DOI: <https://doi.org/10.34883/Pl.2021.7.3.015>
УДК 616.529.1-07-036

Рахматов А.Б., Халдарбеков М.К.

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

Rakhmatov A., Khaldarbekov M.

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatology and Cosmetology, Tashkent, Uzbekistan

Буллёзный эпидермолиз: вчера, сегодня и завтра

Epidermolysis Bullosa: Yesterday, Today and Tomorrow

Резюме

Впервые проведены исследования по распространенности различных форм буллёзного эпидермолиза в регионах Республики Узбекистан. Составлен Национальный регистр, насчитывающий 225 пациентов с буллёзным эпидермолизом, причем простая форма диагностирована у 149 (66,3%) пациентов, пограничная – 1 (0,4%), дистрофическая – 74 (32,9%) и синдром Киндлера – 1 (0,4%). Выявлены определенные зависимости распространенности заболевания от климато-географических и этнических особенностей, указана роль близкородственных браков в возникновении данного генодерматоза. Для лечения пациентов с буллёзным эпидермолизом были индивидуально подобраны наружные средства и перевязочный материал, которые при легких формах заболевания приводили к быстрой эпителизации очагов поражений. Отмечается важность соблюдения разработанного регламента по ведению врачами или социальными работниками пациентов с буллёзным эпидермолизом. Все наружные и перевязочные средства распределяются пациентам в зависимости от клинических проявлений буллёзного эпидермолиза и высылаются адресно. В оказании лечебной и консультативной помощи пациентам с буллёзным эпидермолизом активно участвует ННО «Капалак болалар», аналогичное благотворительному фонду «Дети-бабочки» (Россия). Продолжаются исследования по различным аспектам буллёзного эпидермолиза, в частности по обмену витамина Д и др. Создание мультидисциплинарной системы, включающей врачей-дерматологов, неонатологов, педиатров, диетологов, психологов и других, позволяет оказывать пациентам с буллёзным эпидермолизом комплексную помощь, улучшать качество жизни и заниматься их реабилитацией.

Ключевые слова: буллёзный эпидермолиз, клиника, наружная терапия, реабилитация.

Abstract

The first time conducted research on the distribution of various forms of epidermolysis bullosa in the regions of the Republic. A national registry has been compiled with 225 patients with epidermolysis bullosa, with a simple form diagnosed in 149 (66.3%) patients, borderline – in 1 (0.4%), dystrophic – in 74 (32.9%) and Kindler syndrome – in 1 (0.4%) patient. Certain regularities in the distribution of patients with epidermolysis bullosa by climatic, geographical and ethnic characteristics were identified, and the role of closely related marriages in the occurrence of this genodermatosis was indicated. For the treatment of patients with epidermolysis bullosa, individually selected external

agents and dressing material, which in mild forms of epidermolysis bullosa led to rapid epithelization of lesions. When managing patients with epidermolysis bullosa, it is important to follow the developed regulations on the monitoring of patients by doctors or social workers themselves. All external and dressings are distributed to patients depending on the clinical manifestations of epidermolysis bullosa and are addressed to them. The NNO "Kapalak bolalar", and the charity Fund "Butterfly Children" (Russia). Actively participate in providing medical and advisory assistance to patients with epidermolysis bullosa. Research is continuing on various aspects of epidermolysis bullosa, in particular, the exchange of vitamin D and etc. Creation of a multidisciplinary system, including dermatologists, neonatologists, pediatricians, nutritionists, psychologists and others, allows to provide patients with epidermolysis bullosa comprehensive care, improve their quality of life and engage in rehabilitation of patients.

Keywords: epidermolysis bullosa, clinic, external therapy, rehabilitation.

Буллёзный эпидермолиз относится к группе наследственных заболеваний кожи и отличается выраженным полиморфизмом, основными проявлениями которого являются пузыри, образующиеся на местах травматизации кожных покровов, а также длительно незаживающие эрозии [1, 2]. Термин «буллёзный эпидермолиз» впервые был предложен в 1886 г. Г. Кёбнером [3]. Необходимо указать, что у пациентов с таким заболеванием могут наблюдаться разнообразные внекожные осложнения, в частности пузыри и эрозии на роговице и слизистых, гипоплазии эмали зубов, стенозы и стриктуры органов пищеварительной, дыхательной и мочеполовой систем, а также развитие на длительно незаживающих эрозиях неопластического процесса [1, 4]. Наряду с наследственным буллёзным эпидермолизом имеется так называемый приобретенный, который рассматривается как аутоиммунное заболевание, обусловленное выработкой аутоантител к коллагену VII типа, компоненту крепящих фибрилл [5, 6].

В настоящее время во многих странах составлены Национальные регистры по пациентам с буллёзным эпидермолизом, которые позволяют не только изучать статистику заболевания, но и осуществлять систематический контроль за состоянием пациентов и прогнозировать дальнейшее течение дерматоза [7]. Например, в США в Национальном регистре насчитывается более 3280 пациентов с буллёзным эпидермолизом, причем у 10% форму заболевания установить не удалось. Общая распространенность наследственных форм буллёзного эпидермолиза среди американцев составляет 8,22 на 1 млн человек. Распространенность простой, пограничной, доминантной дистрофической и рецессивной дистрофической форм составляет соответственно 10,76; 2,04; 2,86; 2,04 на 1 млн человек. В Италии простая форма зарегистрирована в 28% случаев, пограничная – 10%, дистрофическая – 62%. Необходимо подчеркнуть и тот факт, что в небольших странах, где в силу культурных или экономических причин широко распространены близкородственные браки, могут гораздо чаще регистрироваться тяжелые аутосомно-рецессивные подтипы буллёзного эпидермолиза.

Буллёзный эпидермолиз подразделяется на четыре основные формы в зависимости от уровня образования полостного элемента:

простую, пограничную, дистрофическую и синдром Киндлера. При простой форме расслоение эпидермиса происходит из-за цитоллиза кератиноцитов, при пограничной – полость образуется на границе эпидермиса и дермы за счет расщепления светлой пластины (*lamina lucida*) базальной мембраны, при дистрофической – полость формируется под темной пластиной (*lamina densa*) базальной мембраны. Описанные нарушения происходят из-за наличия мутаций в более чем 10 генах, кодирующих структурные белки, составляющие прочные связи между эпителием и базальной мембраной. Характер мутаций, их локализация могут определять клиническую тяжесть и точность эпидемиологических данных [8, 9].

Необходимо подчеркнуть, что отличительным признаком наследственного буллёзного эпидермолиза является ранимость кожи, ее повышенная чувствительность к любому механическому воздействию, что приводит к образованию пузырей и эрозий. Обычно описанные проявления локализуются на коже кистей и стоп. При простом буллёзном эпидермолизе могут встречаться милиумы, ониходистрофии, алопеции, ладонно-подошвенная кератодермия, пигментации [1, 4, 6]. Милиумы бывают представлены твердыми белыми папулами, которые располагаются как на видимо здоровой коже, так и на местах эрозий. Наиболее часто эти образования встречаются при дистрофическом типе, реже – при простом буллёзном эпидермолизе.

Проявления ониходистрофий бывают в виде анонихии, онихогрифоза, лейконихии (желтоватый оттенок), продольных борозд, причем наиболее выраженными описанные изменения бывают при дистрофическом типе буллёзного эпидермолиза.

Патогномоничным признаком, особенно при пограничном типе буллёзного эпидермолиза, является разрастание грануляционной ткани в виде влажных и красных бляшек, склонных к кровоточивости. Излюбленной локализацией этих образований являются кожа лица, кожа вокруг естественных отверстий, подмышечные впадины, проксимальные ногтевые валики и пояснично-крестцовая область [1].

У пациентов с простым типом буллёзного эпидермолиза со временем на ладонях и подошвах образуются мозолеподобные образования, расцениваемые как ладонно-подошвенная кератодермия, причем сливного характера. Эти явления встречаются только в позднем детстве или раннем отрочестве.

Из вторичных элементов при различных типах буллёзного эпидермолиза выделяют атрофии, рубцевание, нарушение пигментации и сращение пальцев. Атрофии характерны для пограничной и дистрофической форм буллёзного эпидермолиза, так же как и рубцевание, причем рубцам предшествует атрофия кожи. При дистрофической форме, особенно генерализованных вариантах, могут развиваться гипертрофические рубцы. Встречаются сращения не только пальцев кистей и стоп (псевдосиндактилии), но и крупных складок кожи, например в подмышечных впадинах, часто регистрируемые при подтипе Херлитца – пограничной форме буллёзного эпидермолиза и подтипе Аллопо – Сименса – рецессивном дистрофическом буллёзном эпидермолизе.

Таким образом, пациенты, не имеющие рубцов, ониходистрофии, атрофии кожи, милиумов, по всей вероятности, страдают простой

формой буллёзного эпидермолиза, в других случаях – пограничной формой дерматоза. Кроме клинических проявлений для установления диагноза необходимы электронно-микроскопические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические исследования, которые позволят определить разновидность генодерматоза.

Ранее каких-либо исследований в регионе Средней Азии по буллёзному эпидермолизу не проводилось, ввиду чего сотрудники РСНПМЦДВиК Министерства здравоохранения Республики Узбекистан с 2017 г. стали собирать материалы, касающиеся данной проблемы. Во-первых, надо было определить реальное число пациентов с буллёзным эпидермолизом в различных регионах республики; во-вторых, выявить его преимущественные формы путем клинических, лабораторных и генеалогических исследований; в-третьих, составить Национальный регистр пациентов с буллёзным эпидермолизом и подготовить соответствующие материалы по ведению данных пациентов (Национальные протоколы по диагностике, лечению и профилактике буллёзного эпидермолиза).

Целью настоящего исследования являлись изучение клинического полиморфизма буллёзного эпидермолиза и реализация методов наружной терапии пациентов, страдающих данным заболеванием.

В настоящее время Национальный регистр включает в себя 225 пациентов с различными формами буллёзного эпидермолиза, причем выявлены значительные отличия в распространенности данного заболевания по регионам республики (см. таблицу).

Как видно из представленных данных, наибольшее количество пациентов с буллёзным эпидермолизом регистрируется в южных регионах республики, где распространены близкородственные браки, связанные с некоторыми этническими особенностями данного населения.

Распространенность буллёзного эпидермолиза в различных регионах Республики Узбекистан

Регионы республики	Абсолютное число	Простая форма	Пограничная форма	Дистрофическая форма
Андижанская область	23	18	–	4
Бухарская область	16	4	–	12
3. Джизакская область	5	4	–	1
4. Кашкадарьинская область	32	18	–	14
5. Навоийская область	2	2	–	–
6. Наманганская область	21	9	–	12
7. Самаркандская область	25	19	–	6
8. Сурхандарьинская область	30	23	–	7
9. Сырдарьинская область	7	5	–	2
10. Ташкентская область	24	21	–	3
11. Ферганская область	12	10	1	1
12. Хорезмская область	17	6	–	11
13. Ташкент	6	6	–	–
14. Каракалпакстан	5	4	–	1
Итого	225	149	1	74

Противоположное состояние по заболеваемости отмечается среди жителей Каракалпакии (5 пациентов). Всего 2 пациента зарегистрировано в Навоийской области (промышленный район республики).

Среди 225 пациентов с буллёзным эпидермолизом было 126 (56,0%) лиц мужского пола и 99 (44,0%) – женского. По возрасту пациенты распределялись следующим образом: с момента рождения до 1 года наблюдалось 13 (5,8%) пациентов, от 1 до 5 лет – 58 (25,8%), от 5 до 10 лет – 45 (20,0%), от 10 до 18 лет – 63 (28,0%), старше 18 лет – 46 (20,4%). Согласно клиническим проявлениям, были выделены следующие формы буллёзного эпидермолиза (рис. 1–3): простая (Q81.0) – у 149 (66,3%) пациентов, пограничная (Q81.1) – 1 (0,4%), дистрофическая (Q81.2) – 74 (32,9%) и синдром Киндлера (Q81.8) – 1 (0,4%). Следует указать, что близкородственные браки были выявлены в 67,5% случаев при простой форме буллёзного эпидермолиза и в 91,2% – при дистрофической форме генодерматоза.

Наиболее заметным внекожным осложнением наследственного буллёзного эпидермолиза является псевдосиндактилия (рис. 4), конечную стадию которой часто обозначают деформацией по типу «варежки». Наиболее часто в нашей выборке пациентов данное осложнение встречалось при аутосомно-рецессивном типе буллёзного эпидермолиза, причиной которого является постоянное образование пузырей на кистях и стопах. Начинаясь как частичное заращение одного или нескольких межпальцевых промежутков, при тяжелых случаях заболевания происходит полное сращение всех пальцев с последующим заключением конечности с своеобразную ороговевшую коконоподобную оболочку [8]. Появление «кокона» обусловлено гиперплазией эпидермиса, роговой слой которого в 5 раз толще всех остальных подлежащих слоев [9].

Рис. 1. Простой тип буллёзного эпидермолиза

Рис. 2. Пограничный тип буллёзного эпидермолиза

Рис. 3. Дистрофический тип буллёзного эпидермолиза

Рис. 4. Дистрофический тип буллёзного эпидермолиза в сочетании с псевдосиндактилиями

Прогрессирующая деформация конечностей существенно изменяет их функции, происходит атрофия мышц пальцев, а костная система подвергается частичной резорбции [10]. Следует указать, что описанные осложнения редко встречаются при доминантном дистрофическом, пограничном и генерализованном простом буллёзном эпидермолизе.

Следует указать, что контрактуры возникают не только в периферических суставах, могут поражаться плечевые, тазобедренные суставы и позвоночник, что приводит к изменению осанки, нарушению ходьбы, снижению повседневной активности. Из анамнестических данных было отмечено усиление с возрастом симптоматики поражений суставного аппарата и позвоночника у пациентов именно с дистрофическим буллёзным эпидермолизом. При проведении контрольных рентгенологических исследований у пациентов с наличием контрактур в 88% случаев выявляли изменения в виде остеопороза, акроостеолиза, подвывихов плюсне-фаланговых и пястно-фаланговых суставов, резорбции головок пястных и плюсневых костей.

Весьма важным разделом клинического течения буллёзного эпидермолиза являются болезненность и дискомфорт в очагах поражений, устранение которых может значительно улучшить качество жизни пациентов [11]. При буллёзном эпидермолизе может возникать острая боль, которая связана не только с наличием пузырей или эрозий, но и с внекожными проявлениями дерматоза (кариес, стеноз пищевода и др.). При простом типе буллёзного эпидермолиза нами была выявлена наименьшая частота болевых ощущений (у 37 из 149 пациентов, что составляет 24,8%), в то время как при дистрофическом типе данный симптом регистрировался почти в 100% случаев. Нами было установлено, что при всех формах буллёзного эпидермолиза нарушается качество жизни: меньше – при простой, больше – при дистрофической, хотя в литературе имеются данные о том, что при простой форме буллёзного эпидермолиза выявляются более выраженные негативные явления, нежели при других формах [12].

Необходимо указать еще один важный клинический признак – зуд кожи, который рассматривается как один из физиологических защитных механизмов, помогающих охранять кожу от вредных внешних факторов [13]. Следует указать, что ранее наличие зуда сопоставлялось со свободными окончаниями тонких миелиновых волокон группы C, которые располагаются в эпидермисе [14]. В настоящее время выявлены рецепторы зуда непосредственно в кератиноцитах, в которых имеются нейропептиды (опиоидные пептиды, фактор роста нервов, вещество Р и др.) и рецепторы зуда кожи [15]. Зуд кожи был установлен у 199 из 225 пациентов (88,4%), он был связан с постоянным процессом заживления, сухостью кожи и незначительными воспалительными явлениями в очагах поражений [16]. Необходимо подчеркнуть, что наличие зуда приводит к появлению вторичных морфологических элементов (эрозии, корки и др.), сопровождающихся выбросом медиаторов воспаления, которые, в свою очередь, усиливают зуд кожи. В этой связи был выделен пруригинозный подтип дистрофической формы буллёзного эпидермолиза [17].

Согласно имеющимся стандартам по лечению пациентов с буллёзным эпидермолизом, был проведен индивидуальный расчет количества наружных и перевязочных материалов, правильное использование

которых позволяет достигнуть необходимой эпителизации очагов поражений [18, 19]. Важную роль в эпителизации эрозий у пациентов с буллёзным эпидермолизом играют разнообразные перевязочные материалы, которые способны сохранять водный баланс (гидрогелевые и губчатые повязки, абсорбирующие средства и защитные пленки). При дистрофической форме буллёзного эпидермолиза имеется риск развития плоскоклеточного рака кожи, который будет напоминать обычную незаживающую рану, следовательно, правильная наружная терапия является залогом профилактики серьезных осложнений основного заболевания [20].

Лечебное питание, направленное на коррекцию нутритивного статуса пациентов с буллёзным эпидермолизом, помогает оптимизировать устойчивость к инфекциям, рост и половое созревание, заживление ран и общее качество жизни [21, 22]. Характер лечебного питания напрямую зависит от клинической формы буллёзного эпидермолиза, следовательно, наиболее интенсивным оно должно быть при дистрофической форме дерматоза. Наличие врача-диетолога в мультидисциплинарной бригаде врачей позволяет правильно рассчитывать характер питания и значительно улучшать качество жизни пациентов.

Таким образом, клиническая картина буллёзного эпидермолиза характеризуется выраженным полиморфизмом ввиду наличия кожных и внекожных проявлений заболевания. Имеются некоторые особенности в клинических проявлениях буллёзного эпидермолиза с учетом климато-географических особенностей региона Средней Азии. Показано влияние некоторых этнических особенностей на развитие преимущественных форм буллёзного эпидермолиза. Одним из достижений дерматовенерологической службы явилось Постановление Президента Республики Узбекистан (ПП № 4440 от 9 сентября 2019 г.) о включении буллёзного эпидермолиза в группу орфанных заболеваний, что привело к созданию Национального регистра пациентов с буллёзным эпидермолизом (2020 г.) и составлению Национального протокола по диагностике, лечению и профилактике буллёзного эпидермолиза (2020 г.). Регламентация наружной терапии пациентов с буллёзным эпидермолизом и их адекватная реабилитация за счет имеющихся в республике санаторно-курортных комплексов позволят значительно повысить качество жизни пациентов, их социальный статус и осуществлять меры по профилактике развития данного заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fine J.D., Hintner H. (2014) *Life with Epidermolysis bullosa: etiology, diagnosis, multidisciplinary care and therapy*. New York: Springer Wien, 358 p.
2. Fine J.D., Johnson L.B., Suchidran C.M. (1994) The National Epidermolysis bullosa Registry. *J. Invest. Dermatol.*, vol. 102, pp. 545–565.
3. Koebner H. (1886) Hereditäre Anlage zur Blasenbildung (epidermolysis bullosa hereditaria). *Dtsch. Med. Wochenschr.*, vol. 12, pp. 21–22.
4. Fine J.D., Eady R.A.J., Bauer J.A. (2008) The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J. Amer. Acad. Dermatol.*, vol. 58, pp. 931–950.

5. Callot-Mellot C., Bodemer C., Caux F. (1997) Epidermolysis bullosa asquitsa in childhood. *Arch. Dermatol.*, vol.133, pp. 1122–1126.
6. Fine J.D., Bauer E.A., Gedde-Dahl T. (1999) *Epidermolysis bullosa: clinical, epidemiologic and laboratory advances and the findings of the National Epidermolysis bullosa Registry*. Baltimore: Johns Hopkin University Press.
7. Fine J.D., Johnson L.B., Tien H. (1994) Classification and regression tree statistical technique for diagnosis of major types of inherited epidermolysis bullosa (EB) – a split sample analysis of the National EB Registry dataset. *J. Invest. Dermatol.*, vol. 103, pp. 846–849.
8. Becker M.H., Swinyard C.A. (1968) Epidermolysis bullosa dystrophica in children: radiologic manifestations. *Radiology*, vol. 90, pp. 124–128.
9. McGrath J.A., O'Grady A., Mayou B.J., Eady R.A.J. (1992) Mitten deformity of the hands in severe generalized dystrophic epidermolysis bullosa: an histological, immunocytochemical and ultrastructural study. *J. Cut. Pathol.*, vol. 19, pp. 385–389.
10. Terriil P.J., Mayou B.J., VcKee P.H., Eady R.A.J. (1992) The surgical management of the hand in dystrophic epidermolysis bullosa. *Brit. J. Plast. Surg.*, vol. 45, pp. 432–442.
11. Weiner M.S. (2004) Pain management in epidermolysis bullosa: an intractable problem. *Ostomy Wound Manage.*, vol. 50, pp. 13–14.
12. Horn H.M., Tidman M.J. (2002) Quality of life in epidermolysis bullosa. *Clin. Exp. Dermatol.*, vol. 27, pp. 707–719.
13. Weisshaar E., Kucenic M.J., Fleischer A.B.J. (2003) Pruritis: a review. *Acta Dermatol. Venerol.*, vol. 213, pp. 5–32.
14. Ishihara M., Endo R., Rivera M.R. (2002) Bird's eye view observations of them subepidermal nerve network of normal guinea pig skin. *Arch. Dermatol. Res.*, vol. 294, pp. 281–285.
15. Greaves M.W. (2007) Recent advances in pathophysiology and current managements of itch. *Ann. Acad. Med.(Singapore)*, vol. 36, pp. 788–792.
16. Stander S., Steinhoff M., Schmerz M. (2003) Neurophysiology of pruritis – cutaneous elicitation of itch. *Arch. Dermatol.*, vol. 139, pp. 1463–1470.
17. Fine J.D., Eady R.A.J., Bauer E.A. (2000) Revised classification system for inherited epidermolysis bullosa: report of the Second International Consensus Meeting on diagnosis and classification of epidermolysis bullosa. *J. Amer. Acad. Dermatol.*, vol. 42, pp. 1051–1066.
18. Eisenberg M., Stevens L.H., Schofield P.J. (1978) Epidermolysis bullosa: new therapeutic approaches. *Australas. J. Dermatol.*, vol. 19, pp. 1–8.
19. Mellerio J.E., Weiner M., Denyer J.E. (2005) Medical management of epidermolysis bullosa: Proceedings of the 2nd International symposium on epidermolysis bullosa. *Int. J. Dermatol.*, vol. 46, pp. 795–800.
20. Fine J.D. (2004) Possible role of sentinel node biopsy in the management of squamous cell carcinomas in inherited epidermolysis bullosa. *Arch. Dermatol.*, vol. 140, pp. 1012–1013.
21. Allman S., Haynes L., MacKinnon P., Atherton D.J. (1992) Nutrition in dystrophyc epidermolysis bullosa. *Pediatr. Dermatol.*, vol. 9, pp. 231–238.
22. Birge K. (1995) Nutrition management of patients with epidermolysis bullosa. *J. Amer. Diet. Assoc.*, vol. 95, pp. 575–579.

Подана/Submitted: 16.09.2021

Принята/Accepted: 24.09.2021

Контакты/Contacts: rakhmatov1953@gmail.com