

привели к выздоровлению пациентки и стойкой ремиссии.

**Выводы.** Инфекционно-аллергическая форма МЭЭ может протекать со скудными клиническими проявлениями, без признаков

интоксикационного синдрома, что затрудняет диагностику заболевания и не позволяет назначить правильную патогенетическую терапию (антибиотики).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Вольф К., Лоуэлл А., Голдсмит Стивен И. и др. Дерматология Фицпатрика в клинической практике. – М.: Изд-во Бином, 2012. – С. 372.
2. Иванов О. Л., Халдина М. В. Многоформная эксудативная эритема клинические, иммунологические и терапевтические особенности // Лечащий врач. – 2009. – № 3.
3. Новиков Д. К., Сергеев Ю. В., Новиков П. Д. Лекарственная аллергия. – М., 2001.
4. Рубинс А. Дерматовенерология. Ил. Рук-во. – М.: ООО «Изд-во Панфилова», 2011. – С. 216.
5. Erythema multiforme Due to Hyaluronic Acid (Go-On) / M. Calvo, P. Tornero, M. De Barrio, et al. // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 17 (2). – P. 127–128.
6. Exudative erythema multiforme with transition to a toxic epidermal necrolysis after taking aceclofenac (Beofenac) / C. Ludvid, T. Brinkmeier, P. Frosch // J. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946). – 2003. – Vol. 128, № 10. – P. 487.
7. Herpes associated erythema multiforme / K. A. Kamala, L. Ashok., G. Rajeshwari // Annigeri Contemp. Clin. Dent. – 2011. – № 2 (4). – P. 372–375.
8. Recurrent erythema multiforme: Clinical features and treatment in a large series of patients / J. K. Schofield, F. M. Tatnall, I. M. Leigh // Br. J. Dermatol. – 1993. – Vol. 128. – P. 542.

## ЛЕЧЕНИЕ ВРОЖДЕННОГО БУЛЛЕЗНОГО ЭПИДЕРМОЛИЗА У ДЕТЕЙ

*Е. А. Сердюкова, В. В. Попов*

**Кафедра дерматовенерологии ВолгГМУ**

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) (синонимы: болезнь Кебнера, механо-буллезная болезнь Гольдшейдера, наследственная пузырчатка Брока, буллезный наследственный кератолиз Терека, *pemphigus traumaticus*, *bullosis mechanica hereditaria*, *acantolysis bullosa*, *acanthokeratolysis bullosa*) – неоднородная по клиническим проявлениям и генетически группа наследственных заболеваний кожи и слизистых оболочек, которая характеризуется появлением пузырей после даже незначительного механического воздействия на кожу, а при некоторых формах – спонтанно.

Впервые ВБЭ был описан Ф. Небра как наследственный дерматоз, затем в 1886 году Н. Кобнер предложил называть данный дерматоз «наследственный буллезный эпидермолиз» [3].

В настоящее время в России частота встречаемости ВБЭ составляет 1:50 000–1:300 000, формы с легким течением встречаются с частотой 1:50 000 родов, более тяжелые формы – 1:500 000, а прогнозируемое

ежегодное количество случаев 14–34 на 1,7 млн новорожденных [6, 7].

Этиология и патогенез ВБЭ до настоящего времени малоизучены, причиной развития всех форм ВБЭ являются многочисленные генные мутации в различных хромосомах, в настоящее время выявлено более 1 000 мутаций в 15 генах структурных белков кожи [9]. В результате этих мутационных изменений происходит активация протеиназ, повышение активности коллагеназы, повреждение крепящих тонофиламентов и гипоплазия полудесмосом [2, 3, 5].

ВБЭ – неоднородная группа, в настоящее время выделено более 20 его разновидностей (подтипов). В основу классификации положен ультраструктурный анализ повреждений, проводимый с помощью электронной микроскопии [2]. Все известные формы разделены на три группы:

1) *эпидермолитическая*, которая характеризуется образованием пузырей на уровне эпителиоцитов базального слоя за счет дезинтеграции и цитолиза кератиноцитов

без признаков рубцевания, атрофии и образования. Клинические формы, относящиеся к данной группе, наследуются аутосомно-доминантно;

2) *пограничная* характеризуется образованием пузырей на уровне светлой пластинки базальной мембраны из-за неполноценности полудесмосом и крепящих филаментов. При этом образуются подэпидермальные пузыри. Для данной группы характерен аутосомно-рецессивный тип наследования;

3) *дермолитическая*, проявляющаяся возникновением пузырей между пластинкой базальной мембраны и дермой. Пузыри образуются вследствие дерматолита – гибели коллагеновых волокон в сосочковом слое дермы ниже *lamina densa*. Вследствие чего дистрофические формы ВБЭ, которые характеризуются более глубоким поражением кожи, нередко вовлечением слизистых оболочек с формированием рубцовых изменений, с образованием милиумов, стриктур, мутиляций. Тип наследования в данной группе может быть при разных подтипах как аутосомно-доминантный, так и аутосомно-рецессивный. Доминантные формы отличаются от рецессивных более мягким течением, редкостью поражения слизистых оболочек, отсутствием инвалидизирующих осложнений, а также более лучшим прогнозом [1].

Клиническая картина ВБЭ характеризуется появлением на коже даже после незначительного механического ее раздражения, а при дистрофических формах порой спонтанно, напряженных или дряблых пузырей с серозным, а иногда геморрагическим содержимым, легко вскрывающихся, особенно в местах наибольшего травмирования или растяжения кожи, с образованием эрозий. При простых формах пузыри, как правило, единичные, при дистрофических – множественные. Обострение заболевания происходит в теплое время года. С возрастом течение простых форм ВБЭ облегчается, иногда разрешаясь к пубертатному периоду, при дистрофических формах чаще всего заболевание прогрессирует, развиваются мутиляции, стриктуры пищевода, уретры, присоединяются осложнения со стороны внутренних органов (анемия, патология желудочно-кишечного тракта, пневмония), а также вторичная инфекция, что значительно снижает качество жизни пациентов и порой приводит к летальному исходу [8]. Продолжительность

жизни при дистрофических формах составляет 20–30 лет [2].

Диагностика ВБЭ базируется на данных анамнеза, клинической картины, лабораторных исследованиях, включающих гистологическое исследование биоптата кожи с помощью непрямой реакции иммунофлюоресценции (нРИФ) и трансмиссионную электронную микроскопию. Однако в настоящее время в Российской Федерации диагноз ВБЭ устанавливается только на основании анамнеза и клинической картины, инструментальная и лабораторная диагностика не применяется [7].

Учитывая генетическую природу заболевания, лечение ВБЭ представляет порой трудную задачу из-за отсутствия специфических методов терапии (см. табл.). Основное внимание уделяется профилактике травмирования кожи. Целью лечения является эпителизация эрозивно-язвенных поражений, предотвращение развития вторичной инфекции и лечение сопутствующих заболеваний и осложнений.

Новорожденным детям, у которых ВБЭ развивается сразу после рождения, лечение начинают в условиях отделения интенсивной терапии детского стационара. Далее лечение осуществляется амбулаторно под наблюдением дерматолога. Необходима разработка рекомендаций по питанию: дифференцированное назначение специализированных молочных детских смесей, ограничение грубой пищи, исключение горячей и твердой пищи, употребление продуктов, богатых белком, углеводами, жирами, растительной клетчаткой, витаминами с большим количеством воды.

При купании ребенка необходимо избегать механического травмирования кожи, не использовать раздражающие средства и грубые губки. Одежда и обувь должна быть из мягких материалов, без грубых швов.

Лекарственная терапия является симптоматической. С целью ускорения деления клеток кожи и, соответственно, заживления тканей назначают оксид цинка в зависимости от возраста ребенка по 0,0125–0,025 г 1–2 раза в день после еды 5-дневными циклами с 5-дневными перерывами в течение 6 месяцев.

Возможно применение в комплексном лечении ВБЭ фенитоина (дифенина) внутрь 2 раза в день после еды детям по 8–10 мг/кг в сутки. В первые 3 дня принимают по  $\frac{1}{3}$  суточной дозы, с 4 по 6 день –  $\frac{2}{3}$ , с 7 дня – полную дозу.

С целью общеукрепляющего и иммуно-корректирующего действия назначают: витамины группы В, С, Д, А, рутин, никотиновую кислоту, кальция пантотенат, нуклеинат натрия, метилурацил, вливания плазмы, повторные курсы 3 мл 2 раза в неделю

гаммаглобулина на курс 10–12 инъекций, препараты железа.

При анемии на фоне простого ВБЭ применяют сироп алоэ с железом по 2–5 мл 3 раза в день после еды в  $\frac{1}{4}$  стакана воды до месяца.

| Название препарата   | Суточные дозы |                            |                                    |   |              |                            |
|--|---------------|----------------------------|------------------------------------|---|--------------|----------------------------|
|  | До года       | До 3 лет                   | До 6 лет                           | До 10 лет   | До 14 лет    | Старше 14 лет              |
| Пиридоксина гидрохлорид детям в 2–3 приема   | 0,01          | 0,25                       |                                    |   | 0,05         | 0,08                       |
| Тиамин хлорид в 1–3 приема   | 2–5 мг        | 2–5 мг                     | 5 мг                               | 5–10 мг   | 20 мг        |                            |
| Цианокобаламин (100 мкг – 1 мл) внутримышечно 1 раз в 2–3 дня на курс 10–15 инъекций   | 25 мкг        | 35 мкг                     | 50 мкг                             | 75 мкг  | 100 мкг      |                            |
| Аскорбиновая кислота в сутки после еды в 2–3 приема 25–30 дней   | 0,01–0,02 г   | 0,05 г                     | 0,1                                | 0,2   | 0,3          |                            |
| Рутин 1 раз в сутки от 2–4 недель до 2 месяцев   | 0,005 г       | 0,01 г                     | 0,02 г                             | 0,025 г   | 0,035–0,05 г | 0,3–0,5 г                  |
| Никотиновая кислота 2–3 раза в сутки   | 0,001 г       | 0,002 г                    | 0,003 г                            | 0,005 г   | 0,01 г       | 0,02–0,05 г                |
| Кальция пантотенат 2 раза в сутки, суточная доза для детей 100–400 мг  |               | 0,005–0,1 г                | 0,1–0,2 г                          |   |              | 0,1–0,2 г 2–4 раза в сутки |
| Натрия нуклеинат 4 раза в сутки от 2 недель до 3 месяцев   | 0,005–0,01 г  | От 2 до 5 лет – 0,05–0,1 г |                                    | От 8 до 14 лет 0,2–0,3  |              | 1,0–2,0 г/сутки            |
| Ретинол ацетат   | 1–5 капель    | 5–8 капель                 | 8–12 капель                        | 12–20 капель  | 20–30 капель |                            |
| Токоферола ацетат внутрь в 2–3 приема курсами по 2–3 месяца с перерывами 2–3 недели при дистрофическом ВБЭ большие дозы (от 1000 до 1600 ЕД) курсом 20–30 дней | 0,5 ч. л.     | 1 ч. л.                    | 1,5 ч. л.                          | 2 ч. л.   | 2–3 ч. л.    | 100–300 мг                 |
| Аевит  |               |                            |                                    | С 8–12 лет по 1 капле через день месячными курсами с месячным перерывом |              | 1 капля 2–3 раза в день    |
| Метилурацил  |               |                            | От 3 до 8 лет 250 мг 3 раза в день | Старше 8 лет 250–500 мг 3 раза в день                                   |              | 500 мг 4 раза в день       |

В отношении назначения системных ГКС в литературе имеются противоречивые мнения. Так, одни авторы [3, 4] считают, что назначение при тяжелых формах ВБЭ ГКС предупреждает развитие обострений, особенно у детей, страдающих летальной разновидностью болезни, и рекомендуют таким пациентам назначать преднизолон до 40–60 мг в сутки, а после улучшения состояния дозу препарата постепенно снижать вплоть до полной его отмены с одновременным применением анаболических стероидов, антибактериальных препаратов широкого спектра действия, инфузионной терапии, вливаний альбумина, плазмы. При последующих обострениях тяжелых форм ВБЭ, по мнению данного автора, целесообразны лишь короткие курсы ГКС из расчета, в пересчете на преднизолон, 1–2 мг/кг внутрь в течение 10–15 дней с последующим постепенным снижением дозы вплоть до полной отмены препарата. Другие авторы считают, что использование системных ГКС при приобретенном врожденном БЭ малоэффективно и опасно в отношении осложнений лечения, а вот сочетание топических стероидов и витаминов А и Е 2 раза в год и чаще по 30-дневному курсу оказывает хороший клинический эффект [7]. Третьи указывают на то, что применение ГКС как внутрь, так и наружно не только не препятствует образованию пузырей на коже и не способствует заживлению, но и усиливает формирование рубцов [1].

Показано также назначение синтетических ретиноидов (тигазона) из расчета 1 мг/кг массы тела в сутки 3 раза в день во время еды равными частями, после достижения эффекта, обычно через неделю, эту дозу сохраняют в течение 2–3 недель, постепенно снижая до 0,3–0,5 мг /кг.

Местное лечение направлено на профилактику вторичного инфицирования и ускорение процессов пролиферации. Применяют 1–2%-е растворы анилиновых красителей (фукарцин, бриллиантовый зеленый, метиленовый синий), антисептики: октинисепт, 1%-й раствор нитрата серебра, хлоргексидина биглюконат 0,05, 0,1, 0,5%-е водные растворы, нитрофура-рал 0,02%-й раствор; эпителизирующие средства: вулнузан, 5%-й линимент дибунола, линимент алоэ, солкосерил, актовегин, Д-пантенол, ретинол, бепантен, 3–5%-ю дерматоловую

мазь, мази с витамином А (радевит, редецил, видестим). Целесообразно применять пропосол, олазол, левовинизоль, тетралезоль, винизоль 1–3 раза в день. При присоединении вторичной инфекции назначают топические антибактериальные средства (мупицин 3 раза в день 7 дней, бацитрацин + неомицин 2 раза в сутки 10–17 дней, фузидат натрия + метилурацил 2 раза в день 10–14 дней). После обработки эрозий и язв накладывают первичные (контактные) и вторичные (фиксирующие) повязки. Первичные повязки применяют при длительном существовании эрозий и язв более 1 месяца. Используются гидрогелевая повязка без самоклеющейся основы гидроактивная мажевая повязка, гидроколлоидная повязка, а также коллагеновые пористые покрытия. Гидрогелевые повязки меняют ежедневно либо по мере высыхания, остальные виды неадгезивных повязок – каждые 3–4 дня, при наличии избыточного отделяемого с поверхности эрозий и язв – ежедневно [9].

При присоединении вторичной инфекции назначают повязки, содержащие серебро (антимикробная гидроальгинатная повязка, липидо-коллоидное контактное покрытие с сульфадиазином серебра, липидоколлоидная повязка на полимерной сетчатой основе с ионами серебра, серебросодержащая повязка с антибактериальными свойствами, стерильное формоустойчивое гидрогелевое антибактериальное покрытие, повязка антимикробная мягкая силиконовая, средства перевязочные защитно-покровные на основе технологии с серебром), хлоргексидин (повязка атравматическая антимикробная стерильная с хлоргексидином, парафинизированная марлевая повязка с 0,5%-м раствором хлоргексидина ацетата), а также антибактериальные средства (мажевая атравматическая с восковым покрытием, стерильная с мазью на основе гидроксиметилхиноксалиндиоксида 5%-го, мажевая атравматическая с восковым покрытием). Для фиксации первичных повязок используются самофиксирующиеся, фиксирующие, трубчатые фиксирующие, эластичные трубчатые бинты или нательное белье [9]. Если повязки прилипают для их снятия используется очиститель для кожи в форме спрея.

Необходимо применять ожиряющие и смягчающие и увлажняющие средства,

чтобы кожа была более эластичной и менее подверженной механическим раздражениям.

Хороший эффект оказывают общие лечебные ванны с раствором калия перманганата с отварами дубовой коры, ромашки, череды, зверобоя, с добавлением оливкового масла, УФО в субэритемных дозах.

В процессе лечения и диспансерного наблюдения необходимо проводить контроль

за состоянием крови с целью своевременного выявления и лечения анемии.

Дети, страдающие ВБЭ, подлежат диспансерному наблюдению дерматолога, педиатра, окулиста, гастроэнтеролога, уролога, гинеколога, ортопеда, а при обострениях должны периодически получать комплексное стационарное лечение.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Альбанова В. И.* Клиническая характеристика доминантного дистрофического буллезного эпидермолиза // Вестн. дерматологии и венерологии. – 1994. – № 1. – С. 47–51.
2. *Бобко С. И., Альбанова В. И.* Проблемы физического развития больных буллезным эпидермолизом // Рос. журн. кожных и венерических болезней. – 2011. – № 5. – С. 42–43.
3. Врожденный дистрофический гиперпластический буллезный эпидермолиз Коккейна-Турена / Е. С. Снарская, С. С. Кряжева, Карташова и др. // Рос. журн. кожных и венерических болезней. – 2011. – № 5. – С. 34–41.
4. *Зверькова Ф. А.* Болезни кожи детей. – СПб.: СОТИС, 1994. – 234 с.
5. *Кубанова А. А., Мурашкин Н. Н.* Особенности современного течения и эпидемиология буллезного эпидермолиза в Краснодарском крае // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2011. – № 1. – С. 59–65.
6. *Новиков П. В.* Правовые аспекты редких (орфанных) заболеваний в России и в мире // Медицина. – 2013. – № 4. – С. 50–70.
7. Распространенность Врожденного буллезного эпидермолиза у населения Российской Федерации / А. А. Кубанов, В. И. Альбанова, А. Э. Карамова и др. // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2015. – № 3. – С. 21–30.
8. *Родин А. Ю., Сердюкова Е. А., Щава С. Н.* Неинфекционные буллезные дерматозы. – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2013. – 132 с.
9. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных врожденным буллезным эпидермолизом. – М., 2015. – 24 с.