущением жара, зуда, пульсирования, нагноением, кожа в местах инфицирования становится горячей, напряжённой, эрозия и язва покрываются налётом или толстой желтоватой или коричневой корочкой, из-под которой сочится прозрачная жидкость или гной. Корочки снимают, предварительно размягчив мазью с мочевиной (Уродерм), салициловой мазью или вазелином. Если корочки отделились, например, во время купания, то обработку кожи проводят, как описано выше, но покрытия используют с добавлением противомикробных средств (серебра, хлоргексидина, мирамистина). Покрытия с серебром нельзя накладывать на большие поверхности и маленьким детям.

- с серебром – Сильверсель, Урготюль S.Ag, Аквасель Ag Фоум на пенной основе;
- с хлоргексидином – ПараПран, Бактиграс;
- с мирамистином – ВоскоПран, ГелеПран;
- с антибиотиками – Коллахит ФА, Коллахит Ш, ВоскоПран, Альгипор.

При сильных болевых ощущениях в ране можно наложить покрытия с обезболивающими веществами – ПараПран с лидокаином, ГелеПран с лидокаином, Коллахит ФА.

Если нет таких покрытий, то поверх обработанной дезинфицирующим раствором эрозии накладывают сеточку с намазанными на неё лечебными мазями с противомикробным

действием. Примеры мазей: Аргосульфан, Дермазин, Сульфаргин, Банеоцин, Фуцидин, Бактробан, линкомициновая, гентамициновая.

Если раны или язвы долго не заживают (больше одной недели для небольших и больше 2 недель для крупных), то применяют специальные заживляющие (регенерирующие) покрытия. Они представляют собой эластичные полупрозрачные пластинки, плотно прилегающие к ране и не дающие возможности ей высохнуть, например:

- гидрогелевые - Гидросорб, Сорбалгон, Гелепран, Апполо;
- гидроколлоидные - Гидроколл, Гидротюль, Грануфлекс.

Особую группу заживляющих покрытий представляют собой коллагеновые пористые покрытия (коллагеновые губки) – Комбутек, Гешиспон, Коллахит. Входящий в их состав коллаген – прекрасный стимулятор заживления. Коллагеновые покрытия надежно пристаю к дну раны и сами отваливаются либо в случае сильного намокания, либо полного заживления. В состав коллагеновых покрытий могут входить антимикробные и обезболивающие (Коллахит Ш, Коллахит ФА), а также заживляющие вещества (Метуракол).

При отсутствии заживляющих покрытий пользуются мазями с заживляющим действием, содержащими:

- дексапантенол – Пантенол спрей, Д-пантенол крем и мазь, Бепантен крем и мазь;

- витамин А – мази Видестим, Радевит актив, Редещил;
- телячью кровь – гель и мазь Солкосерил, мазь Актовегин;
- цинка гиалуронат – гель Куриозин;
- метилурацил – мазь Левомеколь.

Уход за рубцами

Кожа в области рубцов становится особенно хрупкой, поэтому существуют так называемые «излюбленные» места образования пузырей. Как правило, это участки наиболее частого травмирования – локти, колени, щиколотки, шея, выступающие части позвоночника. У некоторых пациентов кожа в области рубцов сдвигается без образования пузырей и сразу возникают эрозии. Такие участки нуждаются в защите и особенно внимательном уходе. Для защиты локтей и коленей у малышей на внутреннюю поверхность рукавов и штанишек нашивают несколько слоев мягкой ткани. Для защиты щиколоток носят ботиночки вместо туфель, шеи – мягкие рубашки с отложным воротничком или водолазки с мягким воротом без шва.

Кожу нужно ежедневно искусственно ожиривать и увлажнять, чтобы она приобретала мягкость и эластичность и лучше противостояла механическим воздействиям. С этой целью применяются кремы и мази на эмульсионной основе. При использовании кремов следует иметь в виду, что они не должны быть густыми, так как обычных массажных движений при смазывании кожи может быть достаточно для появления пузырей. Жидкие кремы часто называют лосьонами для тела (lotion) или эмульсиями, они легко наносятся на кожу и не травмируют ее.

Кроме того, важно наносить на рубцы вещества, улучшающие питание, кровоснабжение и восстановление кожи - мази и кремы (Видестим, Радевит, Редецил, Бепантен, Солкосерил, Актовегин и др.). Мази с витамином А (ретинола пальмитатом) лучше наносить на ночь, для других препаратов таких ограничений

нет. Недопустимо добавлять в кремы лекарственные вещества, при необходимости их наносят последовательно с небольшим интервалом (15-20 минут).

Как обращаться с ребенком

Любое трение и сдвигание кожи вызывает повреждение и образование пузырей, но при давлении в вертикальном направлении этого не происходит. Детей никогда не следует поднимать, держа подмышки. Это приводит к болезненным пузырям, а область подмышек плохо заживает, и ее очень трудно перевязать.

Для того, чтобы поднять с постели маленького ребенка, можно повернуть (перекатить) его на бочок от себя, при этом одну руку поместить под попу, а другую – под голову, а потом перекатить обратно и поднять. После некоторой тренировки это будет удаваться легко.

Если ребенка надо поднять из положения сидя, его просят слегка нагнуться вперед и помещают одну руку под попу, а другую сзади на шею, затем поднимают одним движением. Можно сделать это и по-другому: одной рукой обнимают грудь ребенка, а другую помещают под колени, поднимают также одним движением.

Как только правильная техника освоена, рекомендуется как можно чаще поднимать ребенка и заниматься с ним, не оставляя его лежать в постели из-за боязни лишней раз нанести травму. Детям более старшего возраста предоставляется как можно больше самостоятельности в передвижении. Они постепенно сами учатся избегать лишней травмы и боли.

Облегчение боли

Острая боль при травмировании кожи устраняется быстрой обработкой кожи и закрытием раны или области пузыря повязкой. Острая боль у детей ослабляется, если применяются отвлекающие приемы (музыка, чтение, видеоигры, фильмы), а у взрослых - техники релаксации, дыхательные упражнения. Длительно существующая боль приводит к ограничению движений и нарушению психического развития ребенка, поэтому надо сделать все возможное, чтобы ее устранить. Из обезболивающих средств у детей чаще всего применяют парацетамол, редко дающий побочные эффекты и не вызывающий привыкания, у взрослых - ибупрофен, габапентин, прегабалин (рецепт получают у невролога). Дополнительно можно длительными курсами применять успокаивающие средства растительного происхождения - валериану, пустырник, успокоительные сборы, Ново-пассит, шалфей. Сладкий раствор (сукралоза) облегчает небольшую или умеренную боль у маленьких детей.

Пузыри во рту

Также, как и на коже, пузыри при ВБЭ могут появляться во рту. Причиной чаще всего бывает механическая травма. Слизистая оболочка рта при БЭ такая же хрупкая и нежная, как и кожа. Достаточно задеть ее грубыми составляющими пищи (крупинки сахара, карамель, орехи, корочка хлеба, сухое печенье, вафли и многое другое), как возникает пузырь или сразу ранка. Пузыри быстро превращаются в болезненные эрозии и язвочки. Кроме того, при дистрофическом БЭ всегда страдают зубы. У кариозных зубов острые края, сами зубы нередко располагаются неправильно, и при их смыкании также возможно травмирование слизистой оболочки. Пузыри могут возникать даже не всегда в связи с механической травмой, но и сами по себе. Особенность пузырей во рту – то, что они существуют очень непродолжительно, быстро вскрываются и обнажается поверхность слизистой оболочки, не покрытая ее верхним слоем (эрозия). Выглядит эрозия как ранка, по краю которой обычно есть небольшой обрывок слизистой оболочки. Во рту постоянно присутствуют различные микроорганизмы, поэтому открытая поверхность эрозий быстро инфицируется. Развивается стоматит – воспаление слизистой оболочки, состояние болезненное, лишающее больного покоя, сна, аппетита и возможности принимать пищу.

В это время важно следить за питанием, не допуская употребления кислых и горячих продуктов и блюд, вся пища должна быть измельчена до жидкого или пюреобразного состояния, желательно ее запивать водой или негазированными напитками, полоскать рот после еды обычной водой или отварами

с противовоспалительным действием (ромашки, подорожника и др.).

Обычные обезболивающие таблетки в такой ситуации не помогают, на короткое время можно использовать обезболивающие средства для полоскания рта. Спрей с лидокаином имеет неприятный вкус, слизистая оболочка и язык от него немеют, поэтому обезболивающий эффект хотя и достигается, но сопровождается другими неприятными ощущениями. Кроме того, эффект онемения слизистой оболочки может способствовать попаданию пищи в дыхательные пути, кашлю, поперхиванию и спазмам. Учитывая, что болезненные ощущения и дискомфорт усиливаются при инфицировании, применяются противомикробные средства (растворы хлоргексидина и мирамистина). Специальные средства для полоскания рта с антисептическим действием обычно содержат спирт и вызывают ощущение интенсивного жжения. Могут помочь Метрогил-дента, бальзам Асепта, обволакивающие средства, уменьшающие действие раздражающих факторов на слизистую оболочку (Маалокс, Фосфалюгель, Альмагель). Антигистаминные средства помимо противоаллергического действия вызывает онемение слизистой оболочки и за счет этого облегчают боль во рту. Наружное использование (не глотать, а подержать во рту!) смеси жидкого антигистаминного и обволакивающего средства может существенно уменьшить боль. Такую смесь можно применять каждые 2-3 часа, задерживая ее во рту около 2 минут, а затем выплевывая. Чтобы улучшить заживление, после еды, пополоскав рот водой (можно заменить медленным питьем воды для тех, кто не умеет полоскать рот) на

язык капают 1-2 капли облепихового масла с перерывами – всего 15-20 капель. Масло не выплевывают, а глотают. Облепиховое масло обеспечивает защиту слизистой оболочки и обладает заживляющим действием, причем при глотании действует не только во рту, но и в пищеводе. При эрозиях на деснах хорошее заживляющее действие оказывают аппликации мази Радевит актив, содержащей витамины А, D и Е. Небольшую марлевую салфетку складывают в неширокую полоску краями вовнутрь, смазывают мазью и размещают на десны. Аппликацию делают 5-10 минут, затем марлевую полоску вынимают и полчаса воздерживаются от употребления пищи. Аппликации можно делать 2-3 раза в день. Проглатывание небольшого количества мази не опасно.

Купание

Кожа обнаженных детей легче травмируется, поэтому купание проходит безопаснее, когда они сами залезают в ванну и вылезают из нее. Можно пользоваться специальными приспособлениями, облегчающими подъем из воды (веревка, поручни и т.д.).

Кожа новорожденных наиболее ранима, поэтому полезны бывают матрасики, толстое полотенце или кусок поролона, положенные на дно детской ванны. Старшим детям и взрослым также рекомендуют подкладывать что-нибудь мягкое на дно ванны, чтобы не травмировать кожу спины.

Температура воды в ванной – 37-38⁰, продолжительность ванны может быть полчаса и дольше, сколько необходимо, чтобы в воде отмочить все повязки, которые должны свободно отходить от кожи, не травмируя ее.

Нет необходимости ежедневного мытья всей кожи. Нуждающиеся в ежедневной гигиене участки должны быть вымыты гелем для чувствительной кожи, содержащим крем или масла. Кусковое мыло нежелательно. Различные добавки в ванну (пенки, экстракты, гели для ванн и т.д.) используют 1-2 раза в неделю, когда нужно вымыть с моющими средствами все тело, их добавляют в воду в самом конце купания. Взрослым пациентам для мытья неплохо пользоваться гелем для интимной гигиены.

В зависимости от состояния кожи в ванну можно добавлять отвары целебных растений. Если кожа инфицирована (на ней много корочек, из-под которых выделяется гной), можно добавить отвары дубовой коры, корневища змеевика или зеленый чай. Если совсем нет времени заварить травы, можно добавить готовые

растворы и настойки. При воспалении заваривают ромашку, шалфей, багульник, зверобой, календулу. Чтобы смягчить боль при погружении в воду, можно добавить в ванну обычную соль из расчета 9 г на 1 литр. Получившийся раствор примерно соответствует физиологическому и не причиняет неприятных ощущений. После ванны с применением моющих средств кожу ополаскивают под душем несильной струей теплой воды. Очень важно, чтобы кожа после ванны не становилась сухой и не появлялось ощущение стягивания. Тело обсушивают мягким, легко впитывающим влагу полотенцем промокательными движениями (полотенце должно быть свежим и проглаженным с обеих сторон при каждом мытье). Эрозии промокают мягкими бумажными салфетками (лучше поручить это пациенту). Обязательно применение сразу же после ванны (когда кожа еще чуть влажная) крема для тела, особенно на рубцы. Крем должен быть полужидким, легко и обильно наноситься рукой, не растягивая и не массируя кожу, средства такого типа называют лосьонами или эмульсиями для тела. На эрозии и корочки после ванны наносят лечебные мази и растворы, затем покрытия и повязки.

Уход за кожей новорожденных

Некоторые дети рождаются с большими эрозиями (поверхностями, где кожа лишена верхнего слоя), преимущественно на ножках. Эти повреждения возникают еще до рождения или при прохождении родовых путей. Повязки накладывают, как описано выше, заживление занимает несколько недель. Особое внимание уделяют положению стопы при перевязках, поскольку если повязка слишком туга или пальчики лежат не в одной плоскости по отношению друг к другу, может быстро возникнуть деформация, остающаяся на всю жизнь. Даже в таком возрасте существует опасность сращения пальцев (синдактилия), поэтому при перевязках нужно помещать между пальцами полоски перевязочного материала. Пораженные участки остаются очень хрупкими, на стопы при бинтовании надо класть мягкие прокладки, чтобы предотвратить новое повреждение при движениях ножками.

Памперсы должны соответствовать весу ребенка, плотно прилегать к коже, не натирая ее. Прежде чем надеть ребенку подгузник, кожу густо смазывают кремом или приклеивают пористое покрытие, а из самих подгузников можно удалить резинки. В области контакта краев памперса с кожей могут быть размещены мягкие прокладки. Кожу в этой области смазывают специальным кремом под памперсы.

Для малыша с буллезным эпидермолизом очень плохо быть голеньким, т.к. он трет ручки о туловище, ножку об ножку, задевает ручками лицо и таким образом может повредить себе здоровую кожу. Если на коже нет повреждений, лучше не делать

повязок. Одежда должна быть очень мягкой и не слишком свободной (быть по размеру). Ее надевают швами наружу, чтобы избежать давления швов на кожу. Застежка должна быть спереди. Ножки обязательно должны быть укрыты. Обращайте внимание на большие пальцы ручек, некоторые дети травмируют их внутренней поверхностью остальных пальцев.

Очень важно держать детей в прохладном помещении и не перекутывать. Детские инкубаторы используют только по жизненным показаниям.

Обратите внимание на постельное белье. Простынки должны быть без складок и швов. Убедитесь, что ребенок не достает до деревянных частей кровати.

Поднимая ребенка, раздвиньте пальцы как можно шире, перекатите ребенка на бочок и дайте ему перекатиться обратно на подставленные руки. Никогда не поднимайте, держа подмышки. Новорожденных детей поднимают вместе с одеялом или матрасиком. Следует сократить по возможности все медицинские и другие процедуры, связанные с перемещением ребенка.

В роддоме нельзя надевать на ручки пластиковых браслетов, заклеивать кожу пластырем и применять что-либо, что могло бы приклеиться к коже. Нельзя давать соску-пустышку!

Если ребенок травмирует себя при движениях, лучше использовать повязку для защиты травмируемого участка.

Измерять температуру следует очень осторожно, не используя анальный способ, нельзя применять ректальные свечи.

При мытье кожу можно лишь промокать мягкой губкой, ни в коем случае не тереть, даже слегка.

У любого, кто ухаживает за ребенком, не должно быть на

одежде молний, пуговиц, булавок, авторучек в кармане, браслетов, колец, длинных ногтей.

Ногти

Ногти на руках и первых пальцах ног могут отсутствовать с самого рождения или отпадать в первые месяцы жизни. На их месте иногда вырастают новые и вновь отпадают или не вырастают уже никогда. Со временем кончики пальцев сглаживаются и не остается даже следов того места, где раньше находился ноготь. При нетяжелых подтипах ногти сохраняются, но редко бывают полноценными, обычно они утолщены или изогнуты, у взрослых легко инфицируются грибами. Способов восстановления ногтей пока не разработано. Попытки «наращивания ногтей» или замена искусственными пока безуспешны (Рис.1).



Рисунок 1. ДДБЭ. Удачная попытка улучшить внешний вид дистрофичных ногтей (А, Б)

Одежда

Вся одежда для больных детей должна быть свободного покроя, из мягкой ткани, хорошо пропускающей воздух. Дома рекомендуется носить мягкую пижаму, на ногах носочки без швов и тугой резинки.

Многослойная одежда лучше сохраняет тепло и препятствует скоплению пота. Нижний слой одежды и носки надевают швами наружу (наизнанку), остальные – обычно. При покупке новой одежды обращают внимание на швы – они не должны быть грубо обработаны и травмировать кожу. С одежды сразу срезают все ярлычки. Избегают поясов и ремешков, следят за тем, чтобы резинки на трусиках и пижамах были свободными.

Обувь

Обувь – большая проблема, она должна быть из мягкой кожи, с минимальным количеством швов и декоративных деталей. Туфли и ботинки лучше приобретать на липучках, а сапоги – без молнии. Обувь должна легко надеваться, даже когда на ногах повязки. Необходимо иметь несколько пар обуви, надевать разные пары даже в течение одного дня. Кроссовки удобны, но нога в них потеет, в результате – трение и травмирование. В кроссовки можно вдевать ортопедические стельки из натуральной кожи, не носить их длительно, переодевать носки в течение дня. В случаях деформации стопы может потребоваться специальная ортопедическая обувь, изготавливаемая на заказ.

Инфекция

Когда целостность кожи нарушена, существует опасность инфицирования. Признаки инфицирования – промокание повязок, покраснение, отечность (припухание), кожа горячая наощупь, ощущение жара и пульсирования, повязка становится тесной и неудобной. Из общих явлений - повышение температуры тела, понос, иногда рвота, головная боль, недомогание. Незначительный подъем температуры не в счет, поскольку при тяжелых формах БЭ это обычное явление, особенно по вечерам и при физических нагрузках. Повышение температуры связано с нарушением терморегуляции (системой поддержания постоянной температуры тела), которая обеспечивается нормальным потоотделением. На рубцовых поверхностях потовых и сальных желез немного, поэтому пот не выделяется и не охлаждает кожу. В отношении инфицирования обращать внимание нужно на необычные симптомы. Температуру лучше измерять стеклянным термометром, он меньше приклеивается к коже и не сдвигает ее.

Если площадь поражения велика или температуру и другие симптомы инфицирования не удастся снять наружным лечением, прибегают к назначению антибиотиков внутрь. Для устранения неприятного запаха мокнущих ран применяют гель с метронидазолом (гель Метрогил, Метронидазол).

Зуд

Процесс заживления в коже всегда сопровождается зудом, даже у здоровых людей. Но у детей с ДБЭ, расчесывающих едва зажившие раны, и таким образом, травмирующих кожу, проблема зуда превращается в заколдованный круг. Некоторое облегчение дают антигистаминные средства (супрастин, тавегил и др.). Наружные антигистаминные препараты никакого эффекта не дают. Нежелательно применение гормональных мазей, но на короткое время возможно. Помощь оказывают немедикаментозные методы – помощь психолога, устранение сухости кожи (обильное питье, увлажняющие кремы), предотвращение инфицирования и расчесывания (короткие ногти, перевязочные материалы, замена расчесывания на похлопывание, локальное охлаждение). Ухудшает зуд нагревание кожи, поэтому в жаркую погоду хорошо пользоваться веером, вентилятором и носить легкую просторную одежду из хлопка.

Контрактуры и синдактилии

При тяжелых формах БЭ раны на пальцах заживают со стягиванием кожи, поэтому образуются контрактуры (фиксированное положение сгибания пальцев). В дальнейшем пальцы срастаются между собой (синдактилии). Поначалу это мало заметно, поскольку у малышей пальцы обычно собраны в кулачки, но если попытки разогнуть пальчики не приносят успеха, надо подумать о контрактуре. Иногда вначале страдает одна рука, но затем к ней присоединяется вторая и деформации становятся симметричными. Это препятствует играм, принятию пищи, любым ручным занятиям, пальцы прирастают к ладоням, а большой палец, дольше других остающийся свободным, постепенно все меньше отходит от замкнутого в кокон кулачка, формируется так называемая «кулачковая кисть».

Хотя в целом попытки остановить образование контрактур и сращение пальцев пока безуспешны, все же процесс можно оттянуть, если при первых признаках образования контрактур начать носить лонгеты (специальные приспособления, фиксирующие пальцы в положении разгибания) в ночное время, а в дневное время делать специальные упражнения для рук. Ребенок, как правило, сопротивляется, и родители часто уступают, что дает неблагоприятные последствия. Надо проявить настойчивость. Особенно актуально ношение лонгеты в периоде заживления ран на ладонях и пальцах, так как в этом случае полное заживление происходит в хорошем положении. При обширных эрозиях деформация кисти может произойти за считанные недели. Возможна защита ладони от травм и пальцев

от сращения ношением плотно прилегающих мягких перчаток со срезанными пальцами.

Некоторым детям необходимо хирургическое лечение контрактур и синдактилий. В процессе операции пальцы разделяются, распрямляются, накладывается гипсовая повязка, закрепляющая пальцы и ладонь в положении разгибания. В послеоперационном периоде обязательно ношение лонгеты, сначала постоянно, затем в ночное время, а также лечебная гимнастика, иначе неизбежно происходит рецидив (новое сращение). Повторные операции не дают такого хорошего результата, как первая.

Для предотвращения развития контрактур специальные упражнения для рук надо делать ежедневно по 10-15 мин. Комплекс физических упражнений необходим также, когда рубцевание происходит близко к суставам, при отсутствии движения наступает ограничение их подвижности. Особое внимание должно быть уделено следующим областям: кисти, подмышки, локти, шея, колени. Боль может заставить пациента ограничивать движения и держать свое тело в одном положении. Избегание движений приводит к их затруднениям в дальнейшем.

Общие правила

Во всех случаях следует избегать согревающих, сдвигающих и раздражающих кожу процедур (банки, горчичники, пластыри, парафиновые и озокеритовые аппликации, души, грязевые обертывания, массаж и т.д.).

Родители или люди, имеющие опыт ухода за ребенком с ДБЭ, обязательно должны присутствовать при любых медицинских манипуляциях и перед их проведением информировать медицинский персонал о сущности заболевания и необходимости крайне осторожного обращения с ребенком.

Питание

Больные постоянно теряют энергию, затрачивая ее на заживление ран, поэтому для восполнения энергетических запасов и предотвращения отставания в росте и развитии нужно дополнительное питание или продукты с повышенной калорийностью. В домашнюю пищу добавляют масло (растительное и сливочное), глюкозу, дают сладкие молочные коктейли, увеличивают количество приемов пищи. Поливитаминные препараты с минералами в виде растворов или сиропа – обязательная добавка к пище, их дают постоянно без перерывов. Витамин D и кальций поддерживают здоровье костей.

Много факторов препятствуют достаточному питанию при тяжелых формах БЭ, и героические усилия родителей зачастую не дают никаких плодов.

Кормление детей первого года жизни

Слизистая оболочка полости рта очень хрупкая и подвержена образованию пузырей. Как только новорожденного ребенка прикладывают к груди, начинаются проблемы, рот становится очень болезненным.

Помогают следующие меры:

- смазывать вазелином губы и щеки ребенка до прикладывания к груди;
- никогда не давать сухой сосок, он может приклеиться к эрозированному участку слизистой оболочки (смочить его можно кипяченой водой или капелькой своего молока);
- ребенка располагают у груди, обращая внимание на то, чтобы нижняя часть носа не соприкасалась с кожей матери;
- перед кормлением можно смазывать сосок обезболивающим гелем (обычно применяется для смазывания десен при прорезывании зубов — Калгель, Холисал и др.);
- даже если у ребенка пузыри на слизистой оболочке полости рта, это не исключает грудное вскармливание, пузыри обычно разрываются во время кормления грудью;
- прикладывать малыша к груди желательно часто, чтобы он сосал грудь настолько долго, насколько хочет, не чувствуя спешки;
- если молока много, лучше немножко сцедить, чтобы не испугать малыша, когда молоко польется;
- если малышу больно сосать грудь или он быстро устает,

можно сцедить молоко и кормить его из бутылочки с соской, отверстие в соске немного расширяют с помощью иглы или ножниц.

Грудное молоко – лучший продукт для ребенка, но помимо возможного травмирования лица кормление грудью может не обеспечивать его повышенной потребности в питательных веществах. Очень важно, чтобы кормящая грудью женщина получала сама высококалорийное, богатое белками питание (ела много мяса, рыбы, творога, сыра, бобовых). Если ребенок не прибавляет в весе при грудном вскармливании, в сцеженное грудное молоко рекомендуется добавить небольшое количество молочной смеси.

При недостатке грудного молока или искусственном вскармливании предпочтение отдают молочным смесям, предназначенным для вскармливания недоношенных детей с низким весом при рождении. В таких продуктах содержится дополнительное количество белка и калорий. С 1 года до 10 лет к питанию можно добавлять смеси, рекомендуемые при плохом аппетите и отставании в росте (Клинутрен юниор, Педиашур Малоежка и Здоровейка, Ресурс оптимум и др.).

Бутылочку для кормления выбирают с очень мягкой соской, перед кормлением соску смазывают вазелином. Специальный поильник Габермана облегчает сосание и глотание.

В единичных случаях с самого начала дети неспособны глотать пищу. Им устанавливают мягкий зонд через нос на длительное время. Нос в таких случаях 2-3 раза в день смазывают вазелином, чтобы он не травмировался зондом.

Лучшая оценка развития ребенка – это прибавление в весе

и росте. Вес необходимо измерять регулярно, детям до года еженедельно. Идеально, если это будет происходить в одно и то же время, на одних весах, в той же или похожей одежде.

Пищеводный рефлюкс (заброс пищи из желудка в пищевод)

Это бывает у детей с тяжелыми формами БЭ. Некоторые дети кашляют, особенно по ночам – это один из признаков рефлюкса, на это надо обратить внимание. Лечение назначает педиатр или гастроэнтеролог.

Трудности питания

Поражение слизистой оболочки полости рта завершается рубцеванием также, как и на коже у больных с ДБЭ. Чем чаще оно наступает и чем обширнее эрозии, тем скорее начинаются следующие проблемы:

- ребенок не может широко открыть рот из-за сужения ротовой щели (микростомия), что создает затруднения в кормлении (ложка плохо входит в рот, трудно пить из чашки);
- язык прирастает ко дну полости рта – возникают затруднения в продвижении разжеванной пищи дальше в глотку и пищевод;
- зарастают складки между деснами и внутренней поверхностью губ – сокращается и нарушается циркуляция во рту слюны, что добавляет сложности в жевании и глотании;
- зубы начинают портиться (кариес) из-за затруднения в чистке и нежелания ребенка чистить зубы в связи с болезненностью;
- сглаживаются сосочки языка – ребенок хуже чувствует вкус пищи и теряет аппетит;
- из-за поражения полости рта дети не испытывают удовольствия от пищи, отказываются есть, а родители чувствуют отчаяние от невозможности накормить ребенка, беспокойство по поводу недостаточного количества съеденного и необходимости выбрасывать много питательной и трудоемкой в приготовлении пищи.

Нарушение глотания

Когда появляются пузыри в пищеводе, из-за резкой болезненности дети отказываются есть твердую пищу, а порой и всякую пищу вообще. Пузыри при дистрофических и пограничных подтипах, как и везде, заживают с образованием рубцов, а в пищеводе это означает постепенное сужение его просвета. Участки сужения называются стриктурами. В дни, когда пузырей нет, а эрозии зажили, дети едят мягкую пищу, но в плохие дни они иногда не могут проглотить даже слюну. Больные описывают это ощущение, как захлебывание, с трудом и многократно выкашливают густую тягучую слюну. Кажется, что ребенок перестанет дышать, но дело не в дыхании, а в пищеводе, где появился пузырь. В дыхательных путях пузырей не бывает (кроме крайне редких подтипов ПогрБЭ), поэтому дыхание не затруднено.

Главной заботой родителей при нарушении глотания должно быть получение ребенком достаточного количества жидкости, чтобы избежать обезвоживания организма, поскольку в течение многих часов глотание даже жидкости становится невозможным. Обязательно в таких случаях записать и затем передать врачу, когда ребенок мочился в последний раз, и сколько времени не принимал жидкость, в некоторых случаях приходится вводить жидкости внутривенно.

С целью профилактики травмирования полости рта и пищевода недопустимо давать горячую и грубую пищу которая может поцарапать слизистую полости рта и глотки (хлеб сухой и с корочками, вафли, печенье, крекеры, карамель,

чипсы, тосты, сырую морковь и сельдерей). Йогурт и творог из пастеризованного молока можно давать ребенку с 9 месяцев. Предпочтительны продукты, содержащие жиры и сахар, так как их калорийность выше. Увеличить калорийность питания помогают добавление сливок или сгущёнки к приготовленному картофелю; сливочного или растительного масла в овощи; тёртого сыра к картофелю, макаронам, вареным яйцам; авокадо; джема, меда, сахара, шоколада к каше, йогуртам, фруктам, хлебу; намазывание маслом или кремом хлеба и выпечки.

При поражении полости рта и пищевода пища должна быть в форме пюре, полужидкая, без кусочков, ограничивают кислые напитки, кислые и острые продукты. Каждую ложку нужно запивать. Учитывая, что за один раз удастся съесть лишь небольшое количество пищи, по возможности увеличивается ее калорийность и частота приема. Буллезный эпидермолиз – не аллергическое заболевание (хотя бывают редкие случаи сочетания его с атопическим дерматитом), поэтому ограничений в выборе продуктов нет. Детям лучше давать любимые блюда и не настаивать на обязательном доедании и употреблении полезных продуктов. После еды для сохранения зубов рекомендуется полоскать рот водой или попить воду.

Питание через гастростому

Несмотря на все попытки дать ребенку достаточно калорийную и нормальную по объему пищу, дети все же отстают в росте и весе. Питаться через зонд не удается долго, так как велик риск травмирования пищевода. Единственным выходом остается наложение гастростомы - отверстия, соединяющего желудок с кожей. Операция выполняется в условиях стационара, через несколько дней ребенок уже может ходить в школу или находиться дома. Гастростома выглядит либо как закрытое крышечкой отверстие в животе (так называемая «кнопка»), либо в виде трубки, ведущей к отверстию. Через отверстие непосредственно в желудок вводится достаточное количество специально подготовленной высококалорийной пищи, а также лекарства. Дети обычно предпочитают «кнопку», поскольку она незаметна и ее не надо часто менять (трубку меняют каждые несколько месяцев). Вокруг отверстия кожа иногда разрастается (грануляции) и воспаляется. Для устранения этих явлений ее смазывают мазью, содержащей антибиотик и кортикостероид. Область отверстия требует ежедневного ухода.

Запоры

От запоров, которые могут быть и острой, и хронической проблемой, страдают все больные.

В отличие от запоров в обычном понимании, запоры при ДБЭ связаны с сознательным сдерживанием позывов сходить в туалет. Хотя может показаться, что ребенок стремится открыть свой кишечник, на самом деле он делает все возможное, чтобы держать свое заднепроходное отверстие крепко закрытым, ведь он знает, как будет больно. Требуется лишь одна плотная частица кала, чтобы поранить край ануса. Даже очень маленькие дети быстро учатся сдерживать позывы и таким образом избегать боли. Увеличение количества пищевых волокон в пище и количества выпиваемой жидкости обычно помогают, размягчая кал и уменьшая болезненность. Пищевые волокна содержатся в авокадо, малине, геркулесе, миндале, чечевице, грецких орехах, фасоли и других продуктах. Нужно постараться каждый день давать ребенку пюре из фруктов и овощей, желательно натошак или за полчаса до еды. Слива без косточек очень полезна и обычно нравится детям, можно давать ее с йогуртом, творогом, сладким кремом. Для облегчения освобождения кишечника годятся растительное слабительное сенна и лактулоза. Их можно принимать неопределенно долго, иногда всю жизнь.

Необходимо регулярно следить за частотой стула, не допуская скопления плотных каловых масс в кишечнике. Когда есть трещины в области заднего прохода, кожу вокруг смазывают заживляющими мазями (с ретинола пальмитатом, дексапантенолом, телячьей кровью – Видестим, Редecil, Бепантен

плюс, Солкосерил, Актовегин), поверх кладут прокладку (можно тонкое пористое покрытие), разделяющую ягодицы, или заклеивают пищевой пленкой, которую легко снять и сменить после очередного похода в туалет.

Зубы

По строению зубы у больных не отличаются от нормы, но быстро подвергаются кариесу, так как уход за ними затруднен. Обычная чистка зубов вызывает кровоточивость и болезненные пузыри на деснах. Из-за постоянного рубцевания, происходящего в полости рта, зубы располагаются неправильно, находят друг на друга, смещаются. Очень важно держать зубы в хорошем состоянии, так как протезирование представляет значительные сложности или невозможно. Для чистки зубов предпочтительна мягкая зубная щетка с небольшой головкой круглой формы и удобной ручкой. У маленьких детей, не умеющих самостоятельно чистить зубы, может использоваться ватная палочка. Зубная паста не должна иметь резкий вкус. Избыточное образование зубного налета предотвращается полосканием рта раствором хлоргексидина. Не умеющим полоскать рот можно немного подержать раствор во рту и выплюнуть.

Лечение зубов у больных с ДБЭ должно проводиться специально подготовленным и/или знакомым с заболеванием специалистом – стоматологом.

Анемия

Недостаток гемоглобина и железа в крови (железодефицитная анемия) связан преимущественно с недостатком железа, витамина В12 и белков в пище, а также потерей крови и белка с травмированных участков, хроническим воспалением и инфицированием кожных ран. Несмотря на низкие лабораторные показатели, больные чувствуют себя хорошо, так как мобилизуют все внутренние ресурсы, но это благополучие обманчиво. Чтобы контролировать действие назначенных препаратов, необходим регулярный анализ гемоглобина, железа и ферритина в крови. Во время лечения важно достаточное поступление в организм белковой пищи (мяса, рыбы, яиц, гречневой крупы). Кровоточивость кожных ран в этот период может быть усилена.

Глаза

Слизистая оболочка глаз может травмироваться так же легко, как и во рту. Дети часто трут глазки руками. Соринка, попавшая в глаз, также запросто вызовет образование пузыря. Чаще пузыри располагаются на внутренней стороне век, реже – на роговице. Образование пузырей резко болезненно, обычная реакция ребенка – крепко зажмурить глаза и не открывать их. Лучше всего в это время оставить ребенка в покое, уложить в постель в затемненной комнате, дать что-нибудь успокоительное, побыть с ним рядом, утешить и уверить, что это ненадолго. Эрозии на слизистых оболочках глаз быстро заживают сами (за несколько дней). При попытке открыть глаза яркий свет вызывает боль, поэтому в комнате, где находится ребенок, должен быть полумрак. До полного привыкания к свету лучше завешивать окна занавесками, а больному носить темные очки. Назначенные капли или мази можно осторожно нанести на края век.

Если эрозия инфицировалась (скопилось гнойное отделяемое в уголках глаз, склеились желтыми корочками ресницы, покраснели и припухли веки), применяют глазную мазь или капли с антибиотиком. Никогда нельзя силой открывать глаза, чтобы нанести мазь, если ребенок этого не хочет, так как зону повреждения можно только расширить. В таких случаях мазь наносят в уголок закрытого глаза, после расплавления она сама попадет в глаз.

Во избежание повреждения никогда нельзя силой открывать глаза для медицинского обследования!

Заживление слизистой оболочки глаз при пограничных и дистрофических формах, также как в других участках, происходит

с рубцеванием. Если пузыри располагались на роговице, могут образоваться участки ее помутнения и ухудшение зрения. Рекомендуется регулярное обследование у глазного врача.

Поздние осложнения

У некоторых взрослых больных ДБЭ и даже подростков возникают злокачественные опухоли кожи. Их расположение – на длительно незаживающих язвах и рубцах. Если диагноз поставить в ранней стадии, опухоль можно удалить прежде, чем произойдет ее разрастание и метастазирование (распространение опухоли из кожи в другие органы). Заподозрить опухоль можно по непривычному виду раны, отличающемуся от уже привычных очагов, валику по краям, углублению раны, необычным ощущениям. Очень важно вовремя показать пациента опытному дерматологу или онкологу.

Посещение школы, обучение, трудоустройство

Большинство детей с ВБЭ посещают обычную школу и хорошо учатся. При затруднении передвижения или удаленности школы от дома ребенок может находиться на домашнем обучении. В связи с опасностью травмирования кожи дети освобождаются от занятий физкультурой, трудом, летней практики.

После окончания школы при желании больные продолжают обучение в высших учебных заведениях, выбирая профессию с возможностью работы дома или в офисе. Как правило, они талантливы и трудолюбивы. С целью предотвращения образования пузырей и эрозий желательно исключение механического труда, воздействия высоких температуры, повышенной нагрузки на кисти и стопы.

Из спортивных занятий предпочтение отдается плаванию, лыжам.

Прививки

Больные ВБЭ болевают простудными и другими болезнями, детскими инфекциями также часто, как и другие дети. Большой проблемой становится любое инфекционное заболевание с кожными высыпаниями, особенно ветряная оспа. Нет никаких противопоказаний к иммунизации (проведению профилактических прививок). Прививки не проводятся в период плохого самочувствия, осложнения кожных поражений инфицированием.

Прогноз

До настоящего времени эффективного лечения БЭ не разработано. Случаев выздоровления не наблюдается. С возрастом течение болезни несколько облегчается, пациенты учатся избегать травмирования кожи и слизистых оболочек. Сокращение жизни связано в первый год жизни с бактериальными осложнениями, у подростков и взрослых со злокачественными опухолями кожи.

Инвалидность

Инвалидность оформляется по направлению дерматолога при любом подтипе буллезного эпидермолиза. Финансовая поддержка государства обеспечивается в рамках предоставления льгот и пособия по инвалидности. ВБЭ относится к орфанным (редко встречающимся) заболеваниям. Для лечения таких заболеваний выделяются дополнительные средства, в частности, пациенты с ВБЭ обеспечиваются перевязочными материалами через дерматологические учреждения по месту жительства. В связи с большими расходами на содержание больного ребенка рекомендуется активно поискать спонсора.

Пренатальная диагностика (до рождения)

У родителей пациента с дистрофическим рецессивным буллезным эпидермолизом риск рождения больного ребенка – 25%, и этот риск сохраняется при каждой следующей беременности. Пренатальная диагностика возможна для семей, в которых уже есть больной ребенок, а также в случаях, когда у одного из родителей генерализованный тяжелый ПБЭ. Обязательное условие – установление точного генетического дефекта, а это надо сделать заранее, до зачатия.

Общие замечания

Больной ребенок должен проходить все положенные по возрасту анализы, диспансерный осмотр и иммунизацию (прививки). Все дети находятся на диспансерном учете у дерматолога, им оформляется инвалидность и предоставляются связанные с инвалидностью льготы.

Приложение 2.

Куда обращаться за помощью

Прием больных с ВБЭ:

Дети и взрослые – Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии (ГНЦДК),

г. Москва, ул. Короленко 3, стр.6, телефон (499) 785-20-40 (при записи обязательно сообщить диагноз, прием бесплатный).

Дети – Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей (НЦЗД),

г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1,
телефон +7 495 967-14-20.

Хирургическое лечение стриктур пищевода у детей:

Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей (НЦЗД),

г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1,
телефон +7 495 967-14-20.

Хирургическое лечение деформаций кистей и стоп у детей: 9-я детская клиническая больница им. Г.Н. Сперанского (ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ»), г. Москва, Шмитовский проезд, 29, стр. 2. Запись по телефону: +7 499 259-58-67 (консультация ожогового хирурга и реабилитолога, кандидата медицинских наук Шуровой Лидии Витальевны, E-mail: shuroval@mail.ru).

Консультация генетика: ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского (МОНИКИ), г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, с.1. Запись по телефону: +7 495 631-32-81 к Коталевской Юлии Юрьевне.

Приложение 3.

Информация о заболевании, которую полезно иметь под рукой (см. главу 14)

ВБЭ – редкое генетическое заболевание, характеризующееся хрупкостью кожи и слизистых оболочек. Минимальной травмы (трения или постукивания) достаточно, чтобы образовались пузыри на коже и слизистых оболочках, которые затем превращаются в эрозии и язвы. Как результат – повышенная подверженность инфекции. Боль постоянная и усиливается при процедурах. Зуд тоже может быть проблемой. Некожные осложнения могут повлечь за собой нарушения приема пищи, глотания, сужение дыхательных путей, анемию, плохое состояние костей, почечную недостаточность, проблемы с зубами, глазами и увеличение риска сепсиса. Большинство неотложных процедур может быть проведено, но со специальными предосторожностями. Обезболивающие средства и транквилизаторы применять можно.

Процедуры, которых надо избегать:

- никогда не перемещать путем сдвигания, лучший подход – поднять и перенести
- избегать прилипающих повязок и пластырей, если это возможно
- избегать трения во время манипуляций и раздевания.

Рекомендации по обращению с пациентом:

- прислушивайтесь к больному и его близким, они знают о

буллезном эпидермолизе;

- удаляйте прилипшие повязки силиконовым удалителем (Нилтак), если его нет, то отмачивайте в воде;
- при обработке кожи промокайте ее, а не трите;
- смазывайте все устройства и инструменты (градусник, катетер, канюлю, трубки и др.), используйте самые маленькие по диаметру катетеры и трубки;
- используйте мягкие прокладки на всех подвергаемых травмированию местах (например, под манжету при измерении артериального давления);
- смазывайте клипсу сенсора пульсоксиметра;
- при снятии ЭКГ замените адгезивные прокладки на неадгезивные;
- прокалывайте пузыри скарификатором или иглой для инъекций, осторожно опорожняйте их, не нарушая покрышки.

Рекомендуемая литература

1. Сборник Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015. Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. Врожденный буллезный эпидермолиз. https://www.cnikvi.ru/docs/2335_maket_30.pdf.
2. Буллезный эпидермолиз. Под ред. Дж.-Д.Файна и Х.Хинтнера. – М.:Практика, 2014. – 358 с.
3. Буллезный эпидермолиз. Под ред. Мурашкина Н.Н. и Намазовой-Барановой Л.С. – М.: ПедиатрЪ, 2019. – 444 с.
4. Альбанова В.И., Нefeldова М.А. Аутоиммунные буллезные дерматозы. дифференциальный диагноз // Вестник дерматологии и венерологии. - 2017. - Т. 93. - №3. - С. 10-20. doi: 10.25208/0042-4609-2017-93-3-10-20
5. Chan JM, Weisman A, King A, Maksomski S, Shotwell C, Bailie C, et al. Occupational therapy for epidermolysis bullosa: clinical practice guidelines. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Jun 7;14(1):129. doi: 10.1186/s13023-019-1059-8.
6. Goldschneider KR, Good J, Harrop E, Lioffi C, Lynch-Jordan A, Martinez AE, et al. Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Association International (DEBRA International). Pain care for patients with epidermolysis bullosa: best care practice guidelines. *BMC Med.* 2014 Oct 9;12:178. doi: 10.1186/s12916-014-0178-2.
7. Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling MC, Bruckner-Tuderman L, Diem A, et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol.* 2020 Oct;183(4):614-627. doi: 10.1111/bjd.18921
8. Has C, Liu L, Bolling MC, Charlesworth AV, El Hachem M, Escámez MJ, et al. Clinical practice guidelines for laboratory diagnosis of epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2020 Mar;182(3):574-592. doi: 10.1111/bjd.18128. Epub 2019 Aug 9.
9. Khan MT, O'Sullivan M, Faitli B, Mellerio JE, Fawkes R, Wood M, et al. Foot care in epidermolysis bullosa: evidence-based guideline. *Br J Dermatol.* 2020 Mar;182(3):593-604. doi: 10.1111/bjd.18381.
10. King A, Hanley H, Popenhagen M, Perez F, Thompson K, Purvis D, et al. Supporting sexuality for people living with epidermolysis bullosa: clinical practice guidelines. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Jan 6;16(1):9. doi: 10.1186/s13023-020-01640-0.
11. Krämer S, Lucas J, Gamboa F, Peñarrocha Diago M, Peñarrocha Oltra D, Guzmán-Letelier M, et al. Clinical practice guidelines: Oral health care for children and adults living with epidermolysis bullosa. *Spec Care Dentist.* 2020 Nov;40 Suppl 1(Suppl 1):3-81. doi: 10.1111/scd.12511.
12. Kubanov A., Karamova A., Albanova V., Smoliannikova V., Nefeldova M., Chikin V., Monchakovskaya E. Allogeneic fibroblast cell therapy in the treatment of recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Wound Medicine* 21 (2018) 8–11.
13. Martin K, Geuens S, Asche JK, Bodan R, Browne F, Downe A, et al. Psy-

chosocial recommendations for the care of children and adults with epidermolysis bullosa and their family: evidence-based guidelines. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Jun 11;14(1):133. doi: 10.1186/s13023-019-1086-5.

14. Mellerio J.E., Robertson S.J., Bernardis C. et al. Management of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with epidermolysis bullosa: best clinical practice guidelines. *Br J Dermatol* 2016; 174: 55–67.

15. Mellerio JE, El Hachem M, Bellon N, Zambruno G, Buckova H, Autrata R, et al. Emergency management in epidermolysis bullosa: consensus clinical recommendations from the European reference network for rare skin diseases. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Jun 6;15(1):142. doi: 10.1186/s13023-020-01403-x.

16. Murrell DF, Lucky AW, Salas-Alanis JC, Woodley DT, Palisson F, Natsuga K, et al. Multidisciplinary care of epidermolysis bullosa during the COVID-19 pandemic-Consensus: Recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Oct;83(4):1222-1224. doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.1023.

17. Pope E, Lara-Corrales I, Mellerio J, Martinez A, Schultz G, Burrell R, et al. A consensus approach to wound care in epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Nov;67(5):904-17. doi: 10.1016/j.jaad.2012.01.016.

**Врожденный буллезный эпидермолиз:
клиника, диагностика, лечение**

Альбанова Вера Игоревна

Краткое руководство для врачей

Издательство
«Национальная академия микологии»
<http://www.mycology.ru>

ISBN 978-5-901578-40-7



Подписано в печать 15.12.2023 г. Формат 60x90/16
Печать офсетная. Печ. л. 358. Тираж 900 экз.