

Calcineurin Inhibitor Therapy for Patients With Vitiligo A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Dermatol. 2019 Aug;155(8):929-38. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.0696].

9. Whitton M, Pinart M, Batchelor JM, Leonardi-Bee J,

Gonzalez U, Jiyad Z, et al. Evidence-based management of vitiligo: summary of a Cochrane systematic review. Br J Dermatol. 2016 May;174(5):962-9. doi: 10.1111/bjd.14356.

УДК: 616.529.1-053.2

БУЛЛЕЗНЫЙ ЭПИДЕРМОЛИЗ: ПЕДИАТРИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Хамраева И.У., Арипова Т.У., Исмаилова А.А., Джамбекова Г.С., Исмаилова С.М.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

XULOSA

Epidermoliz bullosa (EB) — bu kamdan-kam uchraydigan tug'ma genetic kasalliklar guruhi bo'lib, ular mayda shikastlanish yoki ishqalanish natijasida teri va shilliq pardalarda og'riqli pufakchalar shakllanishiga olib keladi. EB birqa tor genlarning mutatsiyasidan kelib chiqadi, ba'zi turlari autosomal dominant, boshqalari esa autosomal retsessivdir. Tashhis simptomlar asosida gumon qilinadi va teri biopsiyasi va yakuniy genetik test bilan tasdiqlanadi. EB og'irligi engildan o'limga qadar bo'lishi mumkin. Hatto bizning kichik tavsifimiz va mavjud sharhimizdan kelib chiqqan holda, EB kam uchraydigan tizimli kasallik bo'lib, keng qamrovli va fanlararo tibbiy yondashuvni talab qiladi. Diagnostika va davolash murakkab vazifalardir: ixtisoslashgan shifoxonalar ushbu murakkab rol uchun yo'nalish markazi bo'lishi kerak, bu ko'ptarmoqli baholash va kuzatuvni kafolatlaydi. Og'ir oqibatlar va asoratlarning oldini olish yoki kechiktirish muhim ahamiyatga ega. Pediatr va dermatologning ixtisoslashgan klinitsistlar, oilalar va bemorlar bo'yicha hamkorligini o'zichiga olgan ko'ptarmoqli yordam. Assotsiatsiya kasallikka qarshi kurashish va EBda hayot sifatini yaxshilash uchun vositalarni taqdim etish orqali asosiy hisoblanadi.

Kalit so'zlar: epidermoliz bullosa, immunitet, pediatriya xizmati, etim kasalliklari.

Буллезный эпидермолиз (БЭ) – это группа редких врожденных генетических заболеваний, которые приводят к болезненным волдырям на коже и слизистых оболочках, возникающим при незначительной травме или трении [1,2,3,5]. Существует множество типов и подтипов БЭ, которые необходимо различать, поскольку лечение и прогноз каждого из них могут значительно различаться [1,4,6,8,11]. Данных литературы очень мало, поэтому многие врачи, ученые стараются представить свою точку зрения и свой литературный обзор, который им удалось провести, и конечно же обозначить свой практический и теоретический опыт. Поэтому, мы стремимся провести современный обзор литературы по врожденному БЭ

SUMMARY

Epidermolysis bullosa (EB) is a group of rare congenital genetic diseases that lead to painful blisters on the skin and mucous membranes that occur with minor injury or friction. EB is caused by a mutation in a number of genes, some types are autosomal dominant, while others are autosomal recessive. The diagnosis is suspected based on the symptoms and is confirmed by a skin biopsy and final genetic testing. The severity of EB can range from mild to fatal. Based on even our minor description and the available review, we can say that EB is a rare systemic disease that requires a comprehensive and interdisciplinary medical approach. Diagnosis and treatment are complex tasks: specialized hospitals must be the referral center for this complex role, ensuring multidisciplinary evaluation and follow-up. It is important to prevent or delay severe consequences and complications. Multidisciplinary care, including collaboration between a pediatrician and a dermatologist within the framework of specialized clinicians, families and patients. The Association is fundamental in providing tools to combat the disease and improve the quality of life in EB.

Keywords: epidermolysis bullosa, immunity, pediatric service, orphan diseases.

в частности для педиатрической службы.

Заболеваемость и распространенность БЭ широко и по-разному определялись посредством эпидемиологических исследований, рассматривающих клинические или молекулярные характеристики. Были получены разнородные данные, отражающие различия в наборе пациентов из США и Европы, а также из Азии [3,14,17,22].

Нам удалось провести обзор существующей литературы на английском языке по БЭ с помощью PubMed, Clinical Queries, используя такие ключевые слова, как «буллезный эпидермолиз», «врожденный» и «дети». Мы рассмотрели БЭ на основе следующих подзаголовков: эпидемиология, диагностика,

терапия, прогноз и рекомендации по клиническому прогнозированию. БЭ обусловлен мутацией в ряде генов, некоторые типы являются аутосомно-доминантными, а другие — аутосомно-рецессивными [7,9]. Оказалось, что основной механизм — это дефект в прикреплении между эпидермисом и дермой кожи или внутри них. Существует четыре основных типа: простой буллезный эпидермолиз, дистрофический буллезный эпидермолиз, соединительный буллезный эпидермолиз и синдром Киндлера [10,13,16,19]. Диагноз подозревается на основании симптомов и подтверждается биопсией кожи и окончательным генетическим тестированием. Тяжесть БЭ может варьироваться от легкой до смертельной [10,12,14,20,21]. В литературе и по нашим данным показано, что тяжелые осложнения могут возникнуть при некоторых типах и подтипах БЭ в области глаз, ушей, носа, верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и мочеполовых путей [18,23,26,29]. На сегодняшний день не существует лечения этого заболевания [23,25]. Оптимальное лечение должно быть многопрофильным и включать уход за ранами, контроль боли, контроль инфекций, нутритивную поддержку, а также профилактику и лечение осложнений. БЭ проявляется в разных формах [31,33]. Прогноз более легких форм хороший, а тяжелых форм БЭ — неблагоприятный как для ребенка, так и для всей семьи.

БЭ характеризуется как тяжелое наследственное заболевание, характеризующееся дефектной эпителиальной адгезией, вызывающей хрупкость слизистых оболочек [11,24,29,31]. Следует еще раз отметить, что клинически это очень гетерогенное заболевание, которое варьируется от локализованных до обширных поражений кожи с частым мультисистемным внекожным поражением [32,38]. В связи с этим, роль сотрудничества педиатра и дерматолога в рамках многопрофильной команды имеет основополагающее значение как для диагностики, так и для лечения, способствуя повышению продолжительности жизни этих пациентов.

ЦЕЛЬЮ ДАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ является описание клинических и лабораторных характеристик основных подтипов БЭ с упором на аспекты питания и желудочно-кишечного тракта, предоставление информации для оказания помощи в педиатрическом лечении детей с БЭ.

В нашем исследовании были 19 детей с БЭ (13 мальчиков и 6 девочек), возраст варьировал от 4 до 7 лет. Все пациенты были госпитализированы в отделение орфанных заболеваний в период с 2021-2023 гг. все дети были гипотрофичны и с проблемами желудочно-кишечного тракта. Снижение желудочно-кишечного всасывания, хронические потери, стеноз пищевода и хроническое воспалительное состояние представляют собой основу проблем с питанием у пациентов с БЭ. В частности, анемия представляет собой одно из наиболее важных осложнений у пациентов с ДЭБ, которое может потребовать пере-

ливания крови. Недоедание, дефицит витаминов и анемия связаны с задержкой роста у пациентов с БЭ. Требуется определенная диета с балансом всех макронутриентов, а улучшение потребления калорий с ограничением сахара имеет основополагающее значение для профилактики кариеса и разрушения зубов, типичных для пациентов с БЭ. В то время как сепсис оказался основной причиной инфекционной заболеваемости у детей. Поэтому пациентам с БЭ требуется регулярный мониторинг осложнений и последствий с частотой оценок, которая варьируется в зависимости от возраста и подтипов БЭ. Было налажено сотрудничество между медицинскими бригадами, включающими педиатров, дерматологов, врачей-специалистов, включая диетологов, а также с семьями пациентов, что должно иметь основополагающее значение для подхода к заболеванию и улучшению качества жизни этих пациентов.

Клинический спектр БЭ варьируется от локализованных до обширных поражений кожи с частым обширным мультисистемным внекожным поражением [18,25]. Ожидаемая продолжительность жизни может быть нормальной или варьируемо сниженной, включая ранние летальные формы, особенно при тяжелых и генерализованных формах БЭ из-за сепсиса, дыхательной недостаточности или развития плоскоклеточного рака [20,24,27,37].

Исходя из того, что представлено, уже понятно, что для развития педиатрической службы необходимо распознавание и ранняя диагностика БЭ: роль педиатров, особенно тех, кто участвует в оценке первичной медицинской помощи у детей, имеет основополагающее значение как для диагностики, так и для лечения детей с БЭ, чтобы способствовать лучшей продолжительности жизни этих пациентов. В этом сценарии требуется сотрудничество педиатров и дерматологов. Этот аспект рассматривается во всех европейских странах, но к сожалению, еще не полноценно в нашем регионе.

Диагноз БЭ изначально был клиническим и впоследствии подтвержден иммунофлуоресцентным антигенным картированием и ультраструктурным исследованием биопсий кожи [7,35]. В большинстве случаев проводилось генетическое исследование для прогнозирования клинического течения в соответствии с известными мутациями генов.

Клинические исследования показали, что кожные инфекции были описаны в 95% случаев. Все инфекции были вызваны *S. Aureus*. В общей сложности у 5,4% пациентов был сепсис, вызванный *S. Aureus*. Более того, стеноз пищевода был зарегистрирован у 8% детей, запоры наблюдались у 35% детей, кариес зубов наблюдался у 60%.

По лабораторным анализам был выявлен низкий гемоглобин, дефицит общего белка и сывороточного альбумина. Анемия была выявлена у 15 детей из 19. Средние значения сывороточного железа, ферритина и трансферрина также были снижены. Интересным

оказалось, что у всех детей наблюдался дефицит витамина D. Витамин А был нормальным у большинства пациентов. Глазные осложнения наблюдались у 20% детей, в частности, это поражения роговицы.

Исходя даже из нашего незначительного описания и имеющегося обзора, мы можем сказать, что БЭ – это редкое системное заболевание, требующее комплексного и междисциплинарного медицинского подхода.

Из данных видно, что внекожные проявления наиболее характерны для более тяжелых форм БЭ, такие как, псевдосиндактилия, ониходистрофия, алопеция и анкилоглоссия, поражения роговицы, сепсис, недоедание, желудочно-кишечные проблемы, согласуется с данными литературы [34,38]. Анемия представляет собой одно из наиболее важных осложнений у детей с БЭ [5,9,15,28], что также показали наши результаты. В этом контексте адекватная оценка анемии должна включать полное обследование на наличие железа с показателями сывороточного железа. Пероральные добавки железа широко используются для лечения анемии, даже если они плохо переносятся и связаны с желудочно-кишечными расстройствами, такими как изжога, запор или диарея [7,18].

Широко известно, что желудочно-кишечная мальабсорбция, недостаток солнечного света, недостаточное питание могут влиять как на уровень витамина D в сыворотке, так и на адекватную пиковую массу костей [9,29,37]. Также следует отметить, что ни одному из наших пациентов не проводилось зондовое кормление. Пациентам требуется больше белка из-за потери белка из-за поражений кожи и воспалительных процессов. В частности, по мнению экспертов в области питания, потребление белка должно составлять до 200% от рекомендуемой нормы [23,34]. Исходя из этих незначительных данных, мы делаем вывод, что лабораторные исследования, визуализация и клинический мониторинг являются важными аспектами лечения ЭБ. Пациентам с ЭБ требуется регулярный мониторинг на предмет осложнений и последствий.

ВЫВОДЫ

БЭ – редкое заболевание с широким спектром клинических проявлений, от легких до разрушительных тяжелых форм. Диагностика и лечение — это сложные задачи: специализированные больницы должны быть центром направления для этой сложной роли, гарантируя многопрофильную оценку и последующее наблюдение. Важным является предотвращение или отсрочка тяжелых последствий и осложнений.

В этом исследовании рассматриваются наиболее частые осложнения при тяжелых подтипах БЭ с упором на аспекты питания и желудочно-кишечного тракта. Многопрофильная помощь, включающая сотрудничество педиатра и дерматолога в рамках специализированных клиницистов, семей и пациентов. Ассоциация имеет основополагающее значение,

предоставляя инструменты для борьбы с болезнью и улучшения качества жизни при БЭ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling MC, Bruckner-Tuderman L, Diem A et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol*. 2020;183:614–627.
2. Fine JD. Epidemiology of Inherited Epidermolysis Bullosa Based on Incidence and Prevalence Estimates From the National Epidermolysis Bullosa Registry. *JAMA Dermatol*. 2016;152:1231–1238.
3. Baardman R, Yenamandra VK, Duipmans JC, Pasmooij AMG, Jonkman MF, van den Akker PC, et al. Novel insights into the epidemiology of epidermolysis bullosa (EB) from the Dutch EB registry: EB more common than previously assumed? *J Eur Acad Dermatol and Venereol*. 2021;35:995–1006.
4. Hon KLE, Li JJ, Cheng BL, Luck DC, Murrell DF, Choi PCL, et al. Age and etiology of childhood epidermolysis bullosa mortality. *J Dermatol Treat*. 2015;26:178–82.
5. Mellerio JE, El Hachem N, Bellon N, Zambruno G, Buckova H, Autrata R, et al. Emergency management in epidermolysis bullosa: consensus clinical recommendations from the European reference network for rare skin diseases. *Orph J rare Dis*. 2020;15:142.
6. Rossi S, Castiglia D, Pisaneschi E, Diociaiuti A, Stracuzzi A, Cesario C, et al. Immunofluorescence mapping, electron microscopy and genetics in the diagnosis and sub-classification of inherited epidermolysis bullosa: a single-centre retrospective comparative study of 87 cases with long-term follow-up. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35:1007–1016.
7. Furlong KR, Anderson LN, Kang H, Lebovic G, Parkin PC, Maguire JL, et al. BMI-for-age and weight-for-length in children 0 to 2 years. *Pediatrics*. 2016;138:e20153809.
8. Dallman PR, Siimes MA. Percentile curves for hemoglobin and red cell volume in infancy and childhood. *J Pediatr*. 1979;94:26–31.
9. Saggese G, Vierucci F, Prodam F, Cardinale F, Cetin I, Chiappini E, et al. Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. *It J Ped*. 2018;44:51.
10. Shinkuma S. Dystrophic epidermolysis bullosa: a review. *Clinical, Cosm Invest Dermatol*. 2015;8: 275–284.
11. Has C, Bruckner-Tuderman L. Molecular and diagnostic aspects of genetic skin diseases. *J Dermatol Sci*. 2006;44:129–44.
12. Freeman EB, Koglemeier J, Martinez AE. Gastrointestinal complications of epidermolysis bullosa in children. *Br J Dermatol*. 2008;158:1308–1314.

13. Condorelli AG, Dellambra E, Logli E, Zamruno G, Castiglia D. Epidermolysis Bullosa-Associated Squamous Cell Carcinoma: From Pathogenesis to Therapeutic Perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:5707.
14. Cianfarani F, Zambruno G, Castiglia, D, Odorisio, T. Pathomechanisms of altered wound healing in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Am. J. Pathol.* 2017;187:1445–1453.
15. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: Part I. Epithelial associated tissues. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009;61:367–384.
16. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: Part II. Other organs. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009;61:387–402.
17. Has C, Nyström A, Saeidian, AH, Bruckner-Tuderman, L, Uitto J. Epidermolysis bullosa: Molecular pathology of connective tissue components in the cutaneous basement membrane zone. *Matrix Biol.* 2018;71–72.
18. Mellerio JE. Infection and colonization in epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin.* 2010;28:267.
19. Montaudié H, Chiaverini C, Sbidian E, Charlesworth A, Lacour JP. Inherited epidermolysis bullosa and squamous cell carcinoma: a systematic review of 117 cases. *Orph J Rare Dis.* 2016;11:117.
20. Sinha S, Su S, Workentine M, Agabalyan N, Cheng M, Gabriel V, et al. Transcriptional analysis reveals evidence of chronically impeded ECM turnover and epithelium-to-mesenchyme transition in scar tissue giving rise to Marjolin's ulcer. *J. Burn Care Res.* 2017;38:e14–e22.
21. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C. Gastrointestinal complications of inherited epidermolysis bullosa: cumulative experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46:147–58.
22. Hwang S, Daniel BS, Fergie B, Davey J, Murrell DF. Prevalence of anemia in patients with Epidermolysis Bullosa registered in Australia. *Intern J W Dermatol.* 2015;1:37–40.
23. Haynes L. Nutrition for children with epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin.* 2010;28:289–301.
24. Heather IC, Teng JMC. Advancement in management of epidermolysis bullosa. *Co-ped.* 2016;28:507–516.
25. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Tacher TD, Ozono K, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:394–415.
26. Colotta F, Jansson B, Bonelli F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. *J Autoimmun.* 2017;85:78–97.
27. Guttman-Gruber C, Tockner B, Scharler C, Huttner C, Common JE, Tay ASL, et al. Low-dose calcitriol can elicit wound closure, anti-microbial, and anti-neoplastic effects in epidermolysis bullosa keratinocytes. *Sci Rep.* 2018;8:13430.
28. Rodari G, Guez S, Manzoni F, Chalouhi KK, Profka E, Bergamaschi S, et al. Birmingham epidermolysis severity score and vitamin D status are associated with low BMD in children with epidermolysis bullosa. *Int Osteoporos F Nat Osteoporos F.* 2017;28:1385–1392.
29. Reimer A. Natural history of growth and anemia in children with epidermolysis bullosa: a retrospective cohort study. *Pediatric dermatol.* 2020;182:1327–1328.
30. Yuen WY, Duipmans JC, Molenbuur B, Herpertz I, Mandema JM, Jonkman MF. Long-term follow-up of patients with Herlitz-type junctional epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2012; 167:374–82.
31. Hammersen J, Has C, Naumann-Bartsch N, Stachel D, Kiritsi D, Söder S, et al. Genotype, Clinical Course, and Therapeutic Decision Making in 76 Infants with Severe Generalized Junctional Epidermolysis Bullosa. *J Invest Dermatol.* 2016;136:2150–2157.
32. Zidorio APC, Dutra ES, Leão DOD, Costa IMC. Nutritional aspects of children and adolescents with epidermolysis bullosa: Literature review. *An. Bras. Dermatol.* 2015; 90: 217–223.
33. Colomb V, Bourdon-Lannoy E, Lambe C, Sauvat F, Hadj-Rabia S, Teillac D, et al. Nutritional outcome in children with severe generalized recessive dystrophic epidermolysis bullosa: A short-and long-term evaluation of gastrostomy and enteral feeding. *Br. J. Dermatol.* 2012; 166: 354–361.
34. Kraner S, Lucas J, Gamboa F, Diago MP, Oltra DP, Guzman-Letelier M, et al. Clinical practice guidelines: Oral health care for children and adults living with epidermolysis bullosa. *Spec care dentist.* 2020;40:3–81.
35. Van der Kooi-Pol MM, Sadaghian Sadabad M, Duipmans JC, Sabat AJ, Stobernack T, Omansen TF, et al. Topography of distinct *Staphylococcus aureus* types in chronic wounds of patients with epidermolysis bullosa. *PLOS ONE.* 2013;8:67272.
36. Van der Kooi-Pol MM, Duipmans JC, Jonkman MF, van Dijk JM. Host–pathogen interactions in epidermolysis bullosa patients colonized with *Staphylococcus aureus*. *Int J Med Microbiol.* 2014;304:195–203.
37. Tabolli S, Sampogna F, Di Pietro C, Paradisi A, Uras C, Zotti P, et al. Quality of life in patients with epidermolysis bullosa. *Br J dermatol.* 2009;161:869–877.
38. Martin K, Geuens S, Asche JK, Bodan R, Browne F, Downe A, et al. Psychosocial recommendations for the care of children and adults with epidermolysis bullosa and their family: evidence based guidelines. *Orph J rare dis.* 2019;14:133.