Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра: Кафедра дерматовенерологии имени профессора В.И.Прохоренкова с курсом косметологии и ПО

Реферат на тему: Булезный эпидермолиз

Выполнила: ординатор

Фабриченко С.В.

2022г

**Буллезный эпидермолиз** – группа наследственных заболеваний, которые характеризуются легкой ранимостью кожи, отсюда второе название этих патологий - «механобуллезная болезнь». Основным симптомом служит развитие на поверхности кожных покровов пузырей с серозным содержимым, после чего на их месте возникают долго незаживающие эрозии. Диагностика различных типов буллезного эпидермолиза осуществляется при помощи иммуногистологических и генетических методик, а также на основании данных осмотра пациента и изучения его наследственного анамнеза. Специфического лечения не существует, однако правильная и комплексная симптоматическая терапия может в ряде случаев значительно улучшать состояние больного.

***Общие сведения***

Буллезный эпидермолиз – это гетерогенная группа наследственных заболеваний кожи, которые характеризуются образованием пузырей и эрозий в ответ на незначительное механическое воздействие. Впервые данный термин был использован в 1886 году немецким врачом-дерматологом Генрихом Кёбнером, дальнейшие исследования продемонстрировали, что существует множество разновидностей этой патологии. Генетические исследования буллезного эпидермолиза показали, что он может наследоваться как аутосомно-рецессивно, так и аутосомно-доминантно, с ним ассоциированы мутации более чем 10 генов. Существенные различия имеются и в клиническом течении разных типов этого заболевания, встречаемость колеблется в пределах 1:30000-1:1000000.

Патогенез нарушений при буллезном эпидермолизе долгое время оставался малоизученным. Прорыв в этом направлении произошел с внедрением в медицинскую практику электронной микроскопии, которая помогла визуализировать ультраструктуру пораженных тканей кожи. Следующий важный шаг в изучении буллезного эпидермолиза был совершен с открытием иммуногистологических исследований (иммунофлуоресценция). В настоящее время именно эти методики играют важнейшую роль в диагностике данных заболеваний, уступая по точности лишь генетическому анализу. Ввиду того, что методы изучения буллезного эпидермолиза постоянно совершенствовались, претерпевала изменения и классификация форм этой группы заболеваний.

***Причины буллезного эпидермолиза***

Этиология буллезного эпидермолиза неодинакова у разных типов заболевания, что в некоторых случаях достаточно сильно осложняет диагностику. Простой буллезный эпидермолиз обусловлен мутациями генов KRT5 и KRT14, однако, по данным врачей-генетиков, нарушением структуры этих генов объясняется только 75% случаев заболевания этого типа. При этом в кожных покровах, предположительно, нарушается равновесие в системе «ферменты-ингибиторы», и некоторые белки становятся объектом атаки. При простом буллезном эпидермолизе это могут быть протеины базальной мембраны (альфа6-бета4-интегрин) и белки десмосом базального слоя эпидермиса – десмоплакин, плакофиллин-1. В результате при механическом воздействии происходит выделение ферментов, которые разрушают указанные белки, тем самым провоцируя цитолиз и разрушение структуры эпидермиса, приводя к образованию пузырей.

Причиной развития другой формы патологии – пограничного буллезного эпидермолиза – являются мутации в генах LAMB3, LAMA3 и некоторых других. Большинство из этих мутации наследуется по аутосомно-рецессивному механизму, объектом атаки разбалансированной ферментной системы становятся такие протеины, как коллаген 17-го типа и ламинин-332. Эти белки участвуют в поддержании нормальной структуры нижних слоев эпидермиса, поэтому их повреждение приводит к характерным клиническим симптомам пограничного буллезного эпидермолиза. Помимо легкого образования пузырей и эрозий он характеризуется также повышенной ломкостью кожных покровов и более тяжелым течением.

Дистрофический тип буллезного эпидермолиза обусловлен мутациями в гене COL7A1, которые могут наследоваться как по аутосомно-доминантному, так и аутосомно-рецессивному механизмам. Белком-мишенью при этом выступает коллаген 7-го типа, который отвечает за стабильность структуры других соединительнотканных волокон кожи. Уменьшение количества этого протеина в тканях кожных покровов приводит к легкому развитию высыпаний, эрозий и пузырей, а также нередко сопровождается нарушениями других органов. В частности, дистрофический буллезный эпидермолиз часто приводит к развитию контрактуры суставов, поражение захватывает слизистые оболочки органов дыхательной и пищеварительной систем. На рубцах, которые остаются после заживления эрозий, нередко возникают злокачественные опухоли.

В целом, общий патогенез буллезного эпидермолиза можно свести к нарушению активности некоторых ферментов в тканях кожи. В результате этого разрушаются определенные ключевые структурные белки эпидермиса, дермы или базальной мембраны, что нарушает связи между клетками и приводит к образованию пузырей при механическом воздействии даже незначительной силы. Типы буллезного эпидермолиза отличаются один от другого локализацией пузырьков, видом мутации, что привела к этому заболеванию, и разновидностью белка, который стал объектом атаки ферментов.

***Классификация буллезного эпидермолиза***

В настоящий момент существуют десятки разновидностей буллезного эпидермолиза, которые достаточно трудно классифицировать в определенные группы. Проблема осложняется еще и тем, что почти за полтора века изучения данной патологии предпринимались неоднократные попытки разделить ее на определенные типы, используя самые современные на тот момент данные. В конечном итоге это привело к некоторой путанице, даже в научной литературе можно найти самые разнообразные варианты разделения буллезного эпидермолиза на разновидности. Наиболее современная классификация этого состояния в дерматологии включает в себя четыре типа заболевания, которые, в свою очередь, делятся на ряд подтипов:

1. **Простой буллезный эпидермолиз** – имеет 12 подтипов, наиболее распространенными из которых являются синдромы Вебера-Коккейна, Кёбнера, Доулинга-Меары. Может наследоваться как аутосомно-доминантно, так и рецессивно, встречаемость составляет 1:100000. Простой буллезный эпидермолиз характеризуется образованием внутриэпидермальных или, реже, субэпидермальных пузырей, так как при этом заболевании поражаются белки эпидермиса.
2. **Пограничный буллезный эпидермолиз** – делится на 2 подтипа, один из которых имеет еще 6 самостоятельных клинических форм. Наиболее тяжелой формой этого заболевания является подтип Херлитца, имеющий крайне высокую смертность. Встречаемость пограничного буллезного эпидермолиза составляет около 1:500000, образование пузырей при нем происходит на уровне светлой пластинки, что и дало ему название «пограничный».
3. **Дистрофический буллезный эпидермолиз** – имеет два подтипа, которые делятся по механизму наследования этой патологии (доминантный и рецессивный подтипы). При этом встречаемость доминантного варианта несколько выше (3:1000000 против 1:500000 у рецессивной формы дистрофического буллезного эпидермолиза). Рецессивная разновидность также имеет несколько клинических форм, наиболее тяжелой из которых является подтип Аллопо-Сименса. При этом варианте заболевания у больных возникают глубокие эрозии, оставляющие после себя шрамы, возможны контрактуры суставов, поражение слизистых оболочек. Образование пузырей при этом происходит в сосочковом слое дермы, что и обуславливает появление шрамов и длительное заживление эрозий.
4. **Синдром Киндлера**, или смешанный буллезный эпидермолиз, является одной из наиболее редких и малоизученных форм данной патологии. Особенностью, которая позволила выделить эту форму в отдельный тип, является образование пузырей во всех слоях кожи – эпидермисе, у светлой пластинке, в дерме. В настоящий момент определен только белок, выступающий в качестве мишени ферментов при смешанном буллезном эпидермолизе – киндлин-1.

Такой тип разделения всех клинических форм буллезного эпидермолиза является в настоящее время общепринятым. Но даже в пределах одного типа наблюдается большое разнообразие клинических симптомов заболевания, что осложняет диагностику и нередко влияет на прогноз патологии. Поэтому на сегодняшний день не прекращаются поиски более структурированной и приемлемой классификации буллезного эпидермолиза.

***Симптомы буллезного эпидермолиза***

Проявления буллезного эпидермолиза разных типов объединяет одно – развитие пузырей и эрозий в ответ на механическое воздействие на кожу. Различается лишь степень выраженности этих изменений, локализация, время существования и результаты заживления. При локализованной форме простого буллезного эпидермолиза (подтип Вебера-Коккейна) поражения располагаются только на определенном участке тела (руки, стопы). В младенческом возрасте возможна более широкая площадь появления пузырей, но с возрастом их выраженность уменьшается. Напротив, генерализованный подтип Доулинга-Меары характеризуется развитием мелких везикулярных высыпаний на значительной площади тела. Такой тип буллезного эпидермолиза возникает с самого раннего детства и может стать причиной смерти ребенка, итогом разрешения пузырьков может быть гиперкератоз, нарушения пигментации кожи, иногда возникает поражение слизистых.

Пограничная форма буллезного эпидермолиза протекает намного более тяжело, особенно так называемый летальный подтип Херлитца. При этом наблюдается повышенная ломкость кожных покровов, образование большого количества пузырьков, эрозий, на лице и спине часто возникают симметричные грануляции. Поражаются и слизистые оболочки рта, обнаруживается гипоплазия эмали и обусловленный ею тяжелый кариес. Столь тяжелое течение пограничного буллезного эпидермолиза часто становится причиной летального исхода в первые годы жизни. У выживших больных во взрослом возрасте формируются контрактуры суставов, поражение почек, потеря ногтей. Более легкая атрофическая форма пограничного буллезного эпидермолиза также характеризуется обширными высыпаниями, после разрешения которых формируются атрофические участки и рубцы. Также она часто приводит к дистрофии ногтей и рубцовой [алопеции](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevanija_trihology/alopecia).

Дистрофический буллезный эпидермолиз практически всегда является генерализованным и поражает обширные участки тела. Доминантный вариант заболевания в целом отличается более доброкачественным течением, образование пузырей и их разрешение происходит медленно, однако большинство больных в конце концов теряют ногти на руках. После заживления эрозий на поверхности кожи формируются заметные рубцы. Рецессивный вариант дистрофического буллезного эпидермолиза, особенно его тяжелый генерализованный подтип, протекает намного тяжелее: помимо высыпаний у больных часто регистрируются псевдосиндактилии, обширные шрамы, потеря ногтей. Возникает поражение костей скелета, на месте заживших шрамов с годами может развиваться плоскоклеточный рак. Проблемой является еще и высокая устойчивость подтипа Аллопо-Сименса к терапевтическим мероприятиям.

Осложнения любого типа буллезного эпидермолиза сводятся к риску развития шока (при обширных поражениях), присоединения вторичной инфекции и спровоцированного ею сепсиса, обезвоживания больных. В большинстве случаев терапевтические процедуры производят только с целью недопущения этих состояний. Вероятность развития осложнений тем выше, чем большую область тела занимают патологические очаги и чем деструктивнее их характер (напряженные пузыри, эрозии, язвы).

***Диагностика буллезного эпидермолиза***

В настоящее время диагностика буллезного эпидермолиза осуществляется путем осмотра кожных покровов пациента, с помощью проведения иммуногистологических исследований и генетических анализов, в некоторых случаях производят изучение наследственного анамнеза. При осмотре кожных покровов специалист также может произвести диагностические тесты – механически воздействовать на кожу пациента и спустя время оценить результаты. Развитие на этом участке характерных для буллезного эпидермолиза пузырей или эрозий говорит в пользу наличия данного заболевания. На следующих этапах диагностики производят более точное определение формы патологии.

Иммунофлуоресцентный анализ при буллезном эпидермолизе осуществляется при помощи моно- и поликлональных антител, имеющих сродство к основным белкам эпидермиса, светлой пластинки и верхних слоев дермы. Это позволяет оценить количество того или иного белка, что, в свою очередь, говорит о ферментной активности тканей. Уменьшение количества того или иного белка свидетельствует о его низком выделении или же ускоренном разрушении. Снижение концентрации ключевых протеинов на определенных участках позволяет определить уровень развития пузырей на самом раннем этапе, что уже помогает с высокой долей вероятности определить тип буллезного эпидермолиза. Точку в диагностике этого состояния ставит генетический анализ методом прямого секвенирования генов, которые ассоциированы с тем или иным типом заболевания. Такой многостадийный подход к диагностике буллезн ого эпидермолиза обеспечивает высокую точность.

Значительно упростить диагностику этого заболевания позволяет изучение наследственного анамнеза пациента, по которому можно выявить его кровных родственников с такой же проблемой. Кроме того, если у кого-то из родных имеется буллезный эпидермолиз, имеет смысл производить пренатальную генетическую диагностику, что позволит выявить наличие данной патологии на ранних этапах развития плода. Дифференциальную диагностику осуществляют с истинной пузырчаткой, некоторыми формами буллезного пемфигоида, приобретенным буллезным эпидермолизом (который является не наследственным, а аутоиммунным заболеванием).

## 

## *Лечение буллезного эпидермолиза*

Специфического лечения этого заболевания не существует, все терапевтические процедуры сводятся к предупреждению развития осложнений и уменьшению выраженности пузырьков и эрозий. В случае тяжелых форм буллезного эпидермолиза назначают преднизолон. Из наружных терапевтических манипуляций производят асептическое вскрытие пузырьков, обработку их крышки антисептиками, накладывают гелиомициновую мазь. Наложение повязок нужно производить крайне осторожно, так как давление бинтов может спровоцировать появление новых пузырей. При наличии осложнений (шока, сепсиса) проводят симптоматическое лечение противошоковыми препаратами и антибиотиками. С профилактической целью можно производить облучение кожных покровов ультрафиолетовыми лучами.

Современная генетика и ряд других областей медицины продолжают широкие исследования буллезного эпидермолиза с целью поиска более эффективных методик лечения. Среди основных технологий и методов наиболее перспективными считаются способы с использованием стволовых клеток, белковая и генная терапии. Однако пока ни один из методов не вышел за рамки экспериментов на животных, поэтому буллезный эпидермолиз в настоящее время является неизлечимым заболеванием.

## 

## *Прогноз буллезного эпидермолиза*

Прогноз буллезного эпидермолиза чаще всего неопределенный, так как зависит от множества факторов и обстоятельств – типа заболевания, наличия или отсутствия у больного сопутствующих нарушений, его образа жизни. Например, локальный подтип простого эпидермолиза чаще всего имеет доброкачественное течение и редко создает угрозу жизни пациенту. Тогда как подтип Аллопо-Сименса имеет очень высокую смертность – как и от кожных проявлений, так и по причине отдаленных осложнений, таких как поражения почек и органов ЖКТ, а также развития плоскоклеточного рака кожи. Больные с такой проблемой должны бережно относиться к своей коже, не забывать про антисептическую обработку эрозий и других поражений, избегать занятий травмирующими видами спорта и иной деятельностью такого рода.

***Список литературы***

1. Клинические рекомендации: врожденный буллезный эпидермолиз. Общероссийская общественна организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов», «Союз педиатров России» . 2020г.