

## Случай тяжелого генерализованного рецессивно-дистрофического врожденного буллезного эпидермолиза

Н.В. Махнева<sup>1</sup>, Т.Е. Андреева<sup>2</sup>, Е.Д. Наумова<sup>2</sup>, Т.В. Ляпорова<sup>3</sup>, Е.Б. Давиденко<sup>1</sup>, Л.В.Белецкая<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии (руководитель — проф. В.А. Молочков) ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; <sup>2</sup>отделение неонатологии (зав. — Е.Д. Наумова); <sup>3</sup>отделение нефрологии (зав. — Т.В. Ляпорова) Люберецкой районной больницы №3; <sup>4</sup>лаборатория трансплантационной иммунологии (зав. — В.Ю. Абрамов) ФГУ Федерально-го научного центра трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова

*Тяжелый генерализованный рецессивно-дистрофический врожденный буллезный эпидермолиз (Hallopeau—Siemens) — самый разрушительный мультиорганный генодерматоз. Заболевание обусловлено мутацией гена COL7A1, кодирующего коллаген VII типа, проявляется с рождения генерализованными пузырями и эрозиями на коже и слизистых оболочках с поражением других органов и тканей. Представлен литературный обзор и собственное наблюдение этой формы буллезного эпидермолиза с поражением системы кроветворения и опорно-двигательного аппарата. Диагноз подтвержден современными методами диагностики, обнаружены дефекты синтеза белкового комплекса основного вещества lamina densa и коллагена VII типа. Выявлены фиксированные иммунные комплексы в зоне базальной мембраны (мишени для антител), что обуславливает целесообразность применения глюкокортикостероидов в терапии данной формы патологии.*

**Ключевые слова:** генерализованный рецессивно-дистрофический врожденный буллезный эпидермолиз, методы меченых антител, молекулярные мишени, иммунные комплексы, глюкокортикостероиды

### A CASE WITH SEVERE GENERALIZED RECESSIVE DEGENERATIVE CONGENITAL BULLOUS EPIDERMOLYSIS

*N.V.Makhneva, T.E.Andreyeva, E.D.Naumova, T.V.Lyapороva, E.B.Davidenko, L.V.Beletskaya*

*Severe generalized recessive degenerative congenital bullous epidermolysis (Hallopeau-Siemens epidermolysis) is the most destructive multiorgan genodermatosis. The disease is caused by mutation of COL7A1 gene coding for collagen VII. It manifests from birth by generalized vesicles and erosions on the skin and mucosa with involvement of other organs and tissues. The authors review relevant published data and describe a case with this form of bullous epidermolysis with involvement of the hemopoietic and locomotor systems. The diagnosis has been confirmed by modern methods. Deficient synthesis of the protein complex of lamina densa main substance and collagen VII has been detected. Fixed immune complexes (antibody targets) in the basal membrane zone were detected, this suggesting the use of glucocorticosteroids in therapy of this disease form.*

**Key words:** generalized recessive degenerative congenital bullous epidermolysis, labeled antibody methods, molecular targets, immune complexes, glucocorticosteroids

Дистрофический врожденный буллезный эпидермолиз представляет собой наследственное заболевание, передающееся аутосомно-доминантным или аутосомно-рецессивным путем. Данная форма патологии развивается вследствие врожденного дефекта гена *COL7A1*, кодирующего коллаген VII типа, и проявляется неустойчивостью кожного покрова к механическим воздействиям с развитием травмо-индуцированных пузырей и эрозий [11, 18, 19, 26, 28]. Спектр клинических проявлений велик: от локализованных пузырей на коже конечностей до генерализованных пузырей на коже и слизистых оболочках с вовлечением в патологический процесс других органов и тканей [3, 5, 7, 18, 28]. Прогноз заболевания значительно варьирует и зависит как от подтипа дистрофического врожденного буллезного эпидермолиза, так и от общего состояния пациента.

Мы наблюдали случай тяжелого генерализованного рецессивно-дистрофического врожденного бул-

лезного эпидермолиза с вовлечением системы кроветворения и опорно-двигательного аппарата.

Отказной ребенок А., 16.01.2010 года рождения поступил на 4-е сутки жизни в отделение новорожденных с диагнозом врожденного буллезного эпидермолиза. *Из анамнеза:* ребенок родился от матери 24 лет, от 3-й беременности, протекавшей с ток-сикозом. Родился на сроке 37—38 нед, вторым из двойни (первый ребенок из двойни родился здоровым), тазовым предлежанием. Первый период родов продолжался 3 ч 15 мин, второй — 5 мин. При рождении масса ребенка 2550 г, рост 48 см, оценка по шкале АПГАР 8/8 баллов. При рождении у новорожденного на коже туловища, верхних и нижних конечностей отмечены пузыри с серозным или геморрагическим содержимым, при вскрытии которых формировались обширные кровотокающие эрозивные дефекты. На слизистой оболочке полости рта и носовых ходов эрозивные кровотокающие дефекты. В родильном доме проведено лечение: преднизолон 2,5 мг на 1 кг массы тела, клафоран, амикацин.

В отделении новорожденных при осмотре состояние ребенка тяжелое, патологический процесс распространенный, симметричный, локализуется по всему кожному покрову с захватом це-

Сведения об авторах:

Махнева Н. В. — д-р мед. наук, вед. науч. сотр. (makhneva@mail.ru); Андреева Т. Е. — врач-неонатолог; Наумова Е. Д. — врач-неонатолог; Ляпорова Т. В. — канд. мед. наук, врач-педиатр, нефролог; Давиденко Е. Б. — аспирант; Белецкая Л. В. — д-р мед. наук, проф., главн. науч. сотр.

лых анатомических частей тела и слизистых оболочек полости рта, красной каймы губ и носовых ходов. На коже туловища, конечностей, волосистой части головы, шеи и лица процесс представлен пузырями и буллами с прозрачным или геморрагическим содержимым, склонными к периферическому росту и слиянию; на месте вскрывшихся пузырей формировались обширные эрозивные дефекты с сочным кровотоющим ярко-красным дном, без гнойного отделяемого. Симптом Никольского положительный. На слизистых оболочках полости рта, красной каймы губ и носовых ходов эрозии с кровотоющим ярко-красным дном, по периферии эрозий — обрывки эпителия от покрышек пузырей, часть эрозий покрыта геморрагическими корками. При осмотре обращала внимание легкая ранимость кожного покрова и слизистых оболочек от любого механического воздействия, даже от соприкосновения с пеленкой и соской.

При обследовании выявили тяжелую анемию смешанного генеза, гепатомегалию, двухстороннюю интерстициальную пневмонию, при ультразвуковом исследовании сердца — утолщение миокарда левого желудочка при сохранении его сократительной функции. Провели комплексное лечение: инфузионную терапию с глюкозо-солевыми растворами, реланиумом, промедолом, гамма-оксимасляной кислотой, элькармом; трансфузию пентаглобином, свежзамороженной плазмой, эритроцитарной массой, обедненной лейкоцитами и тромбоцитами. Учитывая высокий риск развития вторичной инфекции, провели массивную антибактериальную (меронем, ванкомицин, тиенам, амикацин, амоксиклав, роцефин, квинтор) и антимикотическую (метронидазол, дюфлюкан) терапию. Дозы лекарственных препаратов соответствовали возрасту и массе тела ребенка. Местно использовали мазь (эбермин) и аэрозоли с ранозаживляющим эффектом (пантенол, полькортолон, олазол). Необходимо отметить, что в течение 19 дней из-за тяжести состояния, вызванного интоксикацией, новорожденный находился на искусственной вентиляции легких. Лечение проводили в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

На фоне комплексной терапии достигнута эпителизация большей части эрозивных дефектов, на месте которых формировались розовые пятна (гиперпигментация), множественные милиумы. Однако ранимость кожного покрова, особенно в местах естественных складок и сгибов, от любых механических воздействий и соприкосновений способствовала возникновению эрозивных дефектов (рис. 1, а). При кормлении из соски на слизистых оболочках полости рта и красной кайме губ мгновенно формировались эрозии (рис. 1, б).

К 2 мес масса тела ребенка составила 2968 г, окружность головы 32,5 см, окружность груди 33 см. По возрасту ребенок переведен в детское соматическое отделение, где продолжено комплексное лечение и обследование с целью исключения патологии внутренних органов и систем. За время пребывания в отделении, в течение 5 мес, состояние ребенка оставалось тяжелым за счет эрозивных дефектов, вторичной инфекции и рецидивирующей правосторонней пневмонии. По поводу последней неоднократно проводилось лечение в реанимационно-анестезиологическом отделении.

При обследовании сохранялась тяжелая анемия смешанного генеза, выявлены последствия перинатального поражения ЦНС смешанного генеза, гидроцефальный синдром, синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, дисметаболическая нефропатия. Периодически в анализе мочи выявляли бактериурию, протеинурию (белок до 0,231 г/л), лейкоцитурию (до 18—20 × 10<sup>6</sup>/л). С кожного покрова, зева и носа микробиологически обнаружены *E. coli*, *Ps. aeruginosa*. Продолжены массивная антибактериальная (меронем, рифампицин, ципрофлоксацин, эдизин, сульперазон, фортум, максипим, тиенам, амфотерицин, роцефин) и антимикотическая (метронидазол, дифлюкан, флюконазол) терапия, инфузионная терапия с глюкозо-солевыми растворами, витаминами В<sub>6</sub> и С, кокарбоксилазой, преднизолоном, зуфиллином, элькармом; трансфузионная терапия свежзамороженной плазмой, эритроцитарной массой, обедненной лейкоцитами и тромбоцитами, антистафилококковой плазмой, пентаглобином и иммуноглобулином. Внутрь ребенок получал гель биовиталь, аципол, витамин Д<sub>3</sub>, глицин, мо-



Рис. 1. Больной А., возраст 1 мес. Клинические проявления тяжелого генерализованного рецессивно-дистрофического врожденного буллезного эпидермолиза

а — на коже верхней конечности (область локтевого сустава) множественные пузыри разного размера с напряженной покрышкой, серозным содержимым; на месте вскрывшихся пузырей эрозии с ярко-розовым сочным дном и обрывками отслоившегося эпителия по периферии; б — на коже лица, красной каймы губ, слизистой оболочке языка и носовых ходов единичные пузыри с напряженной покрышкой, серозным содержимым; на месте вскрывшихся пузырей эрозивные дефекты с обрывками эпителия по периферии; часть эрозий покрыта плотными геморрагическими корками; на месте разрешившихся высыпаний розовые пятна.

тилуим, церукал, магне В<sub>6</sub>, мальтофер, фолиевую кислоту, креон, виферон в свечах ректально. Местно: мазь эбермин.

В связи с легкой ранимостью слизистых оболочек полости рта и красной каймы губ и развитием эрозивных кровотоющих дефектов при энтеральном питании (кормление из соски) ребенка перевели на зондовое питание.

К возрасту 7 мес масса ребенка составила 4622 г, окружность головы 38,5 см, окружность груди 38 см. Его состояние оставалось тяжелым из-за обширных кожных поражений: на коже периодически возникали множественные кровотоющие эрозии, буллезные элементы, на слизистых носовых ходов — геморрагические корки. Выявлены задержка развития тазобедренных суставов, темпов психомоторного развития, гипотрофия 2 ст., деформация кистей (по типу "варежки") и стоп, псевдосиндактилия (рис. 2).

С целью подтверждения клинического диагноза и определения природы возникновения данного буллезного дерматоза исследовали биоптат клинически интактного участка кожи ребенка. Кусочек ткани (4 × 4 мм) замораживали при температуре -20°C. Срезы толщиной 4—5 мкм готовили в криостате (-20°C) и использовали в нефиксированном виде. Применяли классический прямой метод иммунофлюоресценции [1] с использованием моноспецифических люминесцирующих сывороток против IgG, IgA, IgM человека (НИИ эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи РАМН — НИИ ЭМ РАМН), С3-компонента комплемента ("Chemicon", Австралия) и фибриноген/фибрина ("DakoCytomation", Дания). Серийные криостатные срезы подсушивали и промывали в физиологическом забуференном растворе pH 7,0—7,4 и обрабатывали принятым способом [1, 2], затем помещали под покровное стекло в 60% нейтральный глицерин. Препараты исследовали в люминесцентном микроскопе Laborlux ("Leika") с объективом × 40, фотографировали с помощью цифрового фотоаппарата Nikon coolpix 4500. Для контроля одновременно изучали криостатные срезы, окрашенные гематоксилином и эозином в световом микроскопе.

При гистологическом исследовании интактного участка кожи ребенка выявлены подэпидермальные пузыри, характерные для врожденного буллезного эпидермолиза. При обработке криостатных срезов клинически интактного участка кожи большими сыворотками против основных классов IgA, IgM, IgG участками отмечена фиксация IgG в зоне базальной мембраны эпидермиса и волосяных фолликулов (рис. 3, а, б). В месте формирования подэпидермального пузыря наблюдали выраженную иммуногистохимическую реакцию на дне пузыря (см. рис. 3, б),

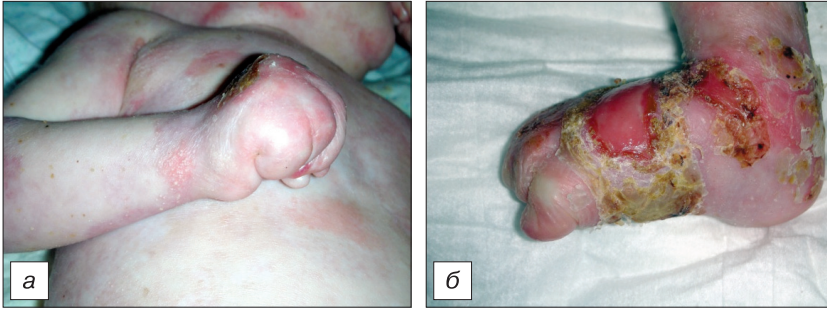


Рис. 2. Тот же больной, возраст 7 мес.

*a* – на коже верхней конечности, туловища и головы единичные пузыри с плотной покрывкой, прозрачным или геморрагическим содержимым; эрозии, частично покрытые сухими серозными корками; на месте разрешившихся высыпаний пятна розового цвета и множественные милиумы; отмечаются контрактура и сращение пальцев кистей по типу «варежки» (псевдосиндактилия); *b* – на коже стопы обширные сливающиеся эрозивные дефекты с ярко-розовым сочным дном и частично покрытые массивными серозно-гнойными и геморрагическими корками; отмечается контрактура суставов пальцев стоп.

что свидетельствует о вовлечении в патологический процесс lamina densa базальной мембраны эпидермиса. Известно, что базальная мембрана эпидермиса способна расщепляться на уровне lamina lucida, которая всегда остается на эпидермальной стороне лоскута, составляя покрывку микропузырей (антигены буллезного пемфигоида), а lamina densa sublamina densa — на ее дермальной стороне, образуя дно микропузырей (антигены буллезного эпидермолиза) [2]. Фиксация аутоантител в lamina densa и сохранение фиксированного иммуноглобулина на дне пузыря свидетельствуют о наличии буллезного эпидермолиза.

В зоне базальной мембраны эпидермиса дополнительно выявлены фиксация С3-компонента комплемента и фибрин. При этом в месте формирования подэпидермальных пузырей фиксация С3-компонента комплемента отмечена на покрывке подэпидермальных пузырей, что свидетельствует об изолированной активации данного компонента комплемента. Участие комплемента в развитии данного буллезного дерматоза обусловлено, по-видимому, генерализованной активацией свертывающей и фибринолитической систем, что подтверждает наличие фибрина в зоне базальной мембраны эпидермиса.

Результаты гистологического и иммуногистохимического методов исследования позволили подтвердить клинический диагноз врожденного буллезного эпидермолиза.

С целью определения типа врожденного буллезного эпидермолиза проведено исследование с использованием моноклональных антител к различным структурам дермо-эпидермального соединения.

Известно, что по уровню образования пузыря различают три типа врожденного буллезного эпидермолиза: простой, пограничный и дистрофический. При этом каждый из типов врожденного

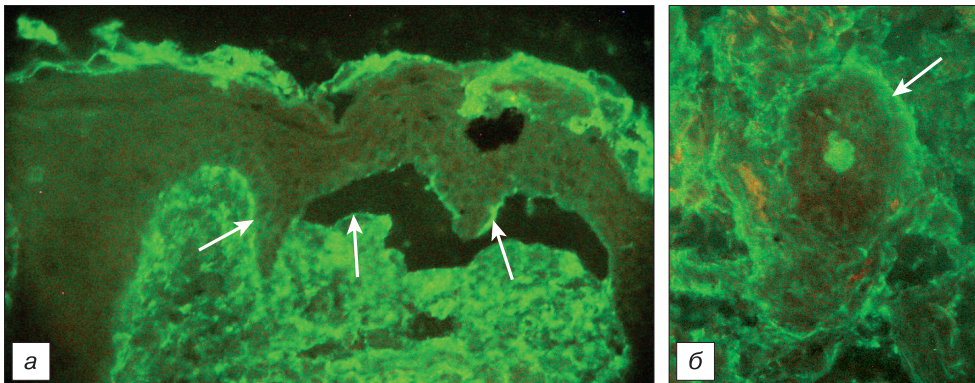


Рис. 3. Тот же больной. Криостатные срезы кожи. Участок клинически непораженной кожи. Обработка сывороткой против IgG человека. Прямой метод иммунофлюоресценции. Ув. 400. Реакция в зоне базальной мембраны эпидермиса (стрелка) (*a*) и волосяных фолликулов (стрелка) (*b*). При образовании подэпидермального пузыря фиксированный IgG на дне и покрывке пузыря (стрелки) (*a*).

буллезного эпидермолиза возникает из-за мутаций генов, кодирующих протеины, которые участвуют в поддержании структурной связи кератиноцитов базального слоя с подлежащей дермой посредством базальной мембраны эпидермиса (дермо-эпидермальное соединение) [4, 6, 8, 18].

Так, для простого типа врожденного буллезного эпидермолиза характерны внутриэпидермальные надбазальные пузыри, возникающие в результате мутаций генов, которые кодируют цитокератины клеток базального слоя эпидермиса, в частности кератин 5. Отсутствие экспрессии и синтеза данного цитокератина в клетках базального слоя эпидермиса свидетельствует о наличии простого типа врожденного буллезного эпидермолиза [8, 18].

С целью определения характера синтеза и экспрессии цитокератина 5 в клетках базального слоя эпидермиса в непрямо́й реакции иммунофлюоресценции использовали моноклональные антитела к цитокератинам клеток базального слоя эпидермиса серии А6/2 (предоставлены Э.И. Дробышевской, НИИ ЭМ РАМН). Выявлена картина нарушения синтеза цитокератина 5 только клетками камбиального слоя эпидермиса, что выразилось в сохранении синтеза не только клетках базального, но и частично шиповатого слоев эпидермиса (рис. 4, *a*). Такое извращение молекулярно-биологических процессов дифференцировки клеток связано с нарушением процесса димеризации кислых и основных белков цитоскелета в клетках базального слоя, лежащего в основе созревания кератинов. Цитокератины, характерные только для камбиального слоя, сохраняются в клетках, переходящих в вышележащие слои. Сохранение иммуногистохимической реакции в клетках базального слоя эпидермиса позволило исключить у ребенка наличие простого типа врожденного буллезного эпидермолиза, так как простой тип заболевания характеризуется отсутствием экспрессии данного цитокератина.

Пограничный и дистрофический типы врожденного буллезного эпидермолиза возникают в результате мутаций генов, кодирующих коллаген XVII типа (антиген буллезного пемфигоида) и коллаген VII типа соответственно. Данные типы коллагенов входят в состав базальной мембраны эпидермиса. Отсутствие синтеза одного из этих белковых структур приводит к развитию вышеуказанных типов врожденного буллезного эпидермолиза [18, 28, 29].

Для выяснения состояния некоторых антигенов базальной мембраны эпидермиса использованы сыворотка против коллагена IV типа (ИМТЕК, Москва), моноклональные антитела к белковому комплексу основного вещества lamina densa серии М6 (предоставлены Э.И. Дробышевской, НИИ ЭМ РАМН) и коллагену VII типа ("Sigma", США).

При обработке криостатных срезов кожи ребенка сывороткой против коллагена IV типа выявили реакцию в зоне базальной мембраны эпидермиса, а в местах формирования подэпидермальных микропузырей — на его покрывке, что соответствует уровню lamina densa и ниже (рис. 4, *b*).

Сохранение экспрессии коллагена IV типа только на покрывке подэпидермального пузыря свидетельствует о вовлечении в патологический процесс lamina densa [2]. Это позволило поставить под сомнение наличие у ребенка пограничного типа врожденного буллезного эпидермолиза и заподозрить дистрофический тип врожденного буллезного эпидермолиза.

При определении белкового комплекса основного вещества lamina densa выявлено отсутствие иммуногистохимической реакции в зоне базальной мембраны эпидермиса. Вдоль базальной мембраны эпидермиса отмечались лишь отдельные гранулы с элими-

нацией материала на поверхность кожи (рис. 4, в). Факт выявления положительно реагирующего материала белкового комплекса laminadensa на поверхности кожи подтверждает сохранение выделительной функции кожи как естественного пути элиминации из организма соединений, не связанных с тканевыми структурами в результате патологических ситуаций и нарушения нормальных процессов. Дефект синтеза белкового комплекса основного вещества laminadensa, в состав которого входит коллаген типа VII, предполагает о вовлечении последнего в патологический процесс.

С целью определения состояния коллагена VII типа исследованы криостатные срезы ребенка с использованием МкАТ к данному типу коллагена. Выявлена картина дефекта локализации коллагена VII типа: отсутствие экспрессии в зоне базальной мембраны эпидермиса с секвестрацией специфического материала на поверхность кожи (рис. 4, з).

Дефекты синтеза и локализации белкового комплекса основного вещества базальной мембраны и коллагена VII типа позволили подтвердить у ребенка дистрофический тип врожденного буллезного эпидермолиза.

На основании клинико-морфологической картины (генерализованное поражение кожи и слизистых оболочек; деформация кистей и стоп, псевдосиндактилия, гипотрофия), данных клинико-лабораторных исследований (анемия смешанного генеза), включая гистологическое (подэпидермальные пузыри) и иммуногистохимическое (дефект синтеза белкового комплекса основного вещества laminadensa и коллагена VII типа) исследования, ребенку поставлен диагноз тяжелого генерализованного рецессивно-дистрофического врожденного буллезного эпидермолиза.

По достижении возраста 1 года, ребенка перевели в центр реабилитации детей-инвалидов.

### Обсуждение

Тяжелый генерализованный рецессивно-дистрофический врожденный буллезный эпидермолиз (рецессивно-дистрофический врожденный буллезный эпидермолиз Hallorau—Siemens) — это самый разрушительный мультиорганный генетически передающийся дерматоз. Данный наследственный пузырный дерматоз возникает в результате мутации гена *COL7A1*, кодирующего коллаген VII типа. Наличие этих мутаций не позволяет усеченным полипептидам коллагена VII типа собираться в функциональные якорные фибриллы [10, 20, 22, 24, 26, 30]. Это приводит к несостоятельности дермо-эпидермального соединения и формированию подэпидермальных пузырей. Иммуногистохимическим методом, в том числе в результате нашего исследования, подтвержден дефект синтеза белкового комплекса и коллагена VII типа, входящих в состав laminadensa [18].

Заболевание проявляется при рождении или вскоре после него [3, 5, 18, 19]. Его основными первыми клиническими признаками являются генерализованные пузыри, эрозивные дефекты на коже и слизистых оболочках с последующим формированием в течение жизни

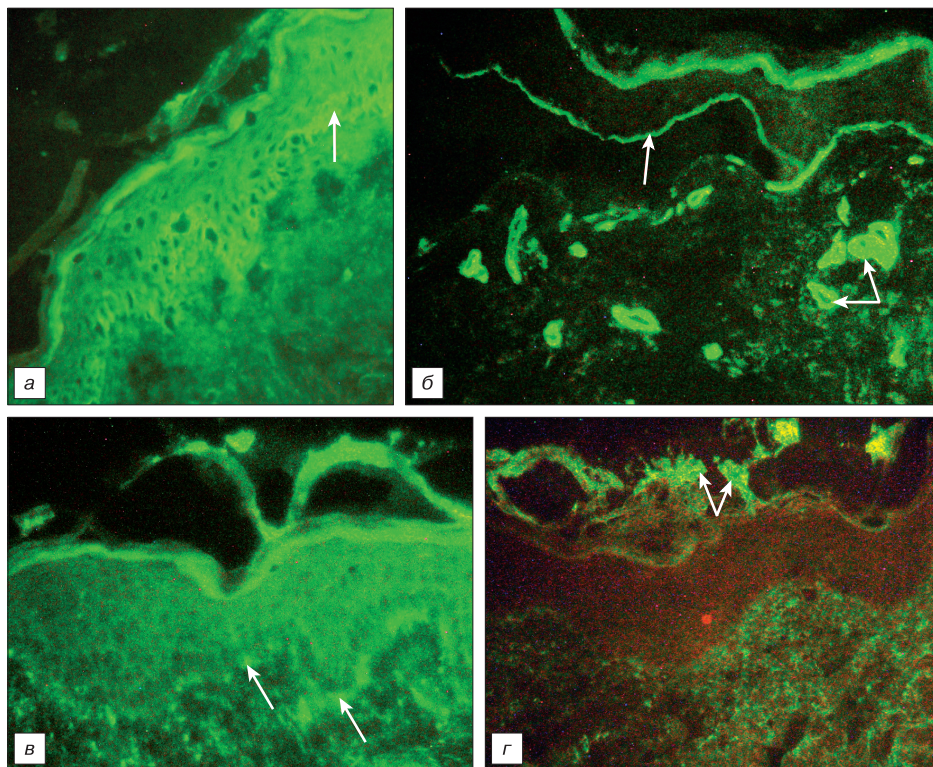


Рис. 4. Тот же больной. Иммуногистохимическое исследование. Криостатные срезы клинически непораженной кожи. Непрямой метод иммунофлюоресценции. Ув. 400.

а — обработка моноклональными антителами серии А6/1; экспрессия цитокератина 5 в цитоплазме клеток базального слоя эпидермиса (стрелка) с участками сохранения синтеза цитокератина 5 в шиповатом слое эпидермиса в результате нарушения дифференцировки клеточных элементов и созревания кератина; б — обработка сывороткой против коллагена IV типа; реакция в зоне базальной мембраны эпидермиса и сосудов кожи; утолщение стенок сосудов (стрелка) и реакция на покрышке подэпидермального пузыря (стрелка); в — обработка моноклональными антителами к белковому комплексу laminadensa; синтез белкового комплекса нарушен; в зоне базальной мембраны эпидермиса реакции практически нет; отмечаются отдельные гранулы (стрелки) вдоль базальной мембраны эпидермиса с секвестрацией материала на поверхность кожи; з — обработка моноклональными антителами к коллагену VII типа; отсутствие реакции в зоне базальной мембраны эпидермиса с секвестрацией специфического материала на поверхность кожи (стрелки).

рубцовых изменений (преимущественно атрофические рубцы) и милиумов. При нарастании активности патологического процесса отличают признаки системного характера. Основными из них являются дисфагия и стеноз пищевода, что приводит к недостаточности питания и как следствие развитию гипотрофии; контрактуры конечностей (псевдосиндактилия), что ведет к деформации кистей (по типу "варежки") и стоп. Стеноз пищевода и псевдосиндактилия возникают в раннем возрасте и негативно влияют на функциональную способность пациента на протяжении всей его жизни. У 10 и 90% больных развитие эзофагальных стриктур наблюдается в возрасте 2 и 35 лет соответственно [7, 8, 16]. Псевдосиндактилия у 30% пациентов развивается в раннем возрасте (в течение первых 2 лет жизни) и к 20-и годам наблюдается фактически у 100% [9, 14, 25, 32].

Другими важными признаками тяжелого генерализованного рецессивно-дистрофического врожденного буллезного эпидермолиза являются анкилоглоссия и микростомия. Это мешает прохождению пищи и способствует дополнительному повреждению слизистых оболочек полости рта. С учетом системного характера поражения в процесс могут быть вовлечены слизистые оболочки других органов и систем (органы глаза, мочеполовая система, пищеварительный тракт) с формированием рубцов и стенозов [7, 15]. Возможны изме-

нения со стороны ногтевых пластин (ониходистрофия) и зубочелюстной системы (пародонтит, кариес). В результате недостаточного поступления в организм питательных и минеральных веществ происходят задержка роста и развитие мультифакторной анемии [5, 18].

При данной форме патологии может развиваться хроническая почечная недостаточность как результат постстрептококкового гломерулонефрита или почечного амилоидоза, что приводит к летальному исходу (около 12%) [13]. Имеется риск развития опасной для жизни дилатационной кардиомиопатии. Ее диагностируют у 4,5% пациентов в возрасте 20 лет, из них 30% погибают от этого экстракожного осложнения [16].

Практически у всех больных, страдающих данной формой эпидермолиза, в результате хронических рецидивирующих эрозий на коже и слизистых оболочках во второй половине жизни развивается хотя бы один очаг плоскоклеточного рака кожи [18, 21]. Большая часть (87% в возрасте 45 лет) пациентов умирают от метастазов рака кожи в течение 5 лет с момента постановки первичного диагноза, несмотря на полное хирургическое иссечение опухоли [17]. Одним из грозных осложнений является и развитие меланомы (2,5% в возрасте 12 лет) [19].

Дифференциальную диагностику тяжелого генерализованного рецессивно-дистрофического врожденного буллезного эпидермолиза (рецессивно-дистрофический врожденный буллезный эпидермолиз Hallopeau—Siemens) необходимо проводить с другими подтипами рецессивно-дистрофического врожденного буллезного эпидермолиза. Так, рецессивно-дистрофический врожденный буллезный эпидермолиз non-Hallopeau—Siemens имеет сходство с тяжелым генерализованным подтипом, но с менее серьезным вовлечением кожного покрова, низким уровнем развития стеноза пищевода и деформаций конечностей. Задержка роста и анемия встречаются при данной форме патологии крайне редко. Пациенты имеют высокий риск развития плоскоклеточного рака кожи (47,5% в возрасте 65 лет), хотя риск развития метастазов (60% в возрасте 65 лет) ниже по сравнению с таковым, наблюдаемым при тяжелом генерализованном рецессивно-дистрофическом врожденном буллезном эпидермолизе [17].

Другая форма — инверсионный рецессивно-дистрофический врожденный буллезный эпидермолиз, встречается редко и характеризуется ограниченными очагами поражения кожи в области естественных складок, шеи, верхней трети туловища и в проекции люмбосакральной области. Как правило, в патологический процесс вовлечены слизистые оболочки полости рта, пищевода и мочевого тракта. Стриктуры пищевода (10 и 90% в возрасте 5 и 30 лет соответственно) и вагины приводят к пищевой непроходимости и нарушению половой функции соответственно [16, 33]. Риск развития плоскоклеточного рака кожи при данной патологии ниже, чем при других подтипах рецессивно-дистрофического врожденного буллезного эпидермолиза, — 23% в возрасте 45 лет [17].

Буллезный дермолиз новорожденных встречается редко, летальный исход наступает в раннем детстве [18].

Другие редкие подтипы рецессивно-дистрофического врожденного буллезного эпидермолиза включают претибиальный, пруригинозный, центро-

бежный [5, 12]. Последний характеризуется прогрессирующим течением и первоначальной манифестацией на коже конечностей с постепенным распространением (десятилетиями) патологического процесса на кожу туловища.

В большинстве случаев при наличии классического развития болезни диагноз врожденного буллезного эпидермолиза не вызывает сомнений. Однако уровень знаний и клинический опыт врача имеют немаловажное значение при отсутствии семейного анамнеза и атипичного проявления болезни. Необходимо помнить о том, что в неонатальный период все типы врожденного буллезного эпидермолиза имеют сходную клиническую картину, и не следует пытаться новорожденному определить тип заболевания. Только в течение жизни в определенные промежутки времени проявляются дополнительные клинические признаки, характерные для каждого типа и подтипа врожденного буллезного эпидермолиза.

Подтвердить клинический диагноз и определить тип врожденного буллезного эпидермолиза на современном этапе позволяет иммуногистохимическое исследование интактного участка кожи больного с использованием моноклональных антител к отдельным белкам, которые в норме экспрессируются в коже [2, 18]. При исчезновении специфических белков (антигены) отсутствует и типичная иммуногистохимическая реакция. На основании идентификации отсутствующего белка устанавливают тип врожденного буллезного эпидермолиза. Это подтверждает и вышеописанный клинический случай.

Основными принципами лечения врожденного буллезного эпидермолиза являются замещение потери тканевой жидкости и применение препаратов, способствующих эпителизации эрозивных дефектов. Вопрос о назначении препаратов глюкокортикостероидного ряда дискутабелен. Тем не менее наблюдаемый нами клинический случай и результаты иммуногистохимического исследования диктуют целесообразность их включения в терапию при данной форме патологии. Фиксация иммунных комплексов (IgG, C3-компонент комплемента) и фибрин в зоне базальной мембраны эпидермиса и волосяных фолликулов свидетельствуют о вовлечении в патологический процесс изначально дефектной базальной мембраны как мишени для антител. В результате развивается вторичный аутоиммунный процесс.

Специфической терапии врожденного буллезного эпидермолиза в настоящее время нет [27]. Большие надежды возлагают на молекулярно-генную инженерию в создании новых эффективных терапевтических методов, целью которых является восстановление синтеза коллагена VII типа и функции структурных элементов дермо-эпидермального соединения.

В качестве терапии рассматриваются ген-замещение, трансплантация аллогенных фибробластов (для обеспечения нормального синтеза коллагена VII типа), трансплантация клеток костного мозга и инфузия рекомбинантного протеина (коллаген VII типа) [23, 29, 34]. Генная и клеточная терапия, имея стратегическое значение, открывает новые перспективы в лечении врожденного буллезного эпидермолиза [31].

С учетом клинических проявлений и особенностей течения болезни необходимо уделять внимание

профилактическим мерам во избежание вторичной инфекции и механических повреждений кожного покрова и слизистых оболочек. Постоянное наблюдение требуется и от смежных специалистов с целью своевременного назначения соответствующих действий в зависимости от тяжести поражения (терапевтические, хирургические, стоматологические, психологические, диетологические и т. д.).

Прогноз, как правило, серьезный. Больные, страдающие генерализованным рецессивно-дистрофическим врожденным буллезным эпидермолизом, погибают в молодом возрасте или позднее от метастазов плоскоклеточного рака кожи и экстракожных осложнений [18].

В заключение необходимо отметить, что пациенты с врожденным буллезным эпидермолизом требуют междисциплинарного подхода, в основе которого лежит защита чувствительной кожи от травмы с использованием разных перевязочных средств, медикаментозных и/или хирургических вмешательств с целью корректировки осложнений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белецкая Л.В., Данилова Т.А. Метод иммунофлюоресценции в иммунопатологии. В кн.: Иммунолюминесценция в медицине / Под ред. Е.Н. Левинной. — М.: Медицина; 1977. — С. 145—183.
2. Белецкая Л.В., Махнева Н.В. Меченые антитела в нормальной и патологической морфологии: Атлас. — М.: МНПИ; 2000.
3. Беренбейн Б.А. Буллезные дерматозы. В кн.: Дифференциальная диагностика кожных болезней: Руководство для врачей / Под ред. Б.А. Беренбейна, А.А. Студинкина. М.: Медицина; 1989. — С. 218—270.
4. Вульф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д. Дерматология по Томасу Фицпатрику: Атлас-справочник. Пер. с англ. — М.: Практика; 2007. — С. 138—147.
5. Кожные и венерические болезни / Под ред. О.Л. Иванова. — М.: Медицина; 1997. — С. 322—324.
6. Кэйн К., Лио А., Стратигос А., Джонсон Р. Детская дерматология: Цветной атлас и справочник. Пер. с англ. — М.: Бином; 2011. — С. 94—104.
7. Мордовцев В.Н., Мордовцева В.В., Мордовцева В.В. Наследственные болезни и пороки развития кожи: Атлас. — М.: Наука; 2004. — С. 50—53.
8. Пальцев М.А., Потеева Н.Н., Казанцева И.А. и др. Клинико-морфологическая диагностика заболеваний кожи: Атлас. — М.: Медицина; 2004. — С. 96—99.

9. Bernardis C., Box R. // *Dermatol. Clin.* — 2010. — Vol. 28, N 2. — P. 335-341, xi.
10. Bruckner-Tuderman L., Mitsuhashi Y., Schnyder U.W., Bruckner P. // *J. Invest. Dermatol.* — 1989. — Vol. 93, N 1. — P. 3—9.
11. Escamez M.J., Garcia M., Cuadrado-Corralles N. et al. // *Br. J. Dermatol.* — 2010. — Vol. 163, N 1. — P. 155—161.
12. Fine J.D., Osment L.S., Gay S. // *Arch. Dermatol.* — 1985. — Vol. 121. — P. 1014—1017.
13. Fine J.D., Johnson L.B., Weiner M. et al. // *Am. J. Kidney Dis.* — 2004. — Vol. 44. — P. 651—660.
14. Fine J.D., Johnson L.B., Weiner M. et al. // *J. Hand Surg.* — 2005. — Vol. 30B. — P. 14—22.
15. Fine J.D., Johnson L.B., Weiner M., Suchindrn C. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2008. — Vol. 46, N 2. — P. 147—158.
16. Fine J.D., Hall M., Weiner M. et al. // *Br. J. Dermatol.* — 2008. — Vol. 159. — P. 677—682.
17. Fine J.D., Johnson L.B., Weiner M. et al. // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2009. — Vol. 60. — P. 203—211.
18. Fine J.D. // *Orphanet J. Rare Dis.* — 2010. — Vol. 5. — P. 12.
19. Fleming K.F., Wu J.J., Dyson S.W. et al. // *Dermatol. Online J.* — 2009. — Vol. 15, N 4. — P. 4.
20. Hovnanian A., Hilal L., Blanchet-Bardon C. et al. // *Am. J. Hum. Genet.* — 1994. — Vol. 55, N 2. — P. 289—296.
21. Huang L., Wong Y-P., Burd A. // *Int. J. Dermatol.* — 2011. — Vol. 50. — P. 52—56.
22. Jenison M., Fine J.D., Gammon W.R., O'Keefe E.J. // *J. Invest. Dermatol.* — 1993. — Vol. 100, N 1. — P. 93—96.
23. Kiuru M., Itoh M., Cairo M.S., Christiano A.M. // *Dermatol. Clin.* — 2010. — Vol. 28, N 2. — P. 371—382, xii-xiii.
24. Lin G.T., Chen S.K., Liu C.S., Wang W.H. // *J. Formos. Med. Assoc.* — 2000. — Vol. 99, N 9. — P. 693—697.
25. McGrath J.A., O'Grady A., Mayou B.J., Eady R.A. // *J. Cutan. Pathol.* — 1992. — Vol. 19, N 5. — P. 385—389.
26. McGrath J.A., Ishida-Yamamoto A., O'Grady A. et al. // *J. Invest. Dermatol.* — 1993. — Vol. 100, N 4. — P. 366—372.
27. Natsuga K., Shinkuma S., Nishie W., Shimizu H. // *Dermatol. Clin.* — 2010. — Vol. 28, N 1. — P. 137—142.
28. Pfenäner E.G., Lucky A.W. Dystrophic epidermolysis bullosa // *Gene Reviews [Internet]*. Pagon R.A., Bird T.D., Dolan C.R., Stephens K., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. Copyright ©1993—2011, University of Washington, Seattle.
29. Remington J., Wang X., Hou Y. et al. // *Mol. Ther.* — 2009. — Vol. 17, N 1. — P. 26—33.
30. Shimizu H., McGrath J.A., Christiano A.M. et al. // *J. Invest. Dermatol.* — 1996. — Vol. 106, N 1. — P. 119—124.
31. Titeux M., Pendaries V., Hovnanian A. // *Dermatol. Clin.* — 2010. — Vol. 28, N 2. — P. 361—366, xii.
32. van den Akker P.C., van Essen A.J., Kraak M.M. et al. // *J. Dermatol. Sci.* — 2009. — Vol. 56, N 1. — P. 9—18.
33. van den Akker P.C., Mellerio J.E., Martinez A.E. et al. // *J. Med. Genet.* — 2011. — Vol. 48, N 3. — P. 160—167.
34. Yan W.F., Murrell D.F. // *Dermatol. Clin.* — 2010. — Vol. 28, N 2. — P. 367—379, xii.

Поступила 07.11.11

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.5-055.5/7-036.1

## Ангидротическая эктодермальная дисплазия

И. Н. Иванова<sup>1</sup>, Е.А. Сердюкова<sup>1</sup>, Т.И. Иконникова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра дерматовенерологии (зав. — проф. А.Ю. Родин) Волгоградского государственного медицинского университета; <sup>2</sup> Центр планирования семьи Волгоградской областной клинической больницы № 1 (глав. врач — Т.А. Коняхина)

*Описано редкое наследственное заболевание (ангидротическая эктодермальная дисплазия). Представлены основные аспекты клинической диагностики данного синдрома. Приведены два клинических наблюдения данной патологии.*

**Ключевые слова:** ангидротическая эктодермальная дисплазия, генодерматозы, диспансеризация

### ANHYDROTIC ECTODERMAL DYSPLASIA

I.N.Ivanova, E.A.Serdyukova, T.I.Ikonnikova

*A rare hereditary disease – anhydrotic ectodermal dysplasia - is described. The basic clinical aspects of the syndrome diagnosis are presented. Two clinical cases with the syndrome are described.*

**Key words:** anhydrotic ectodermal dysplasia, genetic dermatosis, prophylactic checkups

Ангидротическую эктодермальную дисплазию — АЭД (син. синдром Криста—Сименса—Турена) относят к группе эктодермальных дисплазий —

наследственных заболеваний кожи, которые характеризуются развитием различных аномалий тканей, происходящих из эктодермы. Различают