

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ / CASES FROM PRACTICE

УДК: 591.477.2:616-053.31
DOI: 10.24061/2413-4260.X.4.38.2020.10

КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ БУЛЬОЗНОГО
ЕПІДЕРМОЛІЗУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ

О.С. Рубіна¹, К.Т. Берцун², О.І. Ізюмець¹,
Р.О. Гомон², А.А. Задорожна²

Вінницький національний медичний університет
М.І. Пирогова МОЗ України¹,
Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня МОЗ
України²
(м. Вінниця, Україна)

Резюме. Спадковий бульозний епідермоліз (БЕ) – це група генетично та клінічно гетерогенних захворювань, що характеризуються утворенням на шкірі та слизових пухирів, та внаслідок травмування. Різні форми БЕ можуть супроводжуватися різними позашкірними ускладненнями, а саме утворенням пухирів та ерозій на рогівці та слизових, стенозами та стриктурами органів дихальної системи, шлунково-кишкового тракту, сечовидільної системи, м'язовою дистрофією та злоякісними пухлинами.

Спадковий бульозний епідермоліз ділять на три типи в залежності від рівня утворення пухирів: простий, пограничний та дистрофічний. При простому БЕ відбувається розширення епідерміса за рахунок цитоліза кератиноцитів, при пограничному БЕ пухирі утворюються на межі епідерміса та дерми внаслідок розщеплення світлої пластинки базальної мембрани (*lamina lucida*), при дистрофічному БЕ пухирі утворюються під щільною пластинкою базальної мембрани (*lamina densa*), що відшаровує дерму.

В теперішній час виявлені мутації більше ніж в 10 генах, що кодують структурні білки кератиноцитів та базальної мембрани шкіри та слизових. Загальна властивість цих білків – їх участь в утворенні міцних зв'язків між епітелієм та базальною мембраною. Характер мутацій та їх локалізація визначають важкість клінічних проявів БЕ. Інформація про мутації є необхідною умовою ефективного медико-генетичного консультування, пренатальної та преімплантаційної ДНК-діагностики.

Таким чином, постановка діагнозу та призначення відповідного лікування та подальшого догляду є важливим завданням для неонатологів та дитячих дерматологів. Оскільки прояви спадкового БЕ багаточисельні, для оптимального догляду потрібен спеціалізований центр, де буде забезпечена мультидисциплінарна допомога (неонатологи, дитячі хірурги, дитячі дерматологи та ін.)

Мета клінічного спостереження - привернути увагу фахівців до захворювання, яке зустрічається рідко, представити 2 клінічні випадки бульозного епідермолізу у новонароджених дітей, які майже одночасно поступили у відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні.

Ключові слова: бульозний епідермоліз; новонароджені діти.

Бульозний епідермоліз (БЕ) – це група генетично та клінічно гетерогенних захворювань, що характеризуються утворенням на шкірі та слизових пухирів та ерозій внаслідок травмування. Різні форми БЕ можуть супроводжуватися різними позашкірними ускладненнями, а саме утворенням пухирів та ерозій на рогівці та слизових, стенозами та стриктурами органів дихальної системи, шлунково-кишкового тракту, сечовидільної системи, м'язовою дистрофією та злоякісними пухлинами. Термін «бульозний епідермоліз» ввів у 1886 році Кебнер. Спадковий бульозний епідермоліз ділять на три типи в залежності від рівня утворення пухирів: простий, пограничний та дистрофічний. При простому БЕ відбувається розширення епідерміса за рахунок цитоліза кератиноцитів, при пограничному БЕ пухирі утворюються на межі епідерміса та дерми внаслідок розщеплення світлої пластинки базальної мембрани (*lamina lucida*), при дистрофічному БЕ пухирі утворюються під щільною пластинкою базальної мембрани (*lamina densa*), що відшаровує дерму. На теперішній час відомо більше 30 підтипів БЕ. Сучасна класифікація 2000 року використову-

ється лікарями всього світу [1].

Більшість варіантів простого БЕ успадковуються аутосомно-домінантно. Самий розповсюджений – локалізований – відомий як підтип Вебера-Коккейна. Захворювання проявляється в періоді новонародженості, позашкірні прояви у вигляді пухирів на слизовій ротової порожнини. Самий важкий варіант - аутосомно-домінантний генералізований БЕ, підтип Доулінга-Меари.

Пограничний БЕ успадковується аутосомно-рецесивно. Важку генералізовану форму, підтип Херлітца називають летальним БЕ у зв'язку з високим ризиком передчасної смерті. Причиною смерті вважають сепсис, пневмонію, обструкцію гортані та трахеї.

Дистрофічний БЕ може успадковуватись аутосомно-домінантно та аутосомно-рецесивно. Ця форма характеризується генералізованими пухирями, ерозіями, рубцями, контрактурами кистей, стоп, ліктьових та колінних суглобів. Типовим є пошкодження шлунково-кишкового тракту, сечовидільної системи, очей, хронічна анемія, затримка розвитку, високий ризик плоскоклітинного раку шкіри.

Таблиця 1

Класифікація основних типів та підтипів спадкового БЕ 2000 р.

Основні типи	Основні підтипи	Білки, в генах яких відбуваються мутації
Простий БЕ	Підтип Вебера-Коккейна	Кератин 5, 14
	Підтип Кебнера	Кератин 5, 14
	Підтип Доулінга-Меари	Кератин 5, 14
Пограничний БЕ	Простий БЕ з мязовою дистрофією	Плектин
	Підтип Херлітца	Ламінін 332
Дистрофічний БЕ	Підтип не-Херлітца	Ламінін 332, колаген 17 типу
	Домінантний дистрофічний БЕ	Колаген 7 типу
	Рецесивний дистрофічний БЕ під-тип Аллопо-Сіменса	Колаген 7 типу
	Рецесивний дистрофічний БЕ під-тип не-Аллопо-Сіменса	Колаген 7 типу

Частота БЕ невідома. Легкі варіанти реєструються з частотою 1 на 50000 пологів, важкі – 1 на 500000. Захворюваність не залежить від статеві приналежності. Обстеження дитини з підозрою на БЕ має включати вивчення генеалогічного дерева. Важливо, що окремі випадки можуть бути зумовлені спонтанною мутацією чи неповною пенетрацією аутосомно-домінантного гену.

Основним в лікуванні є догляд за шкірою. Всі форми БЕ характеризуються пошкодженням шкіри, відповідно загоєння ран займає центральне місце в лікуванні. За рахунок утворення пухирів, постійного запального процесу, полімікробної колонізації з інфекційними ускладненнями, поганого харчового статусу та трофічних порушень, пошкодження шкіри перетворюється на хронічні рани. Вони викликають сильний біль, а зміна пов'язок його ще більше посилює.

В догляді важливим є делікатність та мінімум доторкань. Попередження перегріву та змащування шкіри для зменшення тертя можуть обмежити утворення пухирів. Допоміжним є використання спеціального водяного або повітряного матрацу. Дитину не можна брати під пахви, її беруть на руки, тримаючи під шию та сідниці. Одяг має бути із м'якого матеріалу, простого покрою. Недоцільно використовувати підгузки, краще тримати промежину відкритою.

Загоєння ран відбувається в чотири етапи: запалення, реепітелізація, утворення та оновлення тканини. Ідеальна пов'язка повинна забезпечувати достатній рівень зволоження, не прилипати, бути атравматичною, захищати від інфікування, зменшувати біль, мати відповідні розміри. М'які силіконові пов'язки відповідають цим вимогам. Гідрогелеві пов'язки рекомендують при сухих ранах. При вологих ранах використовують абсорбуючі пов'язки. Бактеріальна колонізація та інфекція гальмують загоєння ран. Місцеві антисептики потрібно використовувати нетривалий проміжок часу. Коли загоєння не відбувається завдяки вище перерахованим діям, використовують біологічні еквіваленти шкіри- ксенотрансплантанти.

Важкі форми БЕ супроводжуються глибокою білково-енергетичною недостатністю [2, 3]. Порушення харчового статусу обумовлено наступними причинами: посилений катаболізм на тлі хронічного запалення – відкриті рани з втратою крові та серозної рідини, підвищений розпад білків, втрата тепла, інфікування, а також ускладнення з боку порожнини рота, стравоходу та інших відділів шлун-

ково-кишкового тракту обмежують прийом їжі та порушують всмоктування корисних речовин. Тому основні задачі лікувального харчування полягають в наступному: попередити дефіцит поживних речовин, зменшення стресу при годуванні, підтримка нормального вмісту жиру в організмі, нормалізація функції кишечника та імунного статусу.

Добова енергетична потреба малюків з БЕ складає від 130 до 180 ккал/кг, а в деяких випадках до 225 ккал/кг. Потреба в білку 2,5-4 г/кг, в рідині 150-200 мл/кг. Варто підтримувати годування грудьми, нанесення на губи та сосок вазеліна знижує тертя. Коли годування грудьми неможливо, використовують зціджене материнське молоко зі збагачувачами. Важко хворі діти з БЕ потребують дотації всіх вітамінів, особливо вітаміну С, який відіграє важливу роль у всмоктуванні заліза та синтезі колагена.

Постійна втрата крові з ранової поверхні веде до хронічної анемії, тому вимагає корекції препаратами заліза. Цинк є кофактором більш ніж 200 ферментів, тому завдяки своїм антиоксидантним властивостям відіграє важливу роль в процесах росту, загоєння ран, імунного захисту, стабілізації мембран [3,6]. Рекомендовані рідкі лікарські форми у вигляді сульфату цинку (30 мг в 5 мл). У всіх дітей з порушеним харчовим статусом рекомендовано слідкувати за рівнем селену та карнітину, який використовують у вигляді розчину із розрахунком 50-100 мг/кг/добу. У дітей з БЕ порушений метаболізм кісткової тканини внаслідок підвищення концентрації цитокінів на фоні хронічного запалення, а також порушення всмоктування кальція внаслідок шлунково-кишкових ускладнень. Тому таким дітям пропонують комбіновані препарати кальція та вітаміну Д.

Таким чином, бульозний епідермоліз є важким інвалідизуючим захворюванням, яке негативно впливає на якість та тривалість життя пацієнтів. Хворі помирають в віці від 3 до 30 років в залежності від форми захворювання.

Мета клінічного спостереження – привернути увагу фахівців до захворювання, яке зустрічається рідко, поділитись власним досвідом ведення хворих на бульозний епідермоліз новонароджених дітей.

Відповідно до рішення Комітету з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (Протокол № 9 від 12.11.2020 р.) представлений матеріал може бути рекомендований до публікації.

Дитина Л., народилась від жінки 23 років, батькові 28 років, спадковість не обтяжена. Вагітність перша, перебіг без особливостей, пологи перші, фізіологічні, оцінка по Апгар 7-9 балів. Маса тіла 2930, довжина 49 см. Захворювання вперше проявилось з народження, перші ділянки ураження: наявність аплазії шкіри при народженні (обидві нижні кінцівки від пальчиків до нижньої третини стегон), ураження слизових оболонок рота, наявність міхурів на шкірі 0,5-1 см з серозно-геморагічним вмістом на шкірі чола.



Рис. 1. Аплазія шкіри лівої нижньої кінцівки



Рис. 2. Аплазія шкіри правої нижньої кінцівки



Рис. 3. Наявність аплазії шкіри при народженні (обидві нижні кінцівки від пальчиків до нижньої третини стегон та розгинальні поверхні ліктів)

Рани на шкірі щік, ліктів, долонь, колін, гомілок, стоп закриті ксеношкірою, одиничні ерозії відкриті, спостерігаються тріщини на ніжках в ділянках відшарування ксеношкіри.



Рис. 4. Ушкодження на кисті з одиничними ерозіями



Рис. 5. Ушкодження на стопі



Рис. 6. Ушкодження на кисті на етапі лікування



Рис. 7. Дитина на етапі лікування

Нові пошкодження виникають внаслідок тертя. Загальноклінічні, інструментальні дослідження без відхилень від норми. Загальний стан важкий за рахунок основного захворювання, дитина планово знеболюється інфульганом, дихання самостійне, ЧД – 48 в хв. Неуразнені ділянки шкіри рожевого кольору без порушення мікроциркуляції, гемодинаміка не порушена, ЧСС – 128, АТ – середній 60. Живіт м'який, не здутий, утримує через зонд 80 мл грудного молока. Діурез 760 мл за добу, випорожнення 6 раз не порушені.

Кінцевий діагноз: Бульозний епідермоліз, дистрофічна форма.

Рекомендації:

1) Дообстеження:

- ЗАК з формулою, БіохАК (альбумін, заг. білок, білірубін, АЛТ, АСТ, тимолова проба, сечовина, креатинін, СРБ, АСЛО, Електроліти: Са, Na, Cl, P, K), рівень цинку та 25 ОН Д3 в крові, гормони щитовидної залози (Т4, ТТГ, АТПО), ЗАС – 1-2 рази на рік (по необхідності)

- ЕКГ/ЕхоКГ, УЗД ОЧП та нирок (щитовидна залоза) 1 раз на рік

- Бак.посів з ран та чутливість до антибактеріальних засобів – при ранах більше 3х тижнів.

2) «Д» нагляд у дерматолога та педіатра/сімейного лікаря по місцю проживання, нагляд стоматолога після 6-ти місяців, хірурга, окуліста, ЛОРа, психолога, дієтолога.

3) Догляд за міхурами та ранами:

- Купання: 0,9% розчин солі: гіпо (менше 90 г) або 90 г на 10 л води при чистих ранах; при інфікуванні ран розчин Октенісепту/Хлоргексидин/Бетадину 1:20 у ванну, Пронтосан або Цитеал

Література

1. Файна Дж-Д, Хинтнера Х, редактор. Буллезный эпидермолиз. Москва: Практика; 2014. 358 с.
2. Alpert M. Roentgen manifestations of epidermolysis bullosa. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 1957;78:66-72.
3. Anderson SH, Meenan J, Williams KN, Eady RA, Prinja H, Chappiti U, et al. Efficacy and safety of endoscopic dilatation of esophageal strictures in epidermolysis bullosa. Gastrointestinal Endosc. 2004;59(1):28-32. doi: 10.1016/S0016-5107(03)02379-4.
4. Alissa EM, Bahijri SM, Ferns GA. The controversy surrounding selenium and cardiovascular disease: a review of the evidence. Med Sci Monit. 2003;9(1):RA9-18.
5. Рекомендації щодо догляду за пацієнтами. Бульозний епідермоліз. Київ; 2016. 23с.

розчин як миючий засіб (потребує змивання) – при інфікованих ранах.

- Прокол міхурів в 2-х точках або нижній точці стерильною голкою Microlance G18-G19 або стерильними ножничками з евакуацією рідини та збереженням покривки з наступною обробкою: пантестин гель/Інстиллагель/Судокрем/Menalind з оксидом цинку, покриття Mepilex Lite/ Mepilex Transfer/ Mepitel+Mesoft/ Atrauman silicon+Mesoft /Atrauman+Mesoft /Branolind+Mesoft /Grassolind+Mesoft /UrigoTul+Mesoft; Фіксація: Tubifast/Fixa-crep/ Peha-crepp/Fixa-crepp.

- На чисті рани: Судокрем/Бепантен мазь/Етоній/Метилурацил мазь/Солкосерил мазь/Солкосерил желе/Інстиллагель/Вундехіл/Дермагель під пов'язки вказані вище

- На інфіковані: Аргосульфан крем/Тирозур гель/Бетадин р-н/Бетадин мазь/Банеоцин мазь/Бактробан мазь/Октенілін гель/ Діоксизоль/Інфларакс/Стрептоцидова мазь/Левоме-коль/Глон мазь під пов'язки вказані вище згідно рекомендацій дерматолога.

4) Обробка слизової рота: солкосерил дентальна паста/ хлорофіліпт масляний розчин/кінгінгі-вал/тантум-верде/розчин хлоргексидину/октенідол 7-10 днів.

Рекомендовано оформлення соціальної допомоги як дитині інваліду згідно наказу №454/471/516 від 08.11.2001, розділу VIII, пункту 3.2, Q81.2. Потребує постійного безперервного догляду матері.

Таким чином, бульозний епідермоліз потребує боротьби пацієнта з хворобою протягом усього його життя, що пов'язано не лише з важкістю захворювання, а також із розвитком вторинних ускладнень, таких як деформація опорно-рухового апарату чи проблеми з вживанням їжі. Незважаючи на те, що пацієнти з БЕ потребують особливих побутових умов, вони намагаються жити нормальним життям із його злетами та падіннями, успіхами та невдачами, бажаннями та мріями, долаючи щоденні труднощі. Поширення й роз'яснення інформації про захворювання та складнощі, зумовлені ним, у більшості випадків допомагають зрозуміти проблеми пацієнта, викликаючи повагу до нього й сприяють формуванню ставлення до нього, на яке він насправді заслуговує.

Конфлікт інтересів. Автори декларують про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Стаття опублікована без будь-якої фінансової підтримки.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ БУЛЛЕЗНОГО ЭПИДЕРМОЛИЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ

*О.С. Рубина¹, К.Т. Берцун², О.И. Изюмец¹,
Р.А. Гомон², А.А. Задорожная²*

Винницкий национальный медицинский университет
Н.И. Пирогова, МЗ Украины¹,
Винницкая областная клиническая больница, МЗ
Украины
(г. Винница, Украина)²

Резюме

Вступление. Наследственный буллезный эпидермолиз (БЭ) - это группа генетически и клинически гетерогенных заболеваний, характеризующихся образованием на коже и слизистых волдырей и эрозий вследствие травмы. Различные формы БЭ могут сопровождаться различными внекожными осложнениями, а именно, образование пузырей и эрозий на роговице и слизистых, стеноз и стриктуры органов дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы, мышечной дистрофией и злокачественными опухолями.

Наследственный буллезный эпидермолиз делят на три типа в зависимости от уровня образования пузырей: простой, пограничный и дистрофический. При простом БЭ происходит расслоение эпидермиса за счет цитолиза кератиноцитов, при пограничном БЭ пузыри образуются на границе эпидермиса и дермы вследствие расщепления светлой пластинки базальной мембраны (lamina lucida), при дистрофическом БЭ пузыри образуются под плотной пластинкой базальной мембраны (lamina densa), что отслаивают дерму.

В настоящее время выявлено мутации более чем в 10 генах, кодирующих структурные белки кератиноцитов и базальной мембраны кожи и слизистых. Общее свойство этих белков - их участие в образовании прочных связей между эпителием и базальной мембраной. Характер мутаций и их локализация определяют тяжесть клинических проявлений БЭ. Информативна о мутации является необходимым условием эффективного медико-генетического консультирования, пренатальной и преимплантационной ДНК-диагностики.

Таким образом, постановка диагноза и назначения соответствующего лечения и дальнейшего ухода является важной задачей для неонатологов и детских дерматологов. Поскольку проявления наследственного БЭ многочисленные, для оптимального ухода нужен специализированный центр, где будет обеспечена мультидисциплинарная помощь (неонатологи, детские хирурги, детские дерматологи и др.)

Цель клинического наблюдения - привлечь внимание специалистов к заболеванию, которое встречается редко, представить 2 клинические случаи буллезного эпидермолиза у новорожденных детей, которые почти одновременно поступили в отделение анестезиологии и интенсивной терапии новорожденных Винницкой областной детской клинической больницы.

Ключевые слова: буллезный эпидермолиз; новорожденные дети.

Контактна інформація:

Рубіна Оксана Семенівна – доцент кафедри педіатрії №1, Вінницький національний медичний університет ім.М.І.Пирогова (м. Вінниця, Україна).
Контактна адреса: вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21027, Україна
Контактний телефон: +380679549877
e-mail: rubinaox46@gmail.com
ORCID ID: 0000-0003-4410-7910

Контактная информация:

Рубина Оксана Семеновна – доцент кафедры педиатрии №1, Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И.Пирогова (г.Винница, Украина).
Контактный адрес: ул. Пирогова, 56, г.Винница, 21027, Украина
Контактный телефон: +380679549877
e-mail: rubinaox46@gmail.com
ORCID ID: 0000-0003-4410-7910

Contact Information:

Oksana Rubina – PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics №1, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya.
Contact Address: Pirogov Str.56, Vinnytsya, 21027, Ukraine.
Phone: +380679549877
e-mail: rubinaox46@gmail.com
ORCID ID: 0000-0003-4410-7910
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6507801010>

CLINICAL CASES OF BULLOUS EPIDERMOLYSIS IN NEWBORNS

*O.S. Rubina¹, K.T. Bertsun², O.I. Izyumets¹,
R.O. Gomon², A.A. Zadorozhna²*

Vinnitsia National Pirogov Memorial Medical University, Ministry of Health of Ukraine¹
Vinnytsia Regional Clinical Hospital,
Ministry of Health of Ukraine
(Vinnytsia, Ukraine)²

Summary

Introduction. Hereditary bullous epidermolysis (BE) is a group of genetically and clinically heterogeneous diseases characterized by the formation of blisters and erosion due to injury on the skin and mucous membranes. Different forms of BE can be accompanied by various extracutaneous complications, such as blisters and erosion on the cornea and mucous membranes, stenoses and strictures of the respiratory system, gastrointestinal tract, urinary system, muscular dystrophy, and malignant tumors.

Hereditary bullous epidermolysis is divided into three types, depending on the level of blister formation: simple, borderline, and dystrophic. Simple BE is characterized by the stratification of epidermis due to the keratinocyte cytolysis. Borderline BE means that blisters are formed at the border of the epidermis and dermis due to the splitting of the lamina of the basement membrane (lamina lucida), while dystrophic BE has blisters that are formed under the dense plate of the basement membrane (lamina densa), which exfoliates the dermis.

Currently, mutations have been identified in more than 10 genes encoding the structural proteins of keratinocytes and the basal membrane of the skin and mucous membranes. A common feature of these proteins is their involvement in the formation of strong bonds between the epithelium and the basement membrane. The nature of the mutations and their localization determine the severity of the clinical manifestations of BE. Mutation information is a prerequisite for effective medical and genetic counseling, prenatal and preimplantation DNA diagnosis.

Therefore diagnosis and prescribing appropriate treatment and follow-up care is an important task for neonatologists and pediatric dermatologists. As manifestations of hereditary BE are numerous, a specialized center is required for optimal care, where multidisciplinary care will be provided (neonatologists, pediatric surgeons, pediatric dermatologists, etc.).

The purpose of clinical observation is to pay attention of specialists to this rare disease, and to present 2 clinical cases of bullous epidermolysis in newborns who were admitted to the anesthesiology and intensive care unit of newborns of Vinnytsia Regional Children's Clinical Hospital almost at the same time.

Keywords: Bullous Epidermolysis; Newborns.