

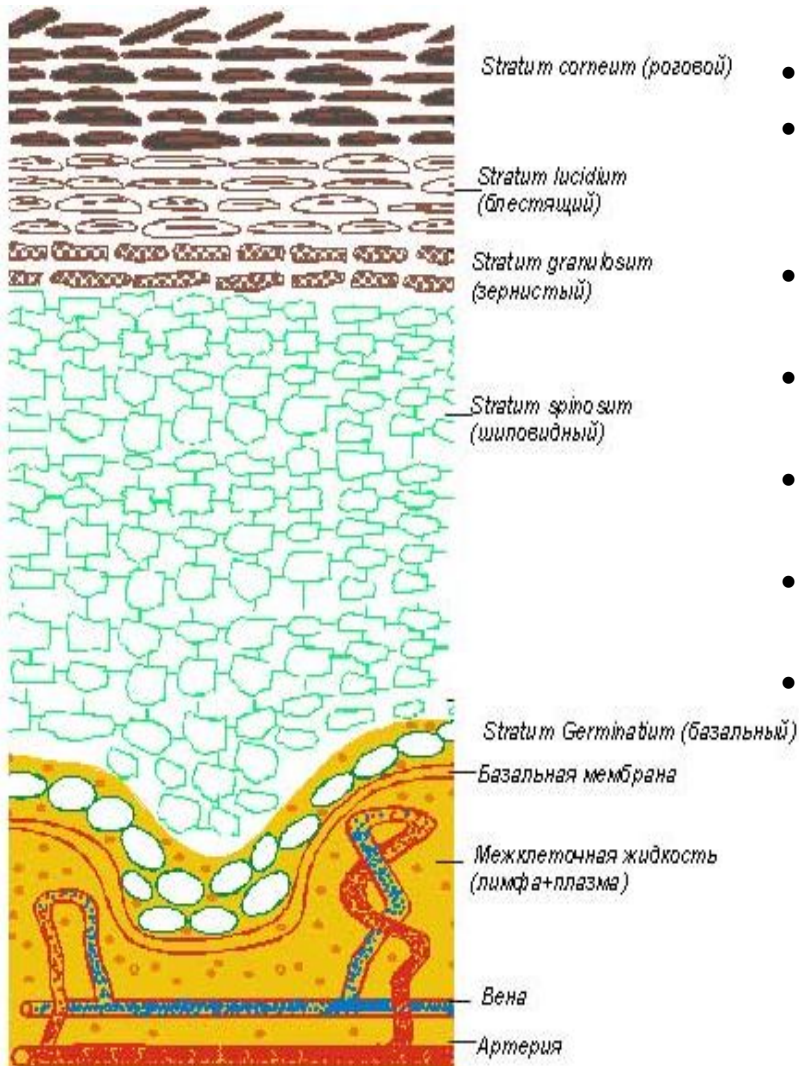
Случай из практики Эпидермолиз буллёзный врожденный

Практическое занятие
Цикл ТУ «Актуальные вопросы
педиатрии»
Запорожье, 2016

Эпидермолиз буллёзный врожденный
(epidermolysis bullosa congenita;
гистологическое epidermis эпидермис +
греч. lysis разрушение, растворение;
лат. bulla водяной пузырь)



Эпидермис



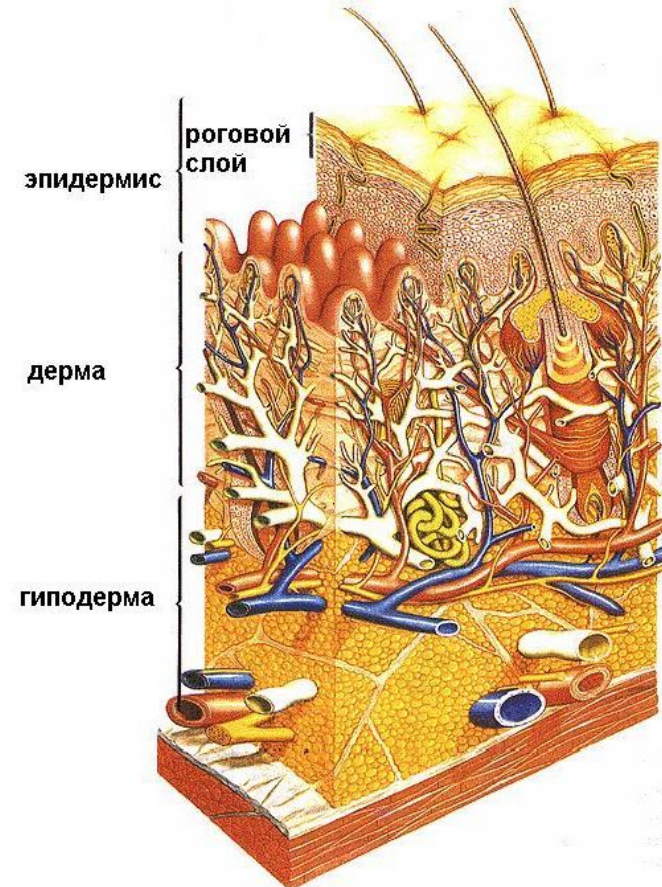
- пять слоев эпидермальных клеток.
- Самый нижний слой — базальный — располагается на базальной мембране 1 ряд призматического эпителия.
- шиповатый слой (3-8 рядов клеток с цитоплазматическими выростами),
- зернистый слой (1-5 рядов уплощенных клеток),
- блестящий (2-4 ряда безъядерных клеток, различим на ладонях и стопах)
- роговой слой, состоящий из многослойного ороговевающего эпителия.
- Эпидермис также содержит меланин, который окрашивает кожу и вызывает эффект загара.

Дерма, или собственно кожа, представляет собой соединительную ткань и состоит из 2-х слоев

Сосочковый слой - располагаются многочисленные выросты, содержащие в себе петли капилляров и нервные окончания

Сетчатый слой, содержащий кровеносные и лимфатические сосуды, нервные окончания, фолликулы волос, железы, а также эластические, коллагеновые и гладкомышечные волокна, придающие коже прочность и эластичность

Подкожно-жировая клетчатка состоит из пучков соединительной ткани и жировых скоплений, пронизанных кровеносными сосудами и нервными волокнами. Физиологическая функция жировой ткани заключается в накоплении и хранении питательных веществ, терморегуляция



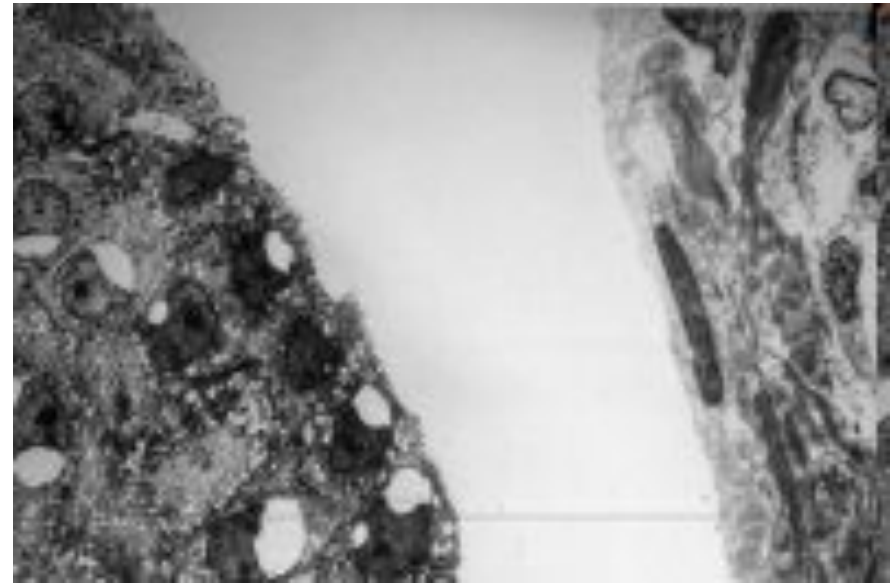
Наследственный буллезный эпидермолиз - группа пузырных наследственных кожных заболеваний, включающая более 20 моногенных дерматозов.

- Редкие наследственные хронические заболевания кожи.
- Основным признаком являются пузыри, возникающие в местах, чаще подвергающихся давлению и трению ("механобуллезная болезнь").
- Начинается сразу после рождения или в первые годы жизни ребенка.

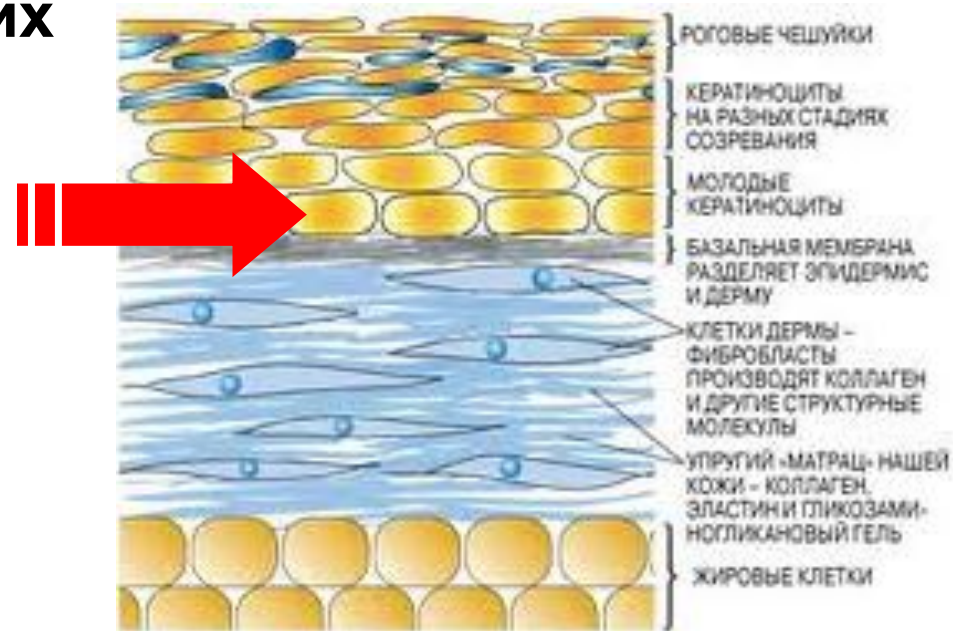


- Наличие или отсутствие рубцов после заживления дает основание для разделения всех форм на дистрофические и простые.
- С введением в диагностику наследственного буллезного эпидермолиза метода электронной микроскопии все формы стали разделять на 3 группы:
 - Простой
 - Пограничный
 - Дистрофический

- При простых формах буллезного эпидермолиза образование пузырей происходит в результате **цитолиза базальных эпителиоцитов**, что выявляется на электронограммах в виде резко выраженного отека их цитоплазмы с разрывом клеточной оболочки.



- При этом **неповрежденная базальная мембрана находится в основании пузыря**.



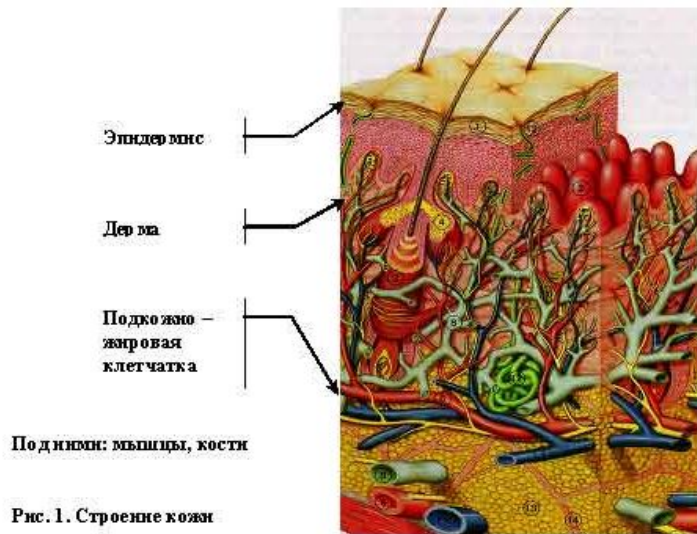
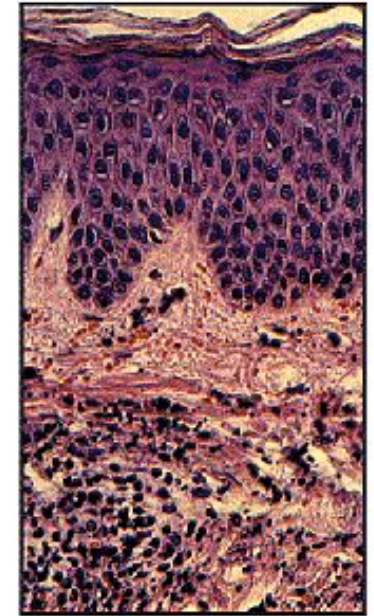


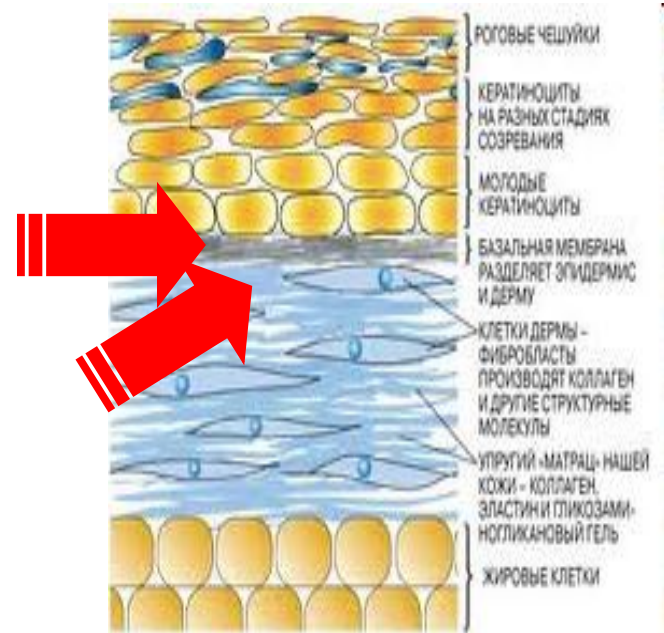
Рис. 1. Строение кожи

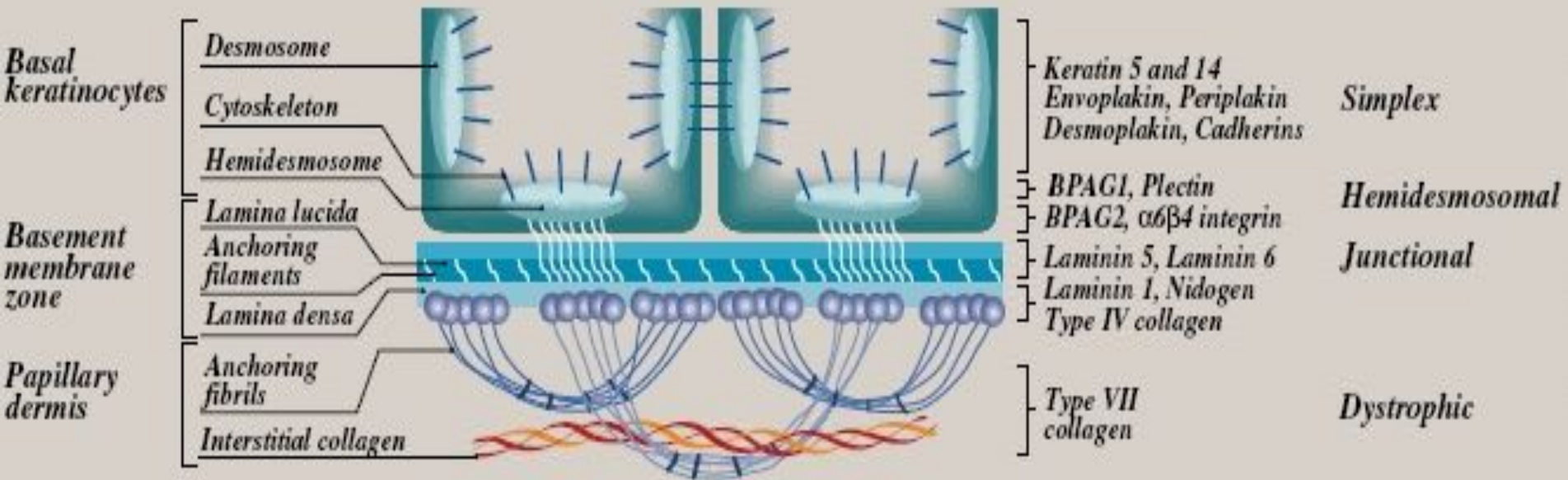
Строение кожи



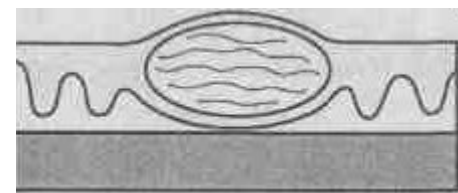
- Структурные компоненты базальной мембраны могут отсутствовать или уменьшаться в количестве при врожденных заболеваниях.
- В верхней части зоны базальной мембраны, в lamina lucida, полудесмосомы связывают базальные кератиноциты и базальную мембрану

- При пограничных формах отделение эпидермиса от дермы происходит на уровне светлой пластинки базальной мембраны эпидермиса из-за неполноценности полудесмосом и крепящих филаментов. **Плотная пластинка базальной мембраны находится в основании пузырей.**
- При дистрофических формах отделение эпидермиса от дермы происходит ниже базальной мембраны и связано с неполноценностью крепящих фибрилл - структур, соединяющих базальную мембрану с дермой.





Интраэпидермальная сепарация



Субэпидермальная сепарация

Повреждение VII типа коллагена приводит к образованию пузыря под базальной мембраной, на месте пузыря формируется рубец. Если же полости располагаются над базальной мембраной, рубцов не остается.



Коллаген



- отсутствие VII типа коллагена и якорных филаментов (или уменьшение их количества) приводит к формированию выраженных рубцов.
- **Наиболее тяжелая форма - рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз** - характеризуется деформацией кистей и стоп, появлением грубых рубцов в верхних дыхательных путях и желудочно-кишечном тракте и ранней смертью.

Простой буллезный эпидермолиз

- проявляется с рождения или первого месяца жизни.
- Первые пузыри возникают на стопах, реже на кистях, последующие - в местах давления одежды и обуви, а также трения (шея, поясница, локти, колени).
- С возрастом количество высыпаний уменьшается, что, по-видимому, связано с навыками больных избегать механических травм.
- Обострение всегда происходит в теплое время года, хотя у маленьких детей сезонные колебания не всегда заметны.



Пузыри и эрозии возникают через короткое время после травмы (20 - 30 мин).

Пузыри имеют полушаровидную форму, плотную упругую покрывку, серозное или реже кровянистое содержимое. Вокруг пузыря возникает кольцо гиперемии.

- Субъективно появление пузыря сопровождается жжением, болью, особенно интенсивной в первые часы после его образования.
- Опорожнение пузыря приносит облегчение больному и препятствует дальнейшему увеличению их размеров.
- Заживление происходит быстро (2 - 3 дня), при этом крышка пузыря подсыхает и отслаивается.
- Если крышку пузыря срезать, то образовавшаяся эрозия покрывается корочкой и заживление несколько затягивается.
- Период заживления сопровождается зудом.
- После заживления могут наблюдаться легкое шелушение и пигментация. Характерно повторное возникновение пузырей на одном и том же месте.

- У всех больных отмечается гипергидроз ладоней и подошв. Постепенно на местах давления и трения на подошвах формируется очаговый гиперкератоз.
- Изменения ногтевых пластинок (желтовато-серая окраска, утолщение, искривление) наблюдаются у всех взрослых больных. Микозы стоп нередко присоединяются к основному заболеванию.
- У детей младшего возраста иногда появляются **пузыри на слизистой оболочке полости рта**, однако из-за быстрого заживления эрозий они часто остаются незамеченными, а при инфицировании диагностируется афтозный стоматит.

Простой локализованный буллезный эпидермолиз

- Высыпания располагаются исключительно на кистях и стопах.
- В литературе описаны случаи, когда первые признаки болезни возникали значительно позже, чем обычно, - у взрослых во время военной службы или сельскохозяйственных работ при повышении нагрузки на стопы.
- У отдельных больных заболевание начинается с распространенных высыпаний, которые постепенно переходят в локализованные, что свидетельствует о генетической общности генерализованного и локализованного простого буллезного эпидермолиза.



Простой герпетический буллезный эпидермолиз

- Наследуется аутосомно-доминантно, однако часто встречаются спорадические случаи.
- Заболевание начинается с рождения или первой недели жизни.
- Первые высыпания обычно располагаются на кистях и стопах, быстро происходит их распространение, что сопровождается нарушением общего состояния ребенка (потеря аппетита, беспокойство, нарушение сна, нередко подъем температуры).



Простой герпетический буллезный эпидермолиз (продолжение)

- Пузыри быстро эрозируются, и участки, лишенные эпителия, занимают иногда большую часть кожного покрова. Развивается вторичное инфицирование эрозий, обезвоживание.
- К 3 - 6-месячному возрасту высыпания приобретают типичный для этой формы вид - полушаровидные пузыри с напряженной крышкой и серозным, геморрагическим или гнойным содержимым, а также эрозии, покрытые корочками, образуют кольцевидные, дугообразные, фестончатые очаги, в центре которых расположена зона пигментации. Каждая отдельная эрозия заживает быстро, заживление всего очага растягивается на 1 - 1,5 мес.

Простой герпетиформный буллезный эпидермолиз (продолжение)

- Прогрессирование патологического процесса может наблюдаться от нескольких месяцев до года, после чего наступает постепенное улучшение - уменьшение площади поражения кожи, более редкое возникновение пузырей и инфицирования высыпаний, нормализация общего состояния.
- С 2 - 3-летнего возраста у больных становится отчетливой сезонность обострений - летом высыпаний становится больше. Иногда отмечается полное разрешение высыпаний при подъеме температуры тела выше 38° С во время инфекционных заболеваний.
- К концу первых десяти лет жизни возникновение пузырей становится редким, а во втором прекращается.

Тяжелый **пограничный** буллезный эпидермолиз

- Заболевание является самой тяжелой формой наследственной пузырчатки, приводит к смерти ребенка в первые недели или месяцы жизни, наследуется аутосомно-рецессивно.
- Тяжелое общее состояние ребенка, резкая анемия
- Высыпания в виде вялых, легко эрозирующихся пузырей сразу становятся генерализованными. Характерными являются наличие **грануляций по краю эрозий**, особенно выраженных на лице и ногтевых валиках,
- **Часто отслойка эпидермиса происходит без образования пузыря. Заживление медленное, с атрофией кожи.**
- **В полости рта всегда имеются эрозии.** Пузыри могут образовываться также в пищеводе, гортани, привратнике желудка, тонкой и прямой кишке, желчном пузыре, уретре, почках.
- **Больные резко отстают в физическом развитии.** Смерть наступает в результате асфиксии отслоившейся покрывкой пузыря или дерматогенного сепсиса.

Доминантный дистрофический буллезный эпидермолиз

- Болезнь наследуется аутосомно-доминантно, начинается с рождения или первых дней жизни. В первые месяцы поражение кожи генерализованное, в дальнейшем пузыри возникают обычно на одних и тех же часто травмируемых участках: кистях, стопах, коленях, локтях, шее. Заживление происходит с образованием атрофического рубца с четкой границей, легкой складчатостью кожи в области рубца, пигментацией (рис.3).



- **Ногтевые пластинки поражены у всех больных**, чаще они дистрофичны.

- **Рост и развитие детей не нарушены.**

- В раннем возрасте может возникать нарушение проходимости пищевода, что выражается в поперхивании, рвоте при употреблении твердой пищи, слюнотечении, боли при глотании. Эти явления обратимы.

- **С возрастом пузыри появляются все реже**, и у взрослых о наличии болезни могут напоминать только дистрофические изменения ногтей и едва заметные рубцы на локтях, коленях и лодыжках

Доминантный дистрофический буллезный эпидермолиз продолжение





Рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз

- Болезнь наследуется аутосомно-рецессивно, протекает тяжело, часто приводит к смерти в раннем возрасте.
- Заболевание всегда возникает с рождения или первых часов жизни
- **Уже при рождении часто эрозирована кожа конечностей.**
- В первые дни жизни происходит распространение высыпаний, причем пузыри возникают не только в результате легких травм кожи, давления и трения, но и спонтанно.
- Даже крупные эрозии заживают сравнительно быстро (в зависимости от размеров за 3 - 10 дней), но постоянно появляются новые.



- Заживление происходит с образованием атрофических рубцов, на кистях и стопах постепенно развиваются контрактуры и синдактилии.
- Ногтевые пластинки отсутствуют с рождения или постепенно утрачиваются в результате образования подногтевых пузырей.
- Рубцовая атрофия кожи волосистой части головы проявляется диффузной разреженностью волос и их дистрофическими изменениями.



- На слизистой оболочке полости рта, пищевода, прямой кишки возникают множественные пузыри.
- Процесс рубцевания во рту приводит к ограничению подвижности языка, атрофии его сосочков, заращению вестибулярных складок и микростомии, в пищеводе - к его сужению, нарушению проходимости пищи, в прямой кишке - к хроническим запорам, резким болям при дефекации.



- Зубы поражены у всех больных, преобладают кариес, дефекты зубной эмали, аномалии расположения.
- Поражение слизистой оболочки глаз часто наблюдается в детском возрасте, что клинически проявляется жжением, болями при попытке открыть глаза. Эпителизация эрозий конъюнктивы происходит быстро (2 - 4 дня). Рубцевание на роговице завершается образованием облачковидных помутнений, существенно не нарушающих зрение.
-

- Общее состояние больных характеризуется слабостью, быстрой утомляемостью, длительными периодами субфебрилитета. Постоянные болезненные ощущения приводят к ограничению подвижности больных, замедлению психомоторного и физического развития, социальной дезадаптации. Отмечается гипохромная анемия.
- С возрастом способность к заживлению эрозивноязвенных поражений снижается, некоторые очаги не заживают несколько месяцев и даже лет. На таких очагах, а также на рубцах могут формироваться эпителиальные опухоли, чаще плоскоклеточный рак, резистентный к терапии.
- Среди причин смерти в первый год жизни наиболее часты асфиксия, аспирационная пневмония, дерматогенный сепсис, в возрасте старше 30 лет - злокачественные опухоли кожи.

Патогенетическая терапия

В коже больных рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом вырабатывается избыточное количество структурно измененной коллагеназы.

Патогенетически обосновано применение препаратов, ингибирующих выработку или активность коллагеназы – дифенина (фенитоина), эритромицина, больших доз витамина Е и ретиноидов.

Симптоматическа терапия

- Общая терапия включает применение антибиотиков широкого спектра действия при вторичном инфицировании высыпаний (их назначают только при нарушении общего состояния больного),
- Антигистаминные
- Седативные препараты при выраженном зуде,
- Анаболические, общеукрепляющие средства и ферменты при отставании в физическом развитии.
- При анемии лучший эффект дает переливание эритроцитной массы,
- Возможно переливание, плазмы, альбумина, обязательно назначение соответствующей диеты.
- В комплексной терапии необходимо назначение поливитаминных препаратов. Предпочтение отдают комплексам, содержащим микроэлементы.

- При поражении слизистой оболочки полости рта после каждого приема пищи рекомендуется прополоскать рот отварами ромашки, шалфея, календулы, зверобоя, дубовой коры, корневища змеевика. После полоскания хорошо применять облепиховое масло, мазь с ретинола пальмитатом, каротолин, солкосерил, сок каланхое в виде аппликаций. Маленьким детям дают облепиховое масло в каплях внутрь.
- При спазмах пищевода с нарушением проходимости пищи рекомендуются постельный режим, сухое тепло на область груди, спазмолитические средства, электрофорез с пелоидином.

Уход за кожей и наружное лечение

- С первых дней жизни больного ребенка нужно стремиться свести к минимуму травмирующие кожу факторы. Пеленки должны быть мягкими, без швов. При пеленании обращают внимание на то, чтобы ножки ребенка не соприкасались друг с другом. Все нижнее белье надевается швами наружу.
- На одежде не должно быть резинок и тесемок, стесняющих движения. Нежелательно пользоваться памперсами.

- На руки ребенка берут очень осторожно, только одетым или завернутым в пеленку, поддерживая снизу, избегая растягивания кожи. Когда ребенок начинает ходить, в его одежду (на локти и колени) желательно подшить несколько слоев мягкой ткани. Дома рекомендуется носить свободную одежду и не надевать обуви. Обувь для прогулок должна быть свободной и легко надеваться.
- Все лица, причастные к уходу за ребенком и наблюдению за состоянием его здоровья, должны быть предупреждены об особенностях болезни и недопустимости даже незначительного травмирования кожи и слизистых оболочек (например, при осмотре педиатром, отоларингологом или стоматологом).

- При запорах не следует применять слабительные средства, вызывающие химическое или механическое раздражение рецепторов кишечника, лучший эффект достигается диетой и введением в прямую кишку теплого растительного или вазелинового масла в виде микроклизмы.
- Профилактические прививки противопоказаны только в период нарушения общего состояния ребенка.
-

Уход за кожей и наружное лечение

- Пузыри легче образуются на сухой, атрофичной коже со сниженным салоотделением. В связи с этим кожу нужно ежедневно искусственно ожиривать и гидратировать, чтобы она приобретала мягкость и эластичность и была более резистентна к механическим воздействиям. С этой целью применяются кремы и мази на водно-эмульсионной основе (мазь с ретинола пальмитатом, мазь радевит, 5% мазь с мочевиной) или растительное масло (кроме подсолнечного). Используемый крем не должен быть густым.

-

- Пузыри, образующиеся на коже, ежедневно опорожняют, прокалывая с двух сторон толстой инъекционной иглой и удаляя жидкость либо надавливанием, либо отсасыванием с помощью шприца.
- Следует помнить, что собственный эпидермис является самым лучшим покрытием раны и более всего способствует ее заживлению. Однако в большинстве случаев повторная механическая травма приводит к разрыву отслоившегося эпидермиса, обнажается эрозивная поверхность. На эрозии лучше всего сразу же наложить коллагеновое губчатое покрытие (коласпон, альгикол, дигиспон и др.). Если покрытий нет под рукой, необходимо обработать ранку антисептиком во избежании инфицирования и наложить стерильную повязку с ранозаживляющими средствами (мази с ретинола пальмитатом, радевит, солкосерил, актовегин, бепантен, аэрозоль пантенол).

- Несмотря на предосторожности, большинство эрозий инфицируется, превращается в язвы. На инфицированные участки накладывают мази с антибиотиками или другими антимикробными средствами (дермазин, левосин, левомеколь, фастин). Удобны аэрозольные наружные средства: олазол, гипозоль, легразоль, левовинизоль и др. Для заживления язв используются коллагеновые губчатые покрытия, содержащие ферменты.
- При обширном поражении хороший эффект оказывает общее УФ-облучение субэритемными дозами. Магнитотерапию назначают на отдельные длительно незаживающие язвы.
- Ванны с травами хорошо стимулируют заживление, улучшают самочувствие и являются для больных любого возраста самой приятной процедурой. Для ванн используются любые растительные отвары с противовоспалительным и вяжущим действием. При выраженном зуде добавляют мяту или валериану. После ванны обязательно смазывание кожи питательным кремом.

- У многих больных после заживления образуются милиумы, особенно часто на тыльной стороне кистей. Эти высыпания со временем разрешаются сами и не требуют лечения.
- Взрослые больные должны быть предупреждены о возможном появлении на рубцах и язвах необычных высыпаний, что требует незамедлительного обращения к дерматологу. Эпителиальные опухоли при буллезном эпидермолизе могут быть резистентны к лечению, оно должно быть начато как можно раньше.

-

Питание

- Во все периоды жизни больного питание должно компенсировать потери белка, солей и воды, связанные с образованием пузырей. Грудное вскармливание предпочтительнее, с введением докорма и прикорма количество вводимого с пищей белка 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).
- Запрещается пища, травмирующая слизистую оболочку (карамель, сухари, сушки, вафли и т. д). Взрослых больных предостерегают от употребления спиртных напитков и острых блюд, провоцирующих образование пузырей в пищевode.
- При спазмах и сужении пищевода применяют механически и термически щадящую диету, увеличивая количество приемов пищи.

Complications

Epidermolysis Bullosa Article Last Updated: Jun 13, 2007

Surasak Puvabanditsin, MD,

- Secondary infections (eg, pseudomonas, staphylococcal, and herpes organisms)
- Pseudosyndactyly of the fingers and toes
- Scarring of the skin
- Pigmentary changes
- Anonychia
- Dental anomalies
- Dysphagia

Secondary complications that may be found in RDEB-HS include the following

- Growth retardation from malnutrition caused by poor intake and an increased nutritional demand for tissue healing
- Anemia
- Osteoporosis [Kawaguchi et al 1999]
- Renal amyloidosis [Kaneko et al 2000]
- Pulmonary amyloidosis [Csikos et al 2003]
- Dilated cardiomyopathy [Cunnington & Addison 2002]

Prognosis

- EB is chronic.
- Patients should restrict and modify their activity to avoid the serious complications of blistering.
- EB continues to be devastating disease with high incidence of aggressive squamous cell carcinoma.
- About 80% of patients with severe EB who survive to adulthood eventually die from metastatic squamous cell carcinoma that originates in the chronic wound.

Other nutritional deficiencies must also be addressed:

- Calcium and vitamin D supplementation for osteopenia and osteoporosis
- Selenium and carnitine replacement to help prevent dilated cardiomyopathy
- Zinc replacement to enhance wound healing

- При синдроме Элерса-Данлоса отмечаются патологические изменения I и III типов коллагена. Кожные проявления синдрома включают гиперрастяжимость кожи, легкость образования пузырей, слабую тенденцию к заживлению, что сопровождается образованием обширных рубцов.



- При буллезной системной красной волчанке и приобретенном буллезном эпидермолизе выявляются антитела против VII типа коллагена, входящего в состав якорных филаментов дермы, которые прикрепляют к ней базальную мембрану.





