

Н.Н. Мурашкин, Л.А. Опрятин, А.И. Материкин, Э.Т. Амбарчян, Р.В. Епишев, М.А. Нефёдова

Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Приобретенный буллезный эпидермолиз у детей: серия клинических случаев

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии НМИЦ здоровья детей; профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ЦГМА; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-08-89, e-mail: m_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 17.12.2018 г., принята к печати: 25.02.2019 г.

Обоснование. Приобретенный буллезный эпидермолиз (ПБЭ) — хроническое заболевание, сопровождаемое образованием субэпидермальных пузырей на коже и слизистых оболочках в результате аутоиммунной агрессии к коллагену VII типа. Диагностика ПБЭ у детей затруднена из-за схожести клинической картины с другими пузырьными дерматозами детского возраста. **Описание клинического случая.** Представлено описание трех клинических случаев ПБЭ у детей. Показано, что для постановки правильного диагноза необходимо оценить клинические данные и определить глубину залегания пузырей по данным гистологического исследования биоптата кожи. Отложение IgG относительно базальной мембраны дермы по данным реакции непрямо́й иммунофлюоресценции помогает установить окончательный диагноз и определить тактику ведения пациента. В лечении детей с ПБЭ применялся препарат дапсон, показавший себя эффективным и безопасным средством первого выбора при ведении таких случаев. **Заключение.** Представлен алгоритм дифференциальной диагностики ПБЭ у детей с другими пузырьными заболеваниями детского возраста. Описаны результаты успешной лекарственной терапии заболевания.

Ключевые слова: дети, приобретенный буллезный эпидермолиз, диагностика, лечение, дапсон, клинический случай, гистологическое исследование, реакция непрямо́й иммунофлюоресценции.

(Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Опрятин Л.А., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В., Нефёдова М.А. Приобретенный буллезный эпидермолиз у детей: серия клинических случаев. *Вопросы современной педиатрии*. 2019; 18 (1): 56–64. doi: 10.15690/vsp.v18i1.1992)

ОБОСНОВАНИЕ

Приобретенный буллезный эпидермолиз (ПБЭ) представляет собой пузырьный дерматоз, характеризующийся аутоиммунной агрессией к коллагену VII типа [1]. Клинически ПБЭ проявляется хрупкостью кожи, субэпидермальными пузырями, эрозиями и язвами на различных стадиях эпителизации; обнаруживаются рубцы и милиумы. Рубцовые изменения можно обнаружить

и на слизистых оболочках, в том числе глаз. Диагноз ПБЭ устанавливается на основании результатов клинического, морфологического и иммунофлюоресцентного исследований [2].

ПБЭ сложно поддается лечению. Основными препаратами, используемыми в лечении данного заболевания, являются системные глюкокортикостероиды, азатиоприн, метотрексат, циклофосфамид, а также дап-

Nikolay N. Murashkin, Leonid A. Opryatin, Alexander I. Materikin, Eduard T. Ambarchyan, Roman V. Epishev, Maria A. Nefedova

National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Epidermolysis Bullosa Acquisita in Children: Case Series

Background. Epidermolysis bullosa acquisita (EBA) is chronic disease accompanied with subepidermal blistering on skin and mucous membranes as a result of autoimmune aggression to type VII collagen. EBA diagnostics in children is complicated due to similarity of clinical presentation with other bullous dermatosis in children. **Clinical Case Description.** The description of three clinical cases of EBA in children is provided. It is shown that for establishing the diagnosis it is necessary to estimate clinical evidence and to define the depth of blisters according to the results of histological examination of skin biopsy sample. Determination of IgG deposition positions relatively to the skin basal membrane due to performed indirect immunofluorescence test helps us to establish final diagnosis and specify patient management. Medical drug Dapsone was used in children with EBA, it has shown to be effective and safe to use as the first-line drug in management of such patients. **Conclusion.** The algorithm for EBA differential diagnosis with other bullous dermatosis in children is provided. Successful results of medical treatment are described.

Key words: children, epidermolysis bullosa acquisita, diagnostics, treatment, Dapsone, clinical case, histological examination, indirect immunofluorescence test.

(For citation: Murashkin Nikolay N., Opryatin Leonid A., Materikin Alexander I., Ambarchyan Eduard T., Epishev Roman V., Nefedova Maria A. Epidermolysis Bullosa Acquisita in Children: Case Series. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (1): 56–64. doi: 10.15690/vsp.v18i1.1992)

сон в качестве монотерапии или в комбинации с преднизолоном, циклоспорином и колхицином [3]. Дапсон обладает антибактериальным и противовоспалительным эффектом, что связано с его ингибирующим действием на нейтрофилопосредованное повреждение тканей, обусловленным активацией превращения миелопероксидазы в неактивное соединение, и подавлением образования токсичных форм кислорода [4]. В зависимости от тяжести процесса может быть выбрана как монотерапия дапсоном, так и комбинированный его прием с преднизолоном. Относительная редкость побочных эффектов в процессе лечения позволяет активно назначать препарат не только взрослым, но и детям с ПБЭ. В зарубежной литературе встречаются данные о лечении ПБЭ у детей дапсоном как с отсутствием положительного эффекта [5], так и с положительным ответом на терапию [6]. Серия случаев ПБЭ в детском возрасте, зарегистрированных в Российской Федерации, описывается впервые. Использование препарата дапсон в детской практике при данной патологии у детей в отечественной литературе ранее не описано.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

О пациенте

Пациентка Л., возраст 5 лет. Родители ребенка обратились за консультацией к дерматологу в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (Москва) с жалобами на распространенные кожные высыпания и выраженный зуд. Со слов матери, впервые высыпания в виде пузырей появились в области глаз. Обратились к окулисту, выставлен диагноз «Инфекционный конъюнктивит». Проводилось промывание глаз раствором перманганата калия 3 раза/сут с последующим наложением мази с левомицетином, в динамике без эффекта. Через 1 мес появились пузыри с геморрагическим содержимым на коже наружных половых органов. Обратились к гинекологу, назначена антибактериальная терапия, без эффекта. Спустя 1 мес обратились к дерматологу: поставлен диагноз «Аллергический дерматит», назначено наружное лечение кремом с метилпреднизолоном ацепонатом, эффекта не отмечалось, высыпания распространились по всей поверхности кожи туловища. В связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии и прогрессированием заболевания в течение 3 мес ребенок был

госпитализирован в отделение дерматологии с группой лазерной хирургии НМИЦ здоровья детей.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от второй беременности, которая протекала без осложнений. Ранний неонатальный период без особенностей. Перенесенные заболевания: острые респираторные инфекции 5–6 раз в год, ветряная оспа, аденоидит. Привита по возрасту. Аллергологический анамнез: пищевая аллергия на молочные продукты. Лекарственную аллергию не отмечает. Семейный анамнез не отягощен. Травмы и операции отрицает. Со стороны родственников подобные заболевания не отмечались.

Физикальная диагностика

При осмотре кожный патологический процесс носил распространенный, асимметричный характер, с вовлечением кожи туловища, верхних и нижних конечностей, кожи лица, шеи. Был представлен полушаровидными напряженными пузырями, размером до 25 мм в диаметре, с плотной крышкой, местами вскрывшимися, окруженными эритематозным венчиком. Симптом Никольского отрицательный. Отмечалось наличие округлых эрозий, покрытых серозно-геморрагическими корочками. На коже лица визуализировались множественные сгруппированные милиумы. Отмечалась характерная хрупкость кожи (рис. 1).

Предварительный диагноз

На основании жалоб, анамнеза заболевания, данных осмотра у ребенка был заподозрен ПБЭ. Для дифференциальной диагностики с другими буллезными дерматозами было выполнено патоморфологическое и иммунофлюоресцентное исследование [3].

Лабораторные исследования

При поступлении в клиническом анализе крови — макроцитарная анемия (гемоглобин 110 г/л при норме 110–140). Биохимический анализ крови показал высокий уровень общего билирубина — 22,4 мкмоль/л (норма 3,7–20,5). Антитела к глиадину, тканевой трансглутаминазе и атинуклеарные антитела не обнаружены (анализ выполнен с целью дифференциальной диагностики ПБЭ с простым буллезным эпидермолизом и герпетическим дерматитом Дюринга). Клинический анализ мочи и копрограмма — без особенностей.

Рис. 1. Пациентка Л., возраст 5 лет: приобретенный буллезный эпидермолиз

Fig. 1. Patient L., 5 y.o. girl: epidermolysis bullosa acquisita

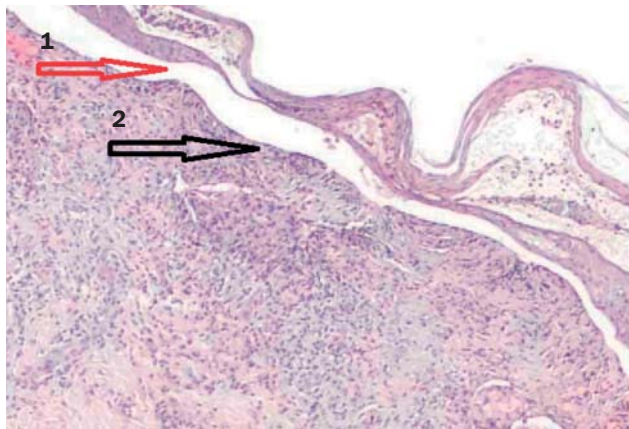


Примечание. Приобретенный буллезный эпидермолиз представлен множественными полушаровидными напряженными пузырями с плотной крышкой, окруженными эритематозным венчиком. Визуализируются множественные сгруппированные милиумы.

Note. Epidermolysis bullosa acquisita is presented by multiple hemisphere tense blisters with solid cover surrounded with erythematous skin. Multiple grouped miliums are visualized.

Рис. 2. Пациентка Л., возраст 5 лет: гистологическое исследование биоптата кожи из очага поражения с пузырьным элементом

Fig. 2. Patient L., 5 y.o. girl: histological examination of skin biopsy sample from lesion focus with blister



Примечание. Стрелкой 1 указана полость субэпидермального пузыря, стрелкой 2 — скопления нейтрофильных лейкоцитов вдоль дермо-эпидермальной границы.
Note. 1 — subepidermal blister cavity, 2 — neutrophilic leukocytes deposition on dermal-epidermal junction.

Коллагеновые волокна дермы без признаков структурных изменений (рис. 2).

При проведении реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) с антителами к иммуноглобулинам (immunoglobulin, Ig) G, A, M в биоптате визуально непо-раженной кожи выявляется отчетливая фиксация депозитов IgG в виде линии вдоль дермо-эпидермальной границы, на участках спонтанного расщепления материала линия локализуется в дне (в дермальной части) артифициального пузыря (рис. 3). При большом увеличении ($\times 600$) в структуре линии свечения выявляются единичные участки с формированием U-паттернов (на большем протяжении структура линии свечения неспецифична). В меньшей степени выявляется очаговая фиксация депозитов IgA и IgM, так же в виде линии вдоль дермо-эпидермальной границы.

Клинический диагноз

На основании жалоб (распространенные кожные высыпания и выраженный зуд), анамнеза заболевания (длительность течения, неэффективность проводимого лечения), данных осмотра (характер сыпи, локализация, наличие вторичных морфологических элементов) и результатов проведенных исследований (гистологического и иммунофлюоресцентного) был установлен диагноз «Приобретенный буллезный эпидермолиз».

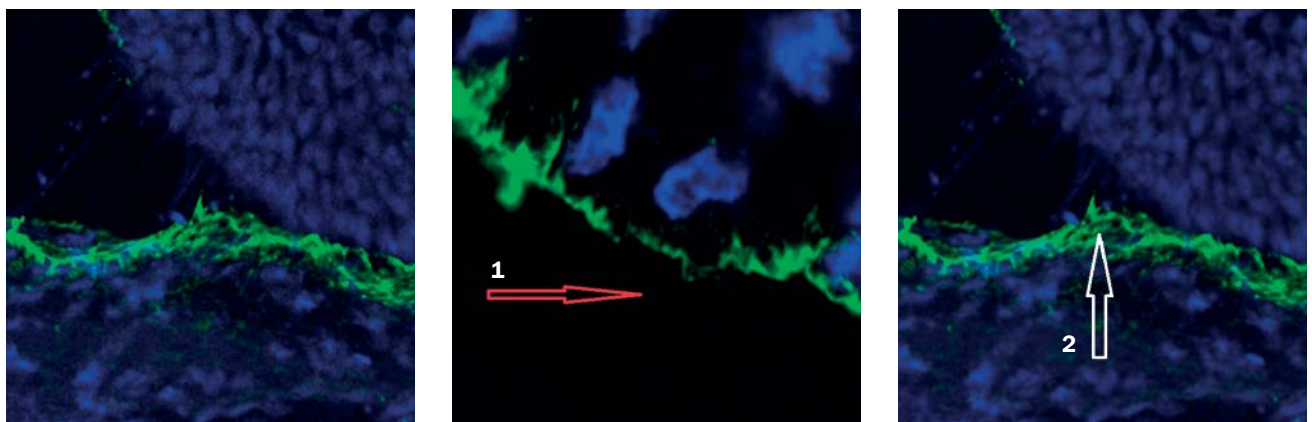
Лечение в стационаре

Лечение было направлено на предотвращение появления новых высыпаний, профилактику вторичных осложнений (инфицирования вскрывшихся пузырей). В качестве препарата выбора для лечения основного заболевания был применен дапсон в дозировке 1,4 мг/кг в сутки, что соответствует назначению препарата в детской практике при лепре [7]. С момента наступления полной ремиссии кратность применения препарата снижалась по схеме 5 дней приема, 5 дней отдыха. На фоне проводимой терапии наблюдался регресс основных проявлений кожного патологического процесса. Побочные явления за время пребывания в стационаре не наблю-

Гистологическое исследование

На базе НМИЦ здоровья детей в первый день госпитализации был взят биоптат с кожи с задней поверхности бедра методом панч-биопсии (от англ. punch — удар). Гистологическое исследование: эпидермис обычной толщины, слои дифференцированы, слабый рыхлый кератоз. В центральной части биоптата находится субэпидермальный пузырь, в полости которого присутствуют фибрин и нейтрофильные лейкоциты. В участках кожи, прилегающей к пузырю, отмечается линейная инфильтрация из нейтрофильных лейкоцитов вдоль дермо-эпидермальной границы. Придатковые структуры сохранены.

Рис. 3. Пациентка Л., возраст 5 лет: иммунофлюоресцентное исследование биоптата
Fig. 3. Patient L., 5 y.o. girl: immunofluorescence test of biopsy sample



Примечание. Исследование биоптата, взятого с участка здоровой кожи в первый день госпитализации, выполнено методом РНИФ с предварительным расщеплением в 1М растворе натрия хлорида (ФГБУ «ГНЦДК», Москва). Визуализируется артифициальный пузырь (полость пузыря отмечена стрелкой 1). Свечение антител к IgG (светлая граница справа от стрелки 1 и над стрелкой 2) наблюдается в дне пузыря, т.е. в дермальной части расщепленного биоптата (стрелка 2), что соответствует картине ПБЭ ($\times 600$).

Note. Examination of biopsy sample from intact skin on the first day of hospitalization. Performed by use of indirect immunofluorescence test with preliminary segregation in 1M NaCl solution (FSAI “SRCDC”, Moscow). Artificial blister is visualized (1 — blister cavity). IgG antibodies (light area on the right of Arrow 1 and above Arrow 2) is disposed on the bottom of the blister, in dermal part of the biopsy sample (2), and this corresponds to EBA ($\times 600$).

дались. Образование новых элементов сыпи не отмечено. С рекомендациями по уходу (обработка раствором с анилиновыми красителями) за остаточными явлениями в виде эпителизирующихся эрозий на 12-е сут пациентка выписана из стационара. С момента наступления полной ремиссии (4 мес) снижалась кратность применения дапсона по схеме 5 дней приема, 5 дней отдыха. Еще через 3 мес препарат отменен.

Динамика и исходы

На третий месяц после выписки (информация получена от родителей по телефону) заболевание не рецидивировало, лечение проводится непрерывно, побочные явления не отмечались.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

О пациенте

Пациентка П., возраст 8 лет. Поступила с жалобами на распространенные высыпания на коже, сопровождающиеся зудом и болезненностью. Со слов матери, в конце июля 2016 г. отмечалось спонтанное появление мелких пузырьков и очагов гиперемии по линии красной каймы губ с последующим образованием пузырей и дальнейшим распространением в течение недели на кожу лица, шеи, нижних конечностей. Общее состояние не нарушалось. С подозрением на герпесвирусную инфекцию в течение 2 нед получала лечение ацикловиром и иммуномодулирующими средствами, на фоне чего отмечалась отрицательная динамика течения кожного патологического процесса, выражающаяся появлением новых высыпных элементов. Через 2–3 нед от начала лечения противовирусными препаратами перенесла острый тонзиллит, получила антибактериальную терапию (что конкретно — неизвестно), при этом регистрировалось появление новых пузырей.

В сентябре 2016 г. отмечалось появление новых пузырей на коже ладоней и подошв, процесс сохранялся в течение 3 нед. Пациентка проконсультирована дерматологом. Диагноз неизвестен (мама ребенка не смогла вспомнить). В соответствии с назначенным лечением использовали антисептические ванночки и топические глюкокортикостероиды на области пораженной кожи — с некоторым улучшением в виде прекращения роста старых пузырей, отсутствием появления новых на коже кистей и стоп. При обращении в кожно-венерологический диспансер по месту жительства в мазке из пузырей выделен гемолитический стафилококк: получала антибактериальное лечение, сорбенты, антигистаминные препараты — без выраженных изменений кожного процесса. Рекомендована госпитализация в отделение дерматологии НМИЦ здоровья детей.

Анамнез жизни: ребенок от первой беременности, протекавшей благоприятно на всем протяжении. Ранний неонатальный период без особенностей. Перенесенные заболевания: ветряная оспа, бронхит, аденоидит. Прививки сделаны по возрасту. Аллергологический анамнез не отягощен. Травмы и операции отрицает. У дедушки по линии отца — сахарный диабет 2-го типа, у бабушки по линии матери — бронхиальная астма. У родственников заболевания с подобными симптомами не отмечались.

Физикальная диагностика

Кожный патологический процесс носил распространенный, асимметричный характер. Локализовался на коже лица, верхних и нижних конечностей, был представлен множественными очагами гиперемии гирляндобразной формы, на фоне которой располагались

Рис. 4. Пациентка П., возраст 8 лет: приобретенный буллезный эпидермолиз

Fig. 4. Patient P., 8 y.o. girl: epidermolysis bullosa acquisita



Примечание. Приобретенный буллезный эпидермолиз представлен множественными напряженными пузырями неправильной формы с плотной покрывкой на фоне очагов гиперемии. Определяется наличие эрозий, местами с серозно-геморрагическими корочками.

Note. Epidermolysis bullosa acquisita is presented by multiple tense irregular blisters with solid cover alongside with focal hyperemia. There are erosions, some with serohemorrhagic caps.

напряженные пузыри неправильной формы (5×20 мм) с плотной покрывкой и прозрачным содержимым. На месте вскрывшихся пузырей наблюдались эрозии ярко-красного цвета, местами с серозно-геморрагическими корочками на поверхности, окруженные геморрагическим венчиком (рис. 4). Выявлены хрупкость кожи; множественные милиумы.

Предварительный диагноз

С учетом клинической картины заболевания был заподозрен приобретенный буллезный эпидермолиз.

Лабораторные исследования

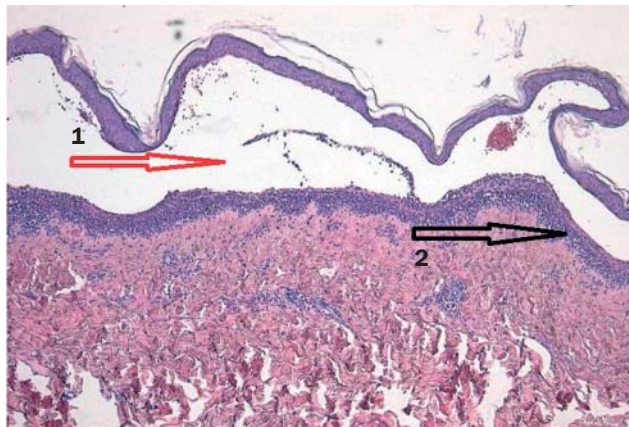
В общем анализе крови — макроцитарная анемия (гемоглобин 106 г/л). Биохимический анализ крови — альбумин 29 г/л (норма 38–54). Антитела к глиадину и тканевой трансглутаминазе отрицательные. Антинуклеарные антитела не обнаружены. Общий анализ мочи и копрограмма — без особенностей.

Гистологическое исследование

На базе НМИЦ здоровья детей в первый день госпитализации взят биоптат с кожи задней поверхности предплечья с помощью punch-биопсии (рис. 5): в соответствии с заключением, «подэпидермальный пузырь, содержащий большое количество нейтрофилов, эозинофилов, клеточный детрит, пропитанный фибрином. В дерме диффузные, периваскулярные и перифолликулярные густые инфильтраты с большим количеством нейтрофилов и примесью эозинофилов. Стенки сосудов утолщены, эндотелий пролиферирует».

Рис. 5. Пациентка П., возраст 8 лет: гистологическое исследование биоптата кожи из очага поражения с пузырьным элементом

Fig. 5. Patient P., 8 y.o. girl: histological examination of skin biopsy sample from lesion focus with blister

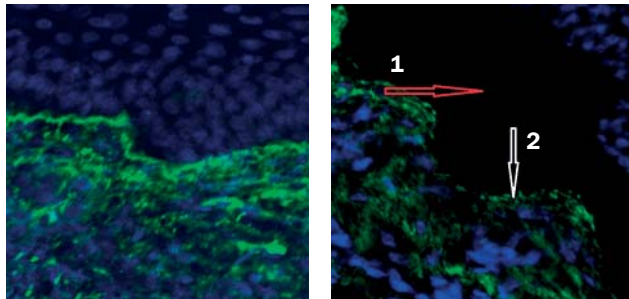


Примечание. Стрелкой 1 указана полость субэпидермального пузыря, стрелкой 2 — скопления нейтрофильных лейкоцитов вдоль дермо-эпидермальной границы.

Note. 1 — subepidermal blister cavity, 2 — neutrophilic leukocytes deposition on dermal-epidermal junction.

Рис. 6. Пациентка П., возраст 8 лет: иммунофлуоресцентное исследование биоптата визуально здоровой кожи

Fig. 6. Patient P., 8 y.o. girl: immunofluorescence test of biopsy sample of visually intact skin



Примечание. Исследование выполнено методом РНИФ с предварительным расщеплением биоптата кожи в 1М растворе натрия хлорида. Визуализируется искусственный пузырь (полость пузыря указана стрелкой 1). Свечение антител к IgG (свечение) наблюдается в дне пузыря, т.е. в дермальной части расщепленного биоптата (стрелка 2), что соответствует картине ПБЭ ($\times 600$).

Note. Examination is performed by use of indirect immunofluorescence test with preliminary segregation in 1M NaCl solution. Artificial blister is visualized (1 — blister cavity). IgG antibodies (glow) is disposed on the bottom of the blister, in dermal part of the segregated biopsy sample (2), and this corresponds to EBA ($\times 600$).

Иммунофлуоресцентное исследование

Исследование биоптата, взятого с участка визуально здоровой кожи, проведено в первый день госпитализации с предварительным расщеплением в 1М растворе натрия хлорида. Исследование препарата проводилось на базе ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» (далее ФГБУ «ГНЦДК») (рис. 6). Проведена РНИФ с антителами к IgG, IgA и IgM. Линейная фиксация антител вдоль дермо-эпидермальной границы соответствует диагнозу буллезного пемфигоида. Однако с учетом локализации свечения в дне искусственного пузыря и U-паттернов свечения выявленная картина более характерна для ПБЭ.

Клинический диагноз

На основании жалоб (распространенные кожные высыпания, сопровождающиеся зудом и болезненностью), анамнеза заболевания (длительность течения, неэффективность проводимого лечения), данных осмотра (характер сыпи, локализация, наличие вторичных морфологических элементов) и результатов проведенных исследований (гистологического и иммунофлуоресцентного) был установлен диагноз «Приобретенный буллезный эпидермолиз».

Динамика и исходы

Принципы терапии в отделении были аналогичными первому случаю: пациентка получала системную терапию дапсоном в дозировке 1,25 мг/кг в сутки. Был получен хороший ответ на лечение с разрешением основных проявлений заболевания. При выписке даны рекомендации по уходу за остаточными проявлениями дерматоза (обработка эпителизирующихся эрозий антисептическими растворами и растворами с анилиновым красителем). В соответствии с катamnестическими данными через 4 мес была достигнута ремиссия с полным разрешением кожных высыпаний; новых проявлений заболевания не отмечено. Через 12 мес препарат был отменен. После отмены дапсона ремиссия заболевания сохраняется в течение одного года.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 3

О пациенте

Пациентка А., возраст 7 лет. Обратилась с жалобами на распространенные высыпания, незначительный зуд. Со слов родителей, заболела остро, без очевидных причин. Начало заболевания сопровождалось появлением первых высыпаний на коже лица, ушных раковин, шеи, предплечий, ладоней, стоп, в перианальной области. При обращении в поликлинику по месту жительства был выставлен диагноз «IgA-зависимый линейный дерматит». Назначен раствор дексаметазона внутримышечно в убывающей дозировке с 8 до 4 мг на 6-е сут, местно — обработка антисептиками. На фоне лечения наблюдался регресс высыпаний. Спустя 4 нед заболевание рецидивировало. С целью обследования, уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики ведения пациентка направлена в дерматологическое отделение НМИЦ здоровья детей.

Анамнез жизни: ранний неонатальный период без особенностей. Перенесенные заболевания: острые респираторные инфекции 3–4 раза в год. Привита по календарю. Медотводов не было. Родители здоровы. Аллергологический семейный и наследственный анамнез не отягощены. Травмы и операции отрицает. Заболевания с похожей симптоматикой у родственников отрицает.

Физикальная диагностика

Кожный патологический процесс носил распространенный, асимметричный характер, был представлен пузырями размером от 3 до 20 мм в диаметре, округлой полушаровидной формы с напряженной покрывкой и серозным содержимым без тенденции к группировке. По периферии пузырей отмечалось наличие эритематозного венчика до 0,5 см в диаметре. Симптом Никольского отрицательный. Процесс локализовался на коже лица, туловища и ладоней (рис. 7). Отмечалось наличие милиумов.

Предварительный диагноз

На основании предъявляемых жалоб, данных анамнеза заболевания, осмотра и представленных резуль-

татов исследований убедительных данных за линейный IgA-зависимый дерматоз не получено; поставлен предварительный диагноз: «Буллезный пемфигоид? Приобретенный буллезный эпидермолиз?» С целью дифференциальной диагностики было принято решение о проведении диагностической биопсии и иммунофлюоресцентного исследования.

Лабораторные исследования

На момент поступления в общем и биохимическом анализе крови — без патологических изменений. Антитела к глиадину и тканевой трансглутаминазе отрицательные. Антинуклеарные антитела не обнаружены. Общий анализ мочи и копрограмма — без особенностей.

Гистологическое исследование

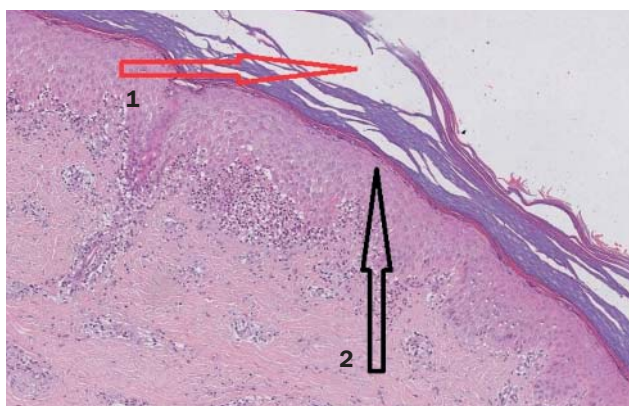
На базе НМИЦ здоровья детей в первый день госпитализации взят биоптат с кожи спины методом punch-биопсии: в соответствии с заключением, «субэпидермальный пузырь, в котором выявлено значительное число нейтрофилов, эозинофилов, клеточный детрит, пропитанный фибрином. В дерме — диффузные, перифолликулярные инфильтраты, содержащие большое количество нейтрофилов и эозинофилов» (рис. 8).

Иммунофлюоресцентное исследование

Исследование биоптата, взятого с участка визуально здоровой кожи, выполнено с предварительным расщеплением в 1М растворе натрия хлорида в первый день госпитализации (ФГБУ «ГНЦДК») (рис. 9). При проведении РНИФ с антителами к IgG, IgA, IgM в биоптате визуально неповрежденной кожи вдоль дермо-эпидермальной границы наблюдается отчетливая фиксация IgG, в меньшей степени — IgA и IgM. Во всех участках спонтанного расщепления лоскута кожи вдоль дермо-эпидермальной границы материала линия локализуется в дне (в дермальной части расщепления) искусственного пузыря. В структуре линии свечения IgG и IgA преобладают U-паттерны

Рис. 8. Пациентка А., возраст 7 лет: гистологическое исследование биоптата кожи из очага поражения с пузырьным элементом

Fig. 8. Patient A., 7 y.o. girl: histological examination of skin biopsy sample from lesion focus with blister



Примечание. Стрелкой 1 указана полость субэпидермального пузыря, стрелкой 2 — скопления значительного количества лейкоцитарных клеток.
Note. 1 — subepidermal blister cavity, 2 — deposition of significant quantity of leukocytes.

Рис. 7. Пациентка А., возраст 7 лет: приобретенный буллезный эпидермолиз

Fig. 7. Patient A., 7 y.o. girl: epidermolysis bullosa acquisita



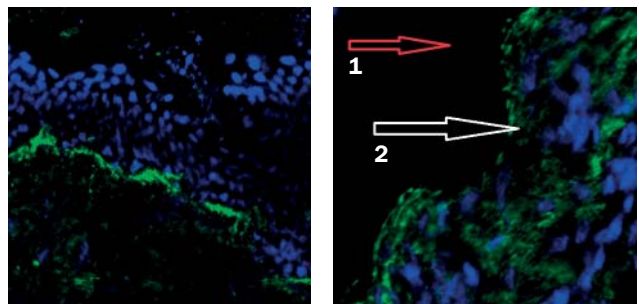
Примечание. Приобретенный буллезный эпидермолиз представлен множественными везикулами и напряженными пузырями полушаровидной формы с плотной покрывкой на фоне очагов гиперемии.

Note. Epidermolysis bullosa acquisita is presented by multiple vesicles and tense hemisphere blisters with solid cover alongside with focal hyperemia.

(см. рис. 9). Линейная фиксация антител вдоль дермо-эпидермальной границы не противоречит клиническому диагнозу буллезного пемфигоида. Однако с учетом локализации свечения в дне искусственного пузыря и U-паттернов свечения выявленная картина более характерна для приобретенного буллезного эпидермолиза.

Рис. 9. Пациентка А., возраст 7 лет: иммунофлюоресцентное исследование биоптата визуально здоровой кожи

Fig. 9. Patient A., 7 y.o. girl: immunofluorescence test of biopsy sample of visually intact skin



Примечание. Исследование выполнено методом РНИФ с предварительным расщеплением биоптата в 1М растворе натрия хлорида. Визуализируется искусственный пузырь (полость пузыря указана стрелкой 1). Свечение антител к IgG (светлая граница справа от стрелок 1 и 2) наблюдается в дне пузыря, т.е. в дермальной части расщепленного биоптата (стрелка 2), что соответствует картине приобретенного буллезного эпидермолиза (×600).

Note. Examination is performed by use of indirect immunofluorescence test with preliminary segregation in 1M NaCl solution. Artificial blister is visualized (1 — blister cavity). IgG antibodies (light area on the right of Arrows 1 and 2) is disposed on the bottom of the blister, in dermal part of the segregated biopsy sample (2), and this corresponds to EBA (×600).

Динамика и исходы

Лечение больной проводилось препаратом дапсон в дозировке 1,25 мг/кг в сутки в течение всего периода госпитализации. На момент выписки отмечалась положительная динамика кожного процесса: прежние элементы регрессировали, новых высыпаний не возникало. Пациентка выписана с рекомендацией продолжить лечение дапсоном в исходной дозировке. На протяжении 6 мес после госпитализации девочка принимала препарат с той же кратностью, далее по схеме 5 дней приема, 5 дней отдыха. Далее прием дапсона продолжался еще 4 мес с последующей отменой.

Прогноз (общий)

Прогноз приобретенного буллезного эпидермолиза благоприятный. При правильно подобранном лечении (в описанных выше случаях — это применение препарата дапсон) можно добиться полного регресса и контроля над заболеванием. У всех трех пациентов удалось достичь полной ремиссии без развития побочных эффектов на препарат.

ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые термин «приобретенный буллезный эпидермолиз» применил в 1985 г. G. Elliott, описав двух пациентов с буллезным дерматозом [7]. Во второй половине двадцатого века заболевание было описано повторно и получило используемое в настоящее время название в связи с клиническим сходством с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза, манифестировавшей во взрослом возрасте [8].

Клинические варианты ПБЭ

Первый, классический, невоспалительный механо-буллезный тип (клинический вариант) ПБЭ проявляется хрупкостью кожи, пузырями и эрозиями, возникающими вследствие локальных травм, чаще в области костных выступов; заживление приводит к образованию милиумов и атрофических рубцов с гипер- и гипопигментацией, особенно у индивидуумов с темным типом кожи. Также возможны повреждение ногтей или их дистрофия [9]. Второй вариант ПБЭ — воспалительный, протекает по типу буллезного пемфигоида. У таких больных возникают зудящие, воспалительные, напряженные пузыри,

возможно с геморрагическим содержимым, появляющиеся на фоне нормальной или эритематозной кожи и уртикарий. Поражения эволюционируют с образованием эрозий, корок, дисхромии, но, как правило, регрессируют без рубцевания [10]. Третий тип ПБЭ имеет схожесть клинической картины с рубцующимся пемфигоидом с преимущественным поражением слизистых оболочек с последующим рубцеванием [11]. Вовлечение в патологический процесс слизистой оболочки полости рта, конъюнктивы, носовой полости, пищевода, гортани и области гениталий у детей может привести к различным осложнениям, таким как затруднение питания, стеноз пищевода, уретры и полового тракта, а также сращение конъюнктивы, которая может прогрессировать вплоть до формирования слепоты [11]. Существует риск трансформации механобуллезной формы ПБЭ в воспалительную. Возможно развитие формы ПБЭ по типу пемфигоида Бранстинга–Перри, которая характеризуется поражением кожи лица и отсутствием вовлечения слизистых оболочек [12]. Еще одна форма ПБЭ протекает по типу линейного IgA-зависимого буллезного дерматоза, однако у детей встречается редко [13]. Описаны случаи одновременного развития классической и воспалительной формы ПБЭ [14].

ПБЭ у детей встречается чаще, чем у взрослых, протекает по типу буллезного пемфигоида с вовлечением слизистых оболочек и быстрым ответом на системную терапию, в частности дапсоном [15]. Коморбидность ПБЭ у взрослых характеризуется сочетанием с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, в том числе с воспалительными болезнями кишечника, а также с системными аутоиммунными заболеваниями, сахарным диабетом, лимфомой. У детей такие ассоциации, как правило, не выявляются [16].

С учетом гетерогенности клинических проявлений диагностика ПБЭ, основанная исключительно на клинических данных, затруднительна [17]. В связи с этим предлагается алгоритм диагностического поиска (рис. 10) [3].

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика ПБЭ включает другие аутоиммунные пузырьные дерматозы, такие как буллезный пемфигоид, хронический буллезный детский дерматоз, рубцующийся пемфигоид, вульгарная пузырчатка и герпетиформный дерматит [16]. Буллезная форма системной красной волчанки также может иметь аналогичные клинические проявления [17]; обнаружение антинуклеарных антител помогает в диагностике [16]. Для буллезной формы системной красной волчанки характерны заживление элементов без образования рубцов, локализация пузырей на незащищенных от солнца участках кожи и лучший, по сравнению с ПБЭ, терапевтический ответ на дапсон [18]. При подозрении на механобуллезную форму ПБЭ следует исключить позднюю кожную порфирию и дистрофический буллезный эпидермолиз, т.к. для этих заболеваний также характерна хрупкость кожного покрова, образование пузырей и рубцов [19]. В таких случаях помогают правильно собранный анамнез жизни (впервые ли обнаружено заболевание с таким проявлением), включая наследственный (наличие у родственников подобных поражений кожи) и данные осмотра, а также гистологическое исследование биоптата кожи в месте пузыря и проведение РНИФ гистологического материала с непораженного участка [20].

Рис. 10. Диагностический алгоритм при приобретенном буллезном эпидермолизе [3]

Fig. 10. Diagnostic algorithm for epidermolysis bullosa acquisita [3]



Примечание. АТ — антитела, РПИФ/РНИФ — реакция прямой/непрямой иммунофлуоресценции.

Note. АТ (Ab) — antibodies, РПИФ/РНИФ (dIFT/iIFT) — direct / indirect immunofluorescence test.

Лечение

Лечение ПБЭ представляет большие сложности и, по сообщению отдельных авторов, часто оказывается

неэффективным [2]. Во многих случаях пациенты с ПБЭ не реагируют на высокие дозы системных глюкокортикостероидов, азатиоприна, метотрексата и циклофосфамида. Вместе с тем в ряде случаев показана эффективность монотерапии дапсоном [2], а также его комбинации с преднизолоном [21]. Эффективен в лечении ПБЭ и циклоспорин [21], однако токсичность препарата не позволяет его широко использовать в педиатрической практике [3]. В литературе имеются единичные сообщения об эффективности колхицина [22] в высоких дозировках (от 0,6 до 1,5 мг/сут). Колхицин имеет меньше побочных эффектов в сравнении, например, с циклоспорином, используемым для лечения ПБЭ [22]. Плазмаферез и удаление антител к коллагену типа VII из плазмы пациентов с ПБЭ помогают добиться контроля таким же образом, как и у пациентов с пузырчаткой [3]. Отмечалась эффективность использования внутривенного иммуноглобулина (1,7 г/кг) в лечении пациентов с ПБЭ [23]. В некоторых клинических исследованиях показаны положительные результаты применения биологических препаратов против антигена фактора некроза опухоли альфа и антител к CD-антигенам против В-клеток [3]. В случае подбора варианта лечения, продемонстрировавшего свою эффективность, всем пациентам показана поддерживающая системная терапия после достижения ремиссии, уход за открытыми эрозивно-язвенными поражениями кожи (обработка антисептическими растворами и растворами с анилиновыми красителями), профилактика травм.

В качестве терапевтического подхода в лечении ПБЭ может быть использована схема лечения, представленная на рис. 11 [24]. Степень тяжести в данном случае оценивается при первом визите пациента в зависимости от площади поражения кожного покрова. При наличии высыпаний, ограниченными двумя анатомическими областями, степень тяжести расценивается как легкая, а при более распространенном — как средняя либо тяжелая [25]. Ввиду редкости дерматоза специальных стандартов ведения пациентов не разработано. По нашему мнению, дапсон является препаратом первого выбо-

ра в лечении ПБЭ у детей, который в представленных случаях не приводил к таким побочным эффектам, как изменение показателей крови, аллергические реакции, нарушение сна, психические расстройства, нарушения функционирования органов желудочно-кишечного тракта. Положительная динамика клинической картины заболевания отмечается уже через неделю лечения дапсоном. В случае появления новых высыпаний на фоне терапии, а также прогрессии заболевания в виде увеличения размеров пузырей лечение интерпретируется как неэффективное.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опираясь на симптомы заболевания, наличие пузырей, милиумов, хрупкость кожи, хроническое течение, необходимо иметь настороженность в плане диагноза ПБЭ у детей. Для идентификации заболевания и дифференциальной диагностики с другими буллезными дерматозами необходимо выполнение РНИФ. Первой линией терапии ПБЭ в детской практике, по нашему мнению, является дапсон.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

В случае № 1 от матери ребенка получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая. Дата подписания 17.05.2018. От матери пациента получено добровольное письменное информированное согласие на публикацию его изображений в медицинском журнале, включая его электронную версию. Дата подписания 17.05.2018.

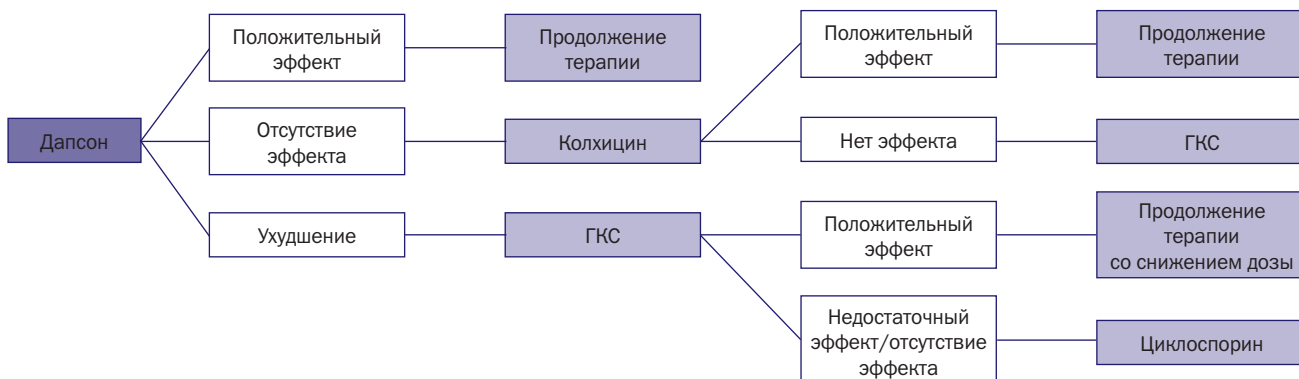
В случае № 2 от матери ребенка получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая. Дата подписания 22.09.2017. От матери пациента получено добровольное письменное информированное согласие на публикацию его изображений в медицинском журнале, включая его электронную версию. Дата подписания 22.09.2017.

В случае № 3 от отца ребенка получено письменное добровольное информированное согласие на публика-

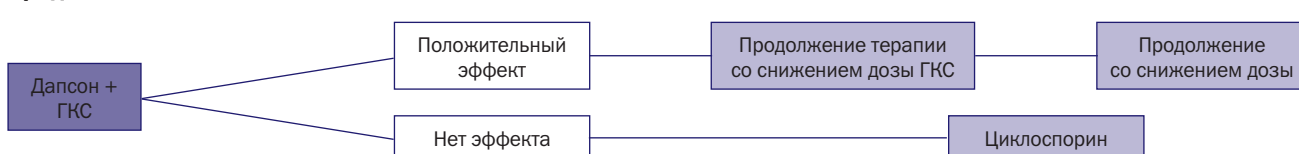
Рис. 11. Схема лечения приобретенного буллезного эпидермолиза [24]

Fig. 11. Scheme of epidermolysis bullosa acquisita treatment [24]

Легкая степень



Средняя и тяжелая степень



Примечание. ГКС — глюкокортикостероиды.

Note. GKS (GKS) — glucocorticosteroids.

цию описания клинического случая. Дата подписания 29.08.2018. От отца пациента получено добровольное письменное информированное согласие на публикацию его изображений в медицинском журнале, включая его электронную версию. Дата подписания 29.08.2018.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Н. Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Novartis. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leofarma, Pfizer, AbbVie, ООО «Зелдис-Фарма».

А. И. Материкин, Р. В. Епишев — получение гонораров за научное консультирование от компаний Eli Lilly, Novartis.

Э. Т. Амбарчян — получение гонораров за научное консультирование от компаний Eli Lilly, Novartis, Jansen.

Л. А. Опрятин и М. А. Нефёдова подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Nikolay N. Murashkin — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis. Scientific consultant of Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leofarma, Pfizer, AbbVie, Zeldis Pharma LLC companies.

Alexander I. Materikin, Roman V. Epshev — scientific consultant of Eli Lilly, Novartis, Jansen companies.

Eduard T. Ambarchyan — scientific consultant of Eli Lilly, Novartis companies.

Leonid A. Opyatin and Maria A. Nefedova confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Н. Н. Мурашкин

<http://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

Р. В. Епишев

<http://orcid.org/0000-0002-4107-464>

А. И. Материкин

<http://orcid.org/0000-0002-6034-8231>

Э. Т. Амбарчян

<http://orcid.org/0000-0002-8232-8936>

Л. А. Опрятин

<https://orcid.org/0000-0002-0858-8780>

М. А. Нефёдова

<https://orcid.org/0000-0003-1141-9352>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Roenigk HH Jr, Ryan JG, Bergfeld WF. Epidermolysis bullosa acquisita. Report of three cases and review of all published cases. *Arch Dermatol.* 1971;103(1):1–10.
2. Hughes AP, Callen JP. Epidermolysis bullosa acquisita responsive to dapsons therapy. *J Cutan Med Surg.* 2001;5(5):397–399. doi: 10.1177/120347540100500505.
3. Woodley DT, Chen M. *Epidermolysis bullosa acquisita*. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, et al., editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine.* 8th ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2015. pp. 705–713.
4. Klebes M, Wutte N, Aberer E. Dapsone as second-line treatment for cutaneous lupus erythematosus? A retrospective analysis of 34 patients and a review of the literature. *Dermatology.* 2016; 232(1):91–96. doi: 10.1159/000441054.
5. Russo I, Ferrazzi A, Zanetti I, Alaibac M. Epidermolysis bullosa acquisita in a 17-year-old boy with Crohn's disease. *BMJ Case Rep.* 2015;2015. pii: bcr2015210210. doi: 10.1136/bcr-2015-210210.
6. Kasperkiewicz M, Orosz I, Abeck D, et al. Childhood epidermolysis bullosa acquisita with underlying coeliac disease. *Acta Derm Venereol.* 2015;95(8):1013–1014. doi: 10.2340/00015555-2110.
7. Elliott GT. Two cases of epidermolysis bullosa. *J Cutan Genitourin Dis.* 1895;13:10.
8. Wong SN, Chua SH. Spectrum of subepidermal immunobullous disorders seen at the National Skin Centre, Singapore: a 2-year review. *Br J Dermatol.* 2002;147:476–480. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04919.x
9. Park SB, Cho KH, Youn JL, et al. Epidermolysis bullosa asquisita in childhood — a case mimicking chronic bullous dermatosis of childhood. *Clin Exp Dermatol.* 1997;22(5):220–222.
10. Caux F, Kirtschig G, Lemarchand-Venencie F, et al. IgA-epidermolysis bullosa asquisita in a child resulting in blindness. *Br J Dermatol.* 1997;137(2):270–275.
11. Asfour L, Chong H, Mee J, et al. Epidermolysis bullosa acquisita (brunsting-perry pemphigoid variant) localized to the face and diagnosed with antigen identification using skin deficient in type vii collagen. *Am J Dermatopathol.* 2017;39(7):e90–e96. doi: 10.1097/DAD.0000000000000829.
12. Ishii N, Hamada T, Dainichi T, et al. Epidermolysis bullosa acquisita: what's new? *J Dermatol.* 2010;37(3):220–230. doi: 10.1111/j.1346-8138.2009.00799.x.

13. Gupta R, Woodley DT, Chen M. Epidermolysis bullosa acquisita. *Clin Dermatol.* 2012;30(1):60–69. doi: 10.1016/j.clindermatol.2011.03.011.
14. Mayuzumi M, Akiyama M, Nishie W, et al. Childhood epidermolysis bullosa acquisita with autoantibodies against the noncollagenous 1 and 2 domains of type VII collagen: case report and review of the literature. *Br J Dermatol.* 2006;155(5):1048–1052. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07443.x.
15. Lawrence A, Schachner, Ronald C. Hansen. *Pediatric dermatology.* 4th ed. Elsevier, 2011. pp. 978–979.
16. Kridin K. Accessible diagnostic methods to differentiate between epidermolysis bullosa acquisita and other subepidermal autoimmune bullous diseases. *Indian J Dermatol.* 2018;63(5): 445–448. doi: 10.4103/ijid.IJD_75_18.
17. Vassileva S. Bullous systemic lupus erythematosus. *Clin Dermatol.* 2004;22(2):129–138. doi: 10.1016/j.clindermatol.2003.12.020.
18. Gammon WR, Briggaman RA. Bullous SLE: a phenotypically distinctive but immunologically heterogeneous bullous disorder. *J Invest Dermatol.* 1993;100(1):28–34.
19. Schneider-Yin X, Harms J, Minder EI. Porphyria in Switzerland, 15 years' experience. *Swiss Med Wkly.* 2009;139(13–14): 198–206. doi: smw-12496.
20. Callot-Mellot C, Bodemer C, Caux F, et al. Epidermolysis bullosa acquisita in childhood. *Arch Dermatol.* 1997;133(9):1122–1126.
21. Connolly SM, Sander HM. Treatment of epidermolysis bullosa acquisita with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol.* 1987;16(4):890.
22. Cunningham BB, Kirchmann TT, Woodley D. Colchicine for epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34 (5 Pt 1):781–784.
23. Tayal U, Burton J, Dash C, et al. Subcutaneous immunoglobulin therapy for immunomodulation in a patient with severe epidermolysis bullosa acquisita. *Clin Immunol.* 2008;129(3):518–519. doi: 10.1016/j.clim.2008.08.003.
24. Самцов А.В., Белоусова И.Э. *Буллезные дерматозы.* — Спб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА»; 2012. — 144 с. [Samtsov AV, Belousova IE. *Bulleznye dermatozы.* Sankt-Peterburg: ООО «Izdatel'sko-poligraficheskaya kompaniya «KOSTA»; 2012. 144 p. (In Russ).]
25. Gupta R, Woodley DT, Chen M. Epidermolysis bullosa acquisita. *Clin Dermatol.* 2012;30(1):60–69. doi: 10.1016/j.clindermatol.2011.03.011.