федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра: Кафедра дерматовенерологии имени профессора В.И.Прохоренкова с курсом косметологии и ПО

Реферат на тему: Врожденный буллезный эпидермолиз.

Выполнила: ординатор

Костылева Е.О.

2022г

Врожденный буллезный эпидермолиз – фенотипически и генетически гетерогенная

группа генодерматозов, основным клиническим проявлением которых являются пузыри,

возникающие после незначительного механического воздействия на коже и слизистых

оболочках вследствие генетически обусловленных дефектов структурных белков кожи,

обеспечивающих интраэпидермальные или дермоэпидермальные связи.

Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Развитие врожденного буллезного эпидермолиза (ВБЭ) обусловлено мутациями

генов, кодирующих структурные белки кожи, которые обеспечивают связь между

эпидермисом и дермой. К настоящему времени в 20 генах структурных белков кожи

выявлено более 1000 мутаций, способных приводить к развитию различных клинических

типов врожденного буллезного эпидермолиза.

С мутациями связаны нарушения синтеза белков: отсутствие белка, синтез

функционально неполноценного белка, синтез белка с нарушениями структуры,

облегчающими доступ к белку протеаз, что приводит к его быстрому разрушению.

Белками, с которыми связано развитие заболевания, являются кератины 5 и 14,

десмоплакин, плакофилин-1, плектин, интегрин α6β4, ламинин 332, коллагены VII и XVII

типов, киндлин. Эти белки имеют различную локализацию в коже: в кератиноцитах

локализуются кератины 5 и 14, внутри светлой пластинки (lamina lucida) базальной

мембраны – интегрин α6β4, ламинин 332, коллаген XVII типа, под темной пластинкой

(lamina densa) базальной мембраны – коллаген VII типа, на разных уровнях эпидермиса –

киндлин.

Эпидемиология заболевания

Согласно оценкам распространенность врожденного буллезного эпидермолиза на

территории 60 из 85 субъектов Российской Федерации в 2016 году составила 3,9 на

миллион населения, заболеваемость в 2016 г. составила 0,33 на миллион населения.

В большинстве стран мира отмечается преобладание в структуре заболевания

простого врожденного буллезного эпидермолиза, в ряде стран – дистрофического буллезного эпидермолиза; реже диагностируется пограничный тип заболевания. В Российской Федерации в 2016 году отмечено преобладание больных простым и дистрофическим врожденным буллезным эпидермолизом (48% и 24% соответственно).

Гендерные различия для врожденного буллезного эпидермолиза нехарактерны. Среди

зарегистрированных больных преобладают несовершеннолетние, что обусловлено

смертностью больных ВБЭ с тяжелым течением до достижения совершеннолетия и

отсутствием обращаемости за медицинской помощью совершеннолетних больных с

легким течением заболевания.

Классификация заболевания

Согласно рекомендациям Третьего международного согласительного совещания по

диагностике и классификации буллезного эпидермолиза (2008 г.) и их пересмотру в 2014

году, различают 4 основных типа и 6 субтипов врождённого буллезного эпидермолиза,

объединенных одним общим признаком – механической слабостью или хрупкостью

эпителиальных структур кожи. К основным типам ВБЭ относят: простой буллезный эпидермолиз (ПБЭ), пограничный буллезный эпидермолиз (ПогрБЭ), дистрофический буллезный эпидермолиз (ДБЭ) и синдром Киндлер.

Внутри основных субтипов выделено около 30 клинических форм заболевания. В

классификации врожденного буллезного эпидермолиза также учитываются уровни

кожного покрова, в которых образуются пузыри.

Клиническая картина заболевания

Основным клиническим признаком любого типа врожденного буллезного эпидермолиза является появление пузырей при незначительной механической травме. Для всех клинических форм простого буллезного эпидермолиза характерны полушаровидные, напряженные, целиком заполненные жидкостью пузыри, возникающие чаще в местах трения и травмирования. При пограничном и дистрофическом буллезном эпидермолизе пузыри вялые, со складчатой, свисающей под весом жидкости покрышкой, легко вскрывающиеся, образующиеся не только в местах травмирования, но и в местах растяжения кожи (подмышечные и паховые складки, шея). Множественные, с большой площадью поражения пузыри и эрозии могут наблюдаться при любых подтипах заболевания, единичные – преимущественно при простых подтипах. Образование милиумов на коже присуще любому типу заболевания, пигментные невусы характерныдля рецессивного дистрофического субтипа. При всех пограничных и дистрофических субтипах болезни наблюдается длительное заживление эрозий. Пациенты, страдающие любым субтипом врожденного буллезного эпидермолиза, предъявляют жалобы на образование пузырей и/или эрозий на коже и слизистых оболочках, которые могут сопровождаться болезненностью и зудом.

*Простой буллезный эпидермолиз тяжелый генерализованный (Кебнера)*

Заболевание начинается с рождения или первых месяцев жизни. Для данного

субтипа характерно образование множественных генерализованных пузырей. Первые

пузыри возникают, как правило, на стопах, реже – на других отделах конечностей, шее,

спине, ягодицах. Наиболее выраженные клинические проявления заболевания

регистрируются в возрастном периоде до 1 года, в дальнейшем кожный процесс

стабилизируется, его ухудшение наблюдается летом, значительное улучшение – в зимнее

время года. В раннем детском возрасте появляются гиперкератотические участки на

подошвах и гипергидроз ладоней и подошв, сохраняющиеся и во взрослом возрасте. В

период полового созревания и климакса наблюдается улучшение кожного процесса.

*Простой буллезный эпидермолиз локализованный (Вебера-Коккейна)*

Первое появление пузырей наблюдается, как правило, на стопах и ассоциировано с

началом ходьбы, но может возникать и раньше. В дальнейшем пузыри появляются на

кистях, их образование всегда ассоциировано с травмированием. Эпителизация пузырей

происходит с образованием милиумов.

Прогрессирование заболевания наблюдается до 4–5-летнего возраста, в

дальнейшем регистрируется постепенное улучшение кожного процесса. Гиперкератоз

подошв развивается до 10-летнего возраста, во время полового созревания появляется или

усиливается гипергидроз и утолщение ногтей на стопах.

*Простой герпетиформный буллезный эпидермолиз (Доулинг-Меара)*

Множественные генерализованные пузыри на коже и слизистой оболочке полости

рта появляются с рождения или в течение первой недели жизни и не имеют отчетливой

связи с травмированием. Склонность к группировке (герпетиформность) и вторичная

пигментация наблюдаются с 3–6 месячного возраста пациента. Прогрессирование

заболевания наблюдается в возрастной период до 1 года, затем характерна стабилизация

процесса и постепенное улучшение вплоть до полного прекращения появления пузырей

или редкого их появления в связи с механической травмой. Гиперкератоз на подошвах и

изменения ногтей развиваются с первых лет жизни. С 2-х летнего возраста больного

становится отчетливой сезонность обострений – ухудшение летом и улучшение зимой, у

некоторых больных регистрируется разрешение высыпаний во время лихорадки.

Также у пациентов наблюдаются некожные проявления заболевания: запоры,

анальные трещины, затруднение дыхания, бледность, слабость, головокружение,

пищеводный рефлюкс, анемия. У взрослых может возникнуть базальноклеточный рак

кожи.

*Генерализованный тяжелый пограничный буллезный эпидермолиз (летальный*

*Херлица)*

Заболевание характеризуется появлением и распространением с рождения или с

первых дней жизни вялых, множественных, быстро вскрывающихся пузырей и/или эрозий

на коже и слизистых оболочках, образованием грануляций вокруг ногтей и рта. Нередко

при рождении наблюдается аплазия кожи, охриплость голоса, деформации ногтей или

анонихия. После прорезывания зубов заметна гипоплазия эмали.

Заживление эрозий происходит с рубцовой атрофией, которая при локализации на

слизистой оболочке полости рта приводит к микростомии и анкилоглоссии. Также

нередко наблюдаются эрозии и помутнение роговицы, сращение век. Со временем

развивается диффузная алопеция, у взрослых лиц – плоскоклеточный рак кожи.

К некожным проявлениям заболевания относятся: отставание в росте и развитии,

нарушение дыхания, анемия, реже – гастроэнтерит, пневмония, сепсис. Наиболее тяжело

протекает ларинго-трахеальное поражение. Летальный исход в первые месяцы и годы

жизни связан с дыхательной недостаточностью, пневмонией, сепсисом, дистрофией.

Больные, пережившие первые годы жизни, в дальнейшем страдают от дисфагии, сужения

пищевода, аномалий мочеполовой системы, стриктур уретры, стеноза гортани,

затруднения дыхания, анемии.

*Генерализованный среднетяжелый пограничный буллезный эпидермолиз (не*

*Херлица)*

Первые пузыри появляются с рождения или с первых дней жизни,

преимущественно на кистях и стопах, а также слизистых оболочках. но в последующем

возникают и на других участках тела. Они – вялые, множественные, быстро

вскрывающиеся с формированием эрозий, Вокруг ногтей и рта образуются грануляции.

После прорезывания зубов обнаруживают гипоплазию зубной эмали и углубления в ней.

В возрасте до 2 лет возможен летальный исход в связи с поражением дыхательных путей.

В дальнейшем состояние кожи и слизистых оболочек улучшается, кожные эрозии

эпителизируются с образованием поверхностной атрофии. Иногда остаются пораженными

только кисти и стопы. Возможно развитие ониходистрофий и утраты ногтей, а также

алопеции. Могут развиваться 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. Описаны случаи

локализованного поражения кистей и стоп с дистрофией ногтей и гипоплазией зубной

эмали без серьезных нарушений состояния здоровья. Отличительным признаком

заболевания от нетяжелых рецессивных подтипов дистрофического буллезного

эпидермолиза является гипоплазия зубной эмали и углубления в ней.

*Пограничный буллезный эпидермолиз с поздней манифестацией*

Пузыри и эрозии появляются не с рождения, а в детском или молодом возрасте.

Помимо типичных пузырей и эрозий, располагающихся преимущественно на

кистях и стопах, реже – на локтях, коленях и в полости рта, отмечается ониходистрофия

или отсутствие ногтей, наблюдается гипергидроз, несовершенный амелогенез

(неправильное или несовершенное развитие зубной эмали), потеря дерматоглифики и

медленно прогрессирующая атрофия кожи.

*Доминантный дистрофический врожденный буллезный эпидермолиз*

Лишь у небольшого числа пациентов пузыри на коже и слизистой оболочке

полости рта появляются с рождения, у большинства – с первого месяца жизни. Пузыри

как правило, располагаются в местах давления и трения, но могут появляться и спонтанно

на любых участках кожи, чаще – в акральных зонах. Со второго года спонтанного

возникновения пузырей не происходит, а к 4–5-летнему возрасту жизни больного пузыри

появляются только после заметной травмы. На заживших участках кожи образуются

милиумы и пигментные невусы. Появление высыпаний на слизистой оболочке полости

рта становится редким или полностью прекращается к 9–10 году жизни. Состояние кожи

стабилизируется в период полового созревания и остается неизменным в последующие

годы. В единичных случаях появление пузырей прекращается к 12–13 годам.

*Рецессивный дистрофический тяжелый генерализованный буллезный эпидермолиз*

*(Аллопо-Сименса)*

Заболевание начинается с рождения (многие пациенты рождаются с отсутствием

эпидермиса на руках и/или ногах), реже – с первых дней жизни. Поражение слизистых

оболочек также наблюдается с первых дней жизни.

Характерно появление множественных вялых пузырей и эрозий, быстро

увеличивающихся в размерах. Симптом Никольского – резко положительный. Заживление

эрозий происходит медленно – от 3–4 дней (при мелких эрозиях) до нескольких месяцев,

процесс эпителизации ухудшается с возрастом. После заживления отмечается рубцовая

атрофия кожи, при этом образование рубцов в складках ограничивает движения.

Псевдосиндактилии и контрактуры пальцев развиваются с первых месяцев и лет жизни,

их прогрессирование препятствует росту и развитию кистей и стоп, затрудняют

самообслуживание, передвижение. В период полового созревания отмечается

стабилизация кожных проявлений.

Дети отстают в психомоторном, физическом и половом развитии. В подростковом

возрасте умственное развитие выравнивается, но сохраняется крайняя истощенность,

низкие рост и вес больных, сниженная подвижность, после пубертатного возраста рост

волос на теле отсутствует.

При наличии эрозий на слизистой оболочке глаз с возрастом частота эпизодов

эрозирования уменьшается, заживление эрозий происходит с облачковидным

помутнением роговицы и сращением век. Заживление эрозий во рту завершается

рубцеванием с развитием микростомии, заращением вестибулярных складок,

анкилоглоссии, сглаживанием сосочков языка, своеобразным дефектом речи; заживление

эрозий в глотке и пищеводе – развитием дисфагии, стриктур и стеноза пищевода, пищеводного рефлюкса; заживление эрозий в прямой кишке – сужением анального отверстия с затруднением дефекации. У больных наблюдаются кариес и аномалии расположения зубов, частичная или полная их потеря. Часто поражается мочеполовая система с образованием стриктур уретры и влагалища, наблюдается почечная недостаточность. Страдает костно-мышечная система, наблюдаются миалгии, артралгии, остеопороз, сгибательные контрактуры пальцев приводят к деформациям кистей и стоп. Прогрессирующая гипохромная анемия и увеличение СОЭ наблюдается у всех больных. В третьем – четвертом десятилетиях жизни наблюдается развитие быстро метастазирующего плоскоклеточного рака кожи в области хронических кожных язв и/илина рубцах.

*Рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз инверсный*

Пузыри на коже и слизистой оболочке появляются с первой недели жизни, с 2–6-

летнего возраста высыпания локализуются на типичных для этого подтипа участках –

преимущественно в складках, на проксимальных отделах конечностей, шее и туловище.

Поражение кистей и стоп минимально, хотя часть ногтей утрачивается в детском возрасте.

Характерно заживление эрозий в полости рта и пищеводе с рубцеванием, что

обусловливает микростомию, анкилоглоссию, стриктуры пищевода. Те же процессы на

других слизистых оболочках вызывают диарею или запоры, нарушение мочеиспускания,

помутнение роговицы, сращение век, стриктуры влагалища.

У взрослых поражение кожи менее обширно, наблюдается преимущественно в

складках и завершается рубцеванием, ограничивающим движения. С возрастом

развивается диффузная алопеция вплоть до полного облысения. Поражение слизистых

оболочек с возрастом прогрессирует: наблюдается постоянная дисфагия. В третьем-

четвертом десятилетиях жизни наблюдается развитие быстро метастазирующего

плоскоклеточного рака кожи в области хронических кожных язв и/или на рубцах.

Снижается слух, что связано с сужением слухового прохода. Отмечаются позднее

половое развитие, отсутствие роста волос на теле после пубертатного возраста.

*Дистрофический буллезный эпидермолиз пруригинозный*

Заболевание начинается с рождения или с раннего детского возраста, в отдельных

случаях с периода полового созревания.

Заболевание характеризуется умеренно выраженным образованием пузырей,

преимущественно на конечностях, после заживления эрозий остается рубцовая атрофия

кожи, милиумы. 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). У взрослых на голенях образуются лихеноидные папулы и бляшки,узловатые пруриго-подобные высыпания, наблюдается ониходистрофия. Исключительно сильный зуд провоцирует появление пузырей, экскориаций, милиумов.

*Синдром Киндлер*

Типичные клинические проявления синдрома Киндлер развиваются с рождения и

включают в себя образование пузырей на коже и слизистых оболочках, последующее

рубцевание с формированием рубцовых деформаций, контрактур, псевдосиндактилий,

микростомии и анкилоглоссии, фоточувствительность, стенозирующие

урогенитального тракта в виде сужения пищевода, мочеточников и влагалища, патологию

зубо-челюстной системы (нарушение прорезывания зубов, кариес, периодонтит,

кровоточивость и структурная слабость десен и /или их опухание, постепенное

расшатывание и безболезненное выпадение постоянных зубов вплоть до полной адентии).

Нередко наблюдаются дистрофия ногтевых пластинок (истончение, изогнутость,

дорсальный птеригиум), эктропион нижних век, ладонно-подошвенная кератодермия,

псевдоаингум (циркулярные фиброзные перетяжки пальцев вплоть до спонтанной

ампутации), лейкокератоз губ, нарушение потоотделения (ангидроз или гипогидроз),

скелетные аномалии. Во взрослом возрасте у пациентов с синдромом Киндлер

повышается риск развития плоскоклеточного рака кожи и слизистых оболочек.

Другие подтипы врожденного буллезного эпидермолиза встречаются крайне редко.

Клинические проявления врожденного буллезного эпидермолиза могут различаться

даже в случае одной мутации и быть похожими при различных мутациях различных

генов.

Диагностика заболевания

Диагностика врожденного буллезного эпидермолиза основывается на сопоставлении данных анамнеза, клинической картины, результатов патолого- анатомических исследований биопсийного материала кожи. При необходимости проводятся генетические исследования.

Критерии установления диагноза/состояния:

1. анамнестические данные – начало заболевания с рождения или в первые месяцы

или годы жизни, связь между травмированием кожи и появлением пузырных

высыпаний, возможное наличие аналогичного заболевания у родственников (с учетом типа наследования – аутосомно-рециссивного или аутосомно- доминантного и различной пенетрантности генов, в связи с чем у двух родственников может быть различная степень тяжести болезни – от легкой до тяжелой).

1. Физикальное обследование демонстрирует характер высыпаний, первичным морфологическим элементом которых является пузырь, особенности локализации высыпаний, поражения придатков кожи, зубов, внутренних органов при различных клинических формах врожденного буллезного эпидермолиза.
2. Патолого-анатомическое исследование биопсийного маериала кожи проводится для дифференциальной диагностики врожденного буллезного эпидермолиза с другими пузырными заболеваниями кожи, а также для диагностики осложнений заболевания – плоскоклеточного рака кожи. Для диагностики субтипов заболевания необходимо проведение патолого- анатомического исследования биопсийного материала кожи с применением иммунофлюоресцентных методов, при котором оценивается свечение антител к структурным белкам кожи в зоне базальной мембраны. Уменьшение интенсивности или отсутствие свечения антител к определенному белку свидетельствует о нарушении его продукции. Субтип заболевания может быть также определен в результате исследования биоптата кожи методом электронной трансмиссионной микроскопии.
3. Генетические исследования – позволяют определить ген, в котором произошла

патогенная мутация и характер патогенной мутации. Учитывая, что клинические проявления врожденного буллезного эпидермолиза могут быть различны даже в случае одной мутации и быть похожими при мутациях различных генов, для установления субтипа заболевания необходимо проведение патолого-анатомического исследования биопсийного материала кожи с применением иммунофлюоресцентных методов или электронной микроскопии биоптата кожи или генетических исследований.

Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения.

Этиопатогенетической терапии врожденного буллезного эпидермолиза не существует. Терапия включает уход за пораженной и непораженной кожей, лекарственную терапию поражений кожи и слизистых оболочек, лечение осложнений заболевания (анемии, псевдосиндактилии, кариеса и адентии, стриктур пищевода, остеопороза и др.) специалистами соответствующего профиля (врачом-терапевтом, гематологом, гастроэнтерологом, хирургом, стоматологом). Ряда осложнений можно избежать с помощью лечебного питания. В некоторых случаях необходима хирургическая обработка ран.

Пузыри перед вскрытием, эрозии и язвы перед перевязкой обрабатывают

раствором антисептика, предпочтительно водным. Вскрытие пузырей проводят иглой для

подкожных инъекций, хирургической иглой, ножницами или скальпелем, обработанными

антисептиками. Пузырь прокалывают параллельно его покрышке, не задевая дно, создав 2

отверстия, входное и выходное. Содержимое с помощью марлевой салфетки аккуратно

удаляется легкими промакивающими движениями во избежание увеличения площади

пузыря. При выраженной болезненности в области пузыря его содержимое можно

аспирировать шприцом. Покрышку пузыря удалять нежелательно в связи с

дополнительными болевыми ощущениями, однако покрышка может быть удалена во

избежание повторного наполнения пузыря экссудатом. Проколотые пузыри затем

повторно обрабатывают раствором антисептика.

Медицинская реабилитация, медицинские показания и

противопоказания к применению методов реабилитации

Пациентам с врожденным буллезным эпидермолизом противопоказана работа с

производственными химическими и физическими раздражителями, при нервно-

психическом или физическом напряжении.

При наличии у пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом признаков

депрессии необходимо проводить психореабилитационное лечение совместно с врачами-

психиатрами и врачами-психотерапевтами.

В случае наличия у пациентов псевдосиндактилий и контрактур суставов показано

проведение занятий лечебной физкультурой, применение ортезов и компрессионных

перчаток для сохранения подвижности суставов пальцев кистей и стоп.

Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и

противопоказания к применению методов профилактики

С целью оценки риска появления больного ребенка в семье, информирования семьи

о риске развития наследственного заболевания, о возможных диагностических и

терапевтических методах проводится пренатальная диагностика – медико-генетическое

консультирование семьи. Показания для консультирования – предыдущее рождение ребенка с врожденным буллезным эпидермолизом, наличие заболевания у одного из родителей, установленное или подозреваемое заболевание в семье. Генетический анализ образцов крови и кожи больного позволяет уточнить тип и субтип врожденного буллезного эпидермолиза, а также обнаружить мутацию соответствующего гена. При наступлении беременности в сроки 10–12 недель проводят биопсию ворсин хориона, в которых ведется поиск уже известной мутации. Быстрое получение результатов (в течение 3–4 дней после взятия материала) позволяет принять решение о прерывании беременности своевременно.

У пациента с врожденным буллезным эпидермолизом профилактические меры в

отношении появления пузырей на коже и слизистых оболочках включают ограничение

возможности травмирования кожи (одежда, диета, особенности ухода, неадгезивные

повязки, наружные средства, уход за полостью рта).

Для профилактики развития осложнений необходимо диспансерное наблюдение

пациентов с периодическим контролем лабораторных показателей для выявления и

контроля анемии, полным осмотром пациентов с целью раннего выявления

злокачественных опухолей кожи, своевременным лечением зубов.

В связи с тем, что у пациентов с рецессивным дистофическим буллезным

эпидермолизом и пограничным буллезным эпидермолизом, особенно с длительно

незаживающими эрозиями, отмечается высокий риск образования агрессивного

плоскоклеточного рака кожи (дебют заболевания в 20–30 лет), необходима его

своевременная диагностика, которая включает в себя:

* осмотр всего кожного покрова, включая кожу головы, кожу волосистой части

головы, видимые слизистые, в том числе перианальную область каждые 6 месяцев.

* уделяется особое внимание местам с хроническими гиперкератотическими

наслоениями и ранам с бородавчатой поверхностью.

* проведение своевременной множественной биопсии участков кожи с

гиперкератозом и бородавчатой поверхностью, особенно не поддающихся

соответствующему лечению.

* раннее широкое иссечение патологического образования вместе с окружающими

тканями при гистологически подтвержденном диагнозе плоскоклеточного рака

кожи.

Список литературы

Клинические рекомендации Врожденный буллезный эпидермолиз 2020г., разработчики: Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов»; Общероссийская общественная организация «Союз педиатров России».