

Аутосомно-доминантный буллезный эпидермолиз дистрофического типа у новорожденного

Н.И. Захарова^{1,2}, В.А. Янин², В.Л. Крикунова², В.М. Хлебушкина², О.С. Гаврилова³

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

²ГБУЗ МО «Мытищинская городская клиническая больница», Мытищи, Россия;

³ГАУЗ МО «Мытищинский кожно-венерологический диспансер», Мытищи, Россия

Dystrophic type of autosomal dominant bullous epidermolysis in a newborn

N.I. Zakharova^{1,2}, V.A. Yanin¹, V.L. Krikunova¹, V.M. Khlebushkina¹, O.S. Gavrilova³

¹Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

²Mytishchi City Clinical Hospital, Mytishchi, Russia;

³Mytishchi Dermatovenerologic Dispensary of, Mytishchi, Russia

Представлено клиническое наблюдение врожденного буллезного эпидермолиза у новорожденного ребенка. Особенность данного случая состоит в течении указанного заболевания у новорожденного с задержкой внутриутробного развития. В настоящее время этиопатогенетическое лечение больных врожденным буллезным эпидермолизом отсутствует, все существующие методы лечения больных являются паллиативными. В данном наблюдении отмечено значительное клиническое улучшение состояния ребенка.

Ключевые слова: новорожденные, врожденный буллезный эпидермолиз, задержка внутриутробного развития, ген COL7A1.

Для цитирования: Захарова Н.И., Янин В.А., Крикунова В.Л., Хлебушкина В.М., Гаврилова О.С. Аутосомно-доминантный буллезный эпидермолиз дистрофического типа у новорожденного. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(3): 78–81. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-78-81

The article presents the data of the clinical observation of a newborn with congenital bullous epidermolysis. The feature of this case is the course of this disease in the newborn with retardation of intrauterine development. Nowadays there is no aetiopathogenetic treatment of patients with inborn bullous epidermolysis and all existent methods of treatment of such patients are palliative. This study demonstrated a significant improvement of the baby's clinical status.

Key words: newborns, congenital bullous epidermolysis, intrauterine growth retardation, COL7A1 gene.

For citation: Zakharova N.I., Yanin V.A., Krikunova V.L., Khlebushkina V.M., Gavrilova O.S. Dystrophic type of autosomal dominant bullous epidermolysis in a newborn. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(3): 78–81 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-78-81

Врожденный буллезный эпидермолиз (наследственная пузырчатка, механобуллезная болезнь) представляет группу моногенных кожных заболеваний, включающую около 30 генетически гетерогенных, фенотипически различающихся форм. Буллезный эпидермолиз относится к редко встречающимся (орфанным) заболеваниям; его популяционная частота в России составляет 1 : 50 тыс. — 1 : 300 тыс. Ежегодно прогнозируется 14–34 случаев

на 1,7 млн новорожденных [1]. По оценкам Национального регистра (США), заболевание встречается у 20 из 1 млн новорожденных [2].

Все формы врожденного буллезного эпидермолиза связаны с генетически обусловленными структурными нарушениями белков эпидермиса или дермо-эпидермального соединения, что клинически проявляется хрупкостью кожи. При минимальном механическом воздействии возникают пузыри или эрозии на коже и слизистых оболочках.

Основная рабочая классификация заболевания утверждена в 2008 г. на 3-й Международной согласительной встрече по диагностике и классификации врожденного буллезного эпидермолиза (Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB) [3–5]. В зависимости от расположения структурного дефекта и вида измененного белка выделяют следующие группы буллезного эпидермолиза: простой, пограничный, дистрофический, Kindler syndrome. Основным клиническим признаком любой формы (подтипа) врожденного буллезного эпидермолиза служит появление пузырей при незначительной механической травме. В периоде новорожденности чаще манифестируют следующие

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Захарова Нина Ивановна — д.м.н., проф. кафедры неонатологии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, зам. гл. врача Мытищинской городской клинической больницы, ORCID: 0000-0001-7215-2212 oorg@bk.ru

Янин Валерий Анатольевич — гл. врач Мытищинской городской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-2206-6022

Крикунова Вера Леонидовна — зав. отделением новорожденных Мытищинской городской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-9570-1998

Хлебушкина Виктория Максимовна — врач-неонатолог отделения патологии новорожденных Мытищинской городской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-3062-5402

141009 Московская область, Мытищи, ул. Коминтерна, д. 24

Гаврилова Ольга Сергеевна — врач-дерматовенеролог Мытищинского кожно-венерологического диспансера

141008 Московская область, Мытищи, ул. Мира, д. 1/2

клинические формы врожденного буллезного эпидермолиза: простая, гиперпластическая дистрофическая, летальная (полидиспластическая дистрофическая форма Герлитца) и рецессивная дистрофическая (вариант Халлориеу—Сименса).

Дермо-эпидермальные соединения играют важную роль в способности кожи выдерживать механическую нагрузку. Сцепление эпидермиса и дермы осуществляется за счет взаимодействия различных межклеточных структур, прежде всего, полудесмосом, якорных фибрилл (коллаген VII типа) и якорных филаментов (ламинин-5). Мутации генов, кодирующих белки эпидермиса или дермо-эпидермального соединения, нарушают функцию указанных белков и структур. Буллезный эпидермолиз дистрофического типа может наследоваться аутосомно-доминантно или аутосомно-рецессивно; у обладателей гомозиготного генотипа (аутосомно-рецессивное наследование) наблюдается более тяжелое течение заболевания, чем у пациентов с гетерозиготным генотипом (аутосомно-доминантное наследование). При гетерозиготных формах количество якорных фибрилл уменьшено незначительно. При доминантном дистрофическом буллезном эпидермолизе (ген *COL7A1*) гранулы коллагена VII типа находят в цитоплазме базальных кератиноцитов [6].

У новорожденных, особенно недоношенных, механизмы функционирования эпидермиса и дермы недостаточно сформированы, что способствует большому риску травмирования кожного покрова. Поэтому требуется дифференцировать начало проявлений буллезного эпидермолиза и развития контактного дерматита, а также инфекций. В случае использования клейких материалов с высокой адгезивной способностью связь между материалом и кожей сильнее, чем между эпидермисом и дермой, что может привести к отрыву эпидермального слоя. Развитие синдрома «обожженной кожи» у новорожденных с инфекцией кожных покровов, вызванной золотистым стафилококком, связано с ферментативным разрушающим действием бактериального токсина на скрепляющий трансмембранный белок десмоглиин-1, что ведет к образованию поверхностных пузырей и обширной отслойке эпидермиса [7]. Шкала Neonatal Skin Condition Score (NSCS) позволяет оценить состояние кожи как у недоношенных младенцев с очень низкой массой тела, так и у доношенных новорожденных.

В настоящее время не существует этиопатогенетического лечения врожденного буллезного эпидермолиза. Все врачебные мероприятия являются паллиативными и направлены в первую очередь на предотвращение возникновения травм и, как их следствия, пузырей, посредством подбора оптимального ухода за пораженными поверхностями.

Клинический случай буллезного эпидермолиза новорожденного. Доношенный мальчик родился в январе 2019 г. у женщины 30 лет, является инвалидом, страдает доминантной дистрофической формой буллезного эпидермолиза (подтвержден молекулярным методом выявлением мутации гена *COL7A1*) и хроническим гепатитом С. В анамнезе употребление наркотических препаратов до 2016 г. В настоящее время женщина употребляет алкоголь и курит. В семье других случаев буллезного эпидермолиза не отмечается.

Первая беременность (2013 г.) у женщины завершилась рождением в срок девочки с массой тела 2200 г. Со слов матери, девочка здорова. Настоящая беременность вторая. Женщина не наблюдалась в женской консультации. Пренатальный скрининг не проводился. За неделю до родов выполнено ультразвуковое исследование, выявлена задержка развития плода, размер которого соответствовал размеру в 33–34 нед гестации. Роды произошли на 41–42-й неделе беременности в заднем виде затылочного предлежания. Отмечены: хроническая фетоплацентарная недостаточность. Задержка развития плода 2-й степени. Доминантный дистрофический буллезный эпидермолиз. Хронический гепатит С. Кольпит. Осмотрена наркологом. Тест на наркотические препараты отрицательный. Трезва.

Родился доношенный мальчик, масса 2330 г, длина 46 см, окружность головы 32 см, груди 30 см. Оценка состояния по шкале Апгар 7/8 баллов. Послед массой 499 г с петрификатами. Пуповина светло-желтого цвета. Ребенок грудь матери взял, сосал вяло. Тепло удерживал. Крик резкий, быстро истощался; тремор конечностей на крике.

Кожные покровы бледно-розовые, первородной смазки нет, стопы, ладони мацерированы, слизистые оболочки чистые, розовые. Подкожный слой развит слабо, тургор умеренно снижен. В области выступающей части правой стопы – легкое осаднение. Оценка состояния кожи по шкале NSCS 5–6 баллов. Отмечены признаки врожденной косолапости справа 3-й степени, фетоалкогольного синдрома, стигмы дизэмбриогенеза: короткая шея, гипотелоризм глаз, готическое небо, сандалевидная щель, микрогнатия, тонкая верхняя губа, низкорасположенные ушные раковины, низкорасположенная широкая переносица, «паучьи» пальцы на кистях. Физическое развитие по перцентильной шкале Т. Fenton: масса тела, рост и окружности головы менее 3σ, что свидетельствует о задержке внутриутробного развития 3-й степени, диспластического типа. При осмотре убедительных данных в пользу врожденного буллезного эпидермолиза не выявлено. Состояние кожных покровов расценено как проявления хронической гипоксии новорожденного с задержкой внутриутробного развития.



Рисунок. Поражение кожи при врожденном буллезном эпидермолизе у пациента К. 1 мес жизни: свежие (а) и старые (б) элементы — буллы. (Собственные данные)

Fig. Skin lesions in congenital bullous epidermolysis in patient K. 1 month of life: fresh (a) and old (b) elements of a bleb. (Your own)

В возрасте 20 ч жизни состояние ухудшилось. Выражен синдром возбуждения ЦНС, тремор конечностей, тепло удерживал плохо, на тыльной стороне правой стопы мацерация, мокнутие диаметром до 0,5 см. На лице и верхней губе появился дефект кожи в виде «потертости». Потеря в массе тела составила 2,8%. Переведен в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей для диагностики и лечения из-за риска врожденных аномалий развития, врожденного заболевания кожи и реализации внутриутробной инфекции.

После коррекции метаболических нарушений сохранялись выраженное беспокойство, тремор и гиперестезия. На 5-е сутки жизни появились буллы и эрозии на конечностях, слизистой оболочке неба, верхней губе (см. рисунок). Состояние кожи по шкале NSCS — 7–8 баллов. До уточнения диагноза локально применяли молочко Видаля и водный раствор хлоргексидина. Проведен курс антибактериальной терапии с 7-х по 17-е сутки жизни.

С учетом раннего начала заболевания, появления вялых пузырей на слизистых оболочке полости рта и наличия дистрофической формы буллезного эпидермолиза у матери диагноз не вызывал сомнения. Ребенок консультирован неврологом, генетиком и дерматологом, выставлен диагноз: доминантный врожденный буллезный эпидермолиз, дистрофический тип. Задержка внутриутробного развития 3-й степени, диспластический тип, фетоалкогольный синдром. Врожденная косолапость справа 2-й степени, стигмы дизэмбриогенеза.

Рекомендовано на пораженные участки накладывать атрауматические повязки и использовать антисептических средства. Биохимическое исследование крови выявило сниженное содержание альбуминов. Общий анализ крови и общий анализ мочи без особенностей.

Состояние улучшилось. Сохранялись «мраморность» кожных покровов и быстрая возбудимость. Рефлексы новорожденных быстро истощались, отмечался тремор конечностей при крике. Ребенок кормился молочной смесью для энтерального питания детей первого года жизни с высоким содержанием белка через поильник для детей с расщелиной неба и через соску. Прибавка в массе за 19 дней составила 470,0 г от массы тела при рождении. Выписан домой. Для молекулярно-генетического подтверждения доминантного варианта врожденного буллезного эпидермолиза дистрофического типа и выявления дефекта гена *COL7A1* запланирована повторная консультация генетика.

Заключение

Наблюдаемый случай доминантного врожденного буллезного эпидермолиза дистрофического типа отягощен диспластическим типом задержки внутриутробного развития ребенка, фетоалкогольным синдромом, гипоксическим поражением нервной системы. С рождения у ребенка имела белково-энергетическая недостаточность, связанная с несоответствием между повышенной потребностью в питательных веществах и ограниченными возможностями усвоения пищи. Коррекция питания осуществлялась молочной смесью с повышенной энергетической и белковой ценностью без увеличения объема пищи.

Прогнозирование течения беременности и риск заболевания плода возможны в случаях установления точного генетического дефекта у болеющего члена семьи. Пренатальную диагностику на 10–11-й неделе беременности путем биопсии кожи плода и ворсин хориона с исследованием ДНК плода (определяют локализацию мутации с учетом дефектного гена матери) выполняют для решения вопроса о протонировании беременности.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Швед А.Д., Туровец А.Н. Буллезный эпидермолиз: подходы генной и клеточной терапии. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия 2011; VI(4): 21–25. [Shved A.D., Tourovets A.N. Epidermolysis bullosa: approaches of gene and cell therapy. Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya 2011; VI(4): 21–25. (in Russ)]
2. Новиков П.В. Правовые аспекты редких (орфанных) заболеваний в России и в мире. Медицина 2013; 4: 53–73. [Novikov P.V. Legal Issues Relating to Rare (Orphan) Diseases in Russia and in the world. Meditsina 2013; 4: 53–73. (in Russ)]
3. Альбанова В.И., Гольченко В.А. Наследственный буллезный эпидермолиз: современные представления об этиологии и патогенезе. Российский журнал кожных и венерических болезней 2013; 2: 15–20. [Albanova V.I., Golchenko V.A. Hereditary bullous epidermolysis. Modern concepts of the etiology and pathogenesis. Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei 2013; 2: 15–20. (in Russ)]
4. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных врожденным буллезным эпидермолизом. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Москва, 2015 // http://www.pediatrussia.ru/sites/default/files/file/kr_vbe.pdf. [Federal clinical guidelines for the management of patients with congenital epidermolysis bullosa. Rossijskoe obshhestvo dermatovenerologov i kosmetologov. Moscow, 2015 // http://www.pediatrussia.ru/sites/default/files/file/kr_vbe.pdf. (in Russ)]
5. Намазова-Баранова Л.С., Торшхоева Р.М., Беляева И.А. Уход за кожей новорожденного ребенка. Методические рекомендации. М., 2016; 6–7. [Namazova-Baranova L.S., Torshkhoeva R.M., Belyaeva I.A. Skin care of a newborn child. Guidelines. Moscow, 2016; 6–7. (in Russ)]
6. Альбанова В.И. Буллезный эпидермолиз: первый год жизни. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2010; 55(3): 110–116. [Albanova V.I. Epidermolysis bullosa: the first year of life. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2010; 55(3): 110–116. (in Russ)]
7. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Чумбадзе Т.Р., Петровская М.И. и др. Коррекция нутритивного статуса в комплексной терапии детей, страдающих дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза. Педиатрическая фармакология 2016; 13(6): 577–586. [Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S., Murashkin N.N., Epishev R.V., Chumbadz T.R. et al. Of Nutritional Status in Complex Therapy for Children Suffering from Dystrophic Forms of In-nate Epidermolysis Bullosa. Pediatricheskaya farmakologiya (Pediatric pharmacology) 2016; 13(6): 577–586. (in Russ)]

Поступила: 13.03.19

Received on: 2019.03.13

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.