УДК: 616.529.1:577.161.2-07-085

ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D БОЛЬНЫХ ВРОЖДЕННЫМ БУЛЛЕЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ

А.Б. РАХМАТОВ[1], И.Т. КАРАБАЕВА[1], М.К. ХАЛДАРБЕКОВ[1]

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан

https://doi.org/10.5281/zenodo.21338918

АННОТАЦИЯ

Проведено обследование 107 больных с врожденным буллезным эпидермолизом (ВБЭ) на содержание витамина D методом иммунохемилюминисцентного анализа (ИХЛА). Выявленные уровни витамина D в определенной степени коррелировали с клиническими проявления генодерматоза.

Ключевые слова: *врожденный буллезный эпидермолиз, диагностика, витамин D, клиника, лечение.*

АННОТАЦИЯ

Тугма буллез эпидермолиз (ТБЭ) билан касалланган 107 нафар беморларда D витамин микдори иммунохемилюминесцент тахлил (ИХЛА) усули оркали урганилди. Аникланган D витамин даражалари маълум даражада клиник куринишлар билан корреляция килади.

Калит сўзлар: *тугма буллез эпидермолиз, D витамин, клиника, даволаш.*

ABSTRACT

A study was conducted on 107 patients with congenital bullous epidermolysis (CBE) to assess vitamin D levels using the method of immunochemiluminescent analysis (ICLA). The defected vitamin D levels to some extent correlate with the clinical manifestations of genodermatosis.

Key words: *congenital bullous epidermolysis, vitamin D, clinical features, treatment.*

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) – это группа редких и неизлечимых в настоящее время генетически гетерогенных наследственных заболеваний, для которых характерны механическая хрупкость кожи и слизистых оболочек, что приводит к образованию пузырей и эрозий при минимальных травмах [1,9,13,14]. Клинические проявления ВБЭ развиваются с рождения или первых месяцев жизни ребенка, могут быть различной степени тяжести и часто приводят к инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов [1,13]. Согласно масштабному эпидемиологическому исследованию, проведенному в США, в которое было включено более 3300 больных с ВБЭ, распространенность заболевания составляет 11,1 случай на 1 млн населения и 19,6 на 1 млн новорожденных [13].

В настоящее время описаны патологические варианты более 20 генов, которые могут приводить к развитию ВБЭ за счет нарушения межклеточных связей в эпидермисе [1,19]. Фенотипически выделяют более 30 подтипов заболевания, которые сгруппированы в четыре основных формы: простую, пограничную, дистрофическую и синдром Киндлера [1]. Наиболее тяжелое течение ВБЭ наблюдается при пограничной и дистрофической формах, при этом пограничная форма заболевания отличается высокой летальностью в

младенческом возрасте [1,13]. Простая форма ВБЭ и синдром Киндлера имеют более благоприятные клинические проявления, однако последний встречается крайне редко [1]. ВБЭ, помимо поражения кожных покровов, характеризуется первичными патологическими проявлениями со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), урогенитальной системы, миокарда, скелетных мышц [1]. Так, при дистрофической форме ВБЭ поражения ЖКТ (стриктуры пищевода, изъязвления полости рта и глотки) происходят из-за повреждения слизистых оболочек фрагментами твердой пищи, а развитие кариеса и потеря зубов – вследствие сложности их гигиенической обработки [1,17]. Более того, обширное буллезное поражение кожных покровов сопровождается потерей жидкости и белков, повышением метаболизма в условиях дефицита поступления питательных веществ из-за дисфагии. В совокупности это приводит к истощению организма, развитию недостаточности питания, микро- и макроэлементов, в том числе кальция и витамина D [1,3,6,12,16].

Следует указать, что витамин D поступает в организм в составе продуктов питания, в виде пищевых добавок, а также синтезируется в коже под действием солнечного света. Он участвует в регуляции фосфорно-кальциевого обмена, необходим для всасывания кальция в ЖКТ, обеспечения роста костей и минерализации костной ткани [4,7,11,15]. Помимо влияния на скелет, витамин D оказывает антипролиферативное действие на кератиноциты [18], а его дефицит увеличивает риск новообразований кожи. Кроме того, установлено положительное влияние витамина D на иммунную и сердечно-сосудистую системы. У детей с ВБЭ недостаточность витамина D может возникать в результате нарушения его всасывания в кишечнике [4,5,8], а также при понижении синтеза в коже, ввиду ограничения пребывания больных на солнце [2,4,7]. Как следствие, у детей с ВБЭ наблюдаются нарушения минерального обмена и торможение роста [1,17]. В этой связи детям с ВБЭ рекомендуется применение пищевых добавок, содержащих витамин D [1,3,10].

Следует указать, что вековая история изучения витамина D началась в 1913 году, когда MacCollum E. открыл в жире из печени трески «жирорастворимый фактор роста». В 1919-1922гг Huldshinsky K. et Chick H. установили антирахитическое действие солнечного света и УФ-облучения, а в 1922г. MacCollum E. выделил жирорастворимые вещества в печени трески и в 1928 году Windaus A. был удостоен Нобелевской премии за цикл работ по выделению витамина D и изучению его метаболизма [2].

В последние годы отмечается мировая тенденция к ухудшению состояния здоровья населения, что связано как с экологическими проблемами, ухудшением качества пищевых продуктов, ростом вирусных инфекций, так и социальной нестабильностью в обществе. В настоящее время особое место в развитии различной патологии человека отводят витамину D, который рассматривается как многофункциональный гормон, регулирующий на генном уровне многочисленные процессы в организме человека [2,5,].

Известно, что витамин D представляет собой секостерол, производимый эндогенно в коже благодаря солнечному свету или получаемый извне (пища, лекарственные препараты) [5,7]. В организме человека витамин D подвергается гидроксилированию, сначала в купферовских клетках печени с помощью фермента 25-гидроксилазы, превращаясь в кальцидиол, затем в клетках проксимальных канальцев почек с помощью фермента альфа-1-гидроксилазы в кальцитриол. Основная доля кальцитриола в организме человека синтезируется в почках, однако, часть в разных типах клеток, которые экспрессируют собственную альфа-1-гидроксилазу, например, в иммунных, эпителиальных клетках организма, костной ткани, клетках нервной системы, что является дополнительным путем метаболизма этого витамина [4].

Витамин D известный также как витамин солнечного света, как выяснилось в последние годы, вовлечен в патогенез многих заболеваний. Снижение заболеваемости рахитом после обогащения продуктов витамином D заставило врачей полагать, что витамин D-зависимые

заболевания подошли к концу. Но, к сожалению, рахит выглядит каплей в огромном океане нарушений, обусловленных дефицитом витамина D. Адекватное количество солнечного света и специальная диета богатая жирной рыбой и витаминизированным молоком, являются основными источниками витамина D для людей [2,7]. Витамин D функционирует как гормон и регулирует паратгормон, метаболизм кальция и фосфора, а это имеет важное значение для целостности скелетной системы. Открытие рецепторов витамина D в большинстве клеток и наличие ферментов, которые синтезируют активную форму витамина D, а именно 1,25-дигидрооксивитамин D в коже, что особенно важно при аутоиммунных заболеваниях. Кожный синтез витамина D и его роль в лечении отдельных дерматозов, таких как псориаз, пузырчатка, врожденный буллезный эпидермолиз, стали важной проблемой современной дерматологии. Появились сообщения, указывающие на роль витамина D как иммуномодулятора, что послужило основанием для его терапевтического эффекта при атопическом дерматите, псориазе и других дерматозах [3,5,18]. Исследования обеспеченности витамином D пациентов с ВБЭ весьма малочисленны. В первом таком исследовании концентрацию 25(OH)D определяли у 7 детей с ВБЭ, когда в 4 случаях был отмечен его дефицит (< 14 нг/мл) [1]. Позднее, в 2019 году было опубликованы данные крупного ретроспективного исследования 157 пациентов с дистрофической формой ВБЭ в возрасте до 25 лет: недостаточность витамина D (20-30 нг/мл) была выявлена у 67% больных [12]. В России исследования концентрации 25(OH)D у 30 больных с дистрофической формой и у 8 детей с простой формой ВБЭ выявило дефицит (< 20 нг/мл) в 67 и 100% случаев [1]. Эти сведения, однако, не позволяют сделать вывод об обеспеченности витамином D пациентов с ВБЭ, ввиду малой выборки исследований. Пронина И.Ю. и соавт. [6] провели обследование уровня витамина у 129 больных ВБЭ, причем был использован метод иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА) реактивы «Elecsys Vitamin D total» (Германия), согласно инструкции производителя. Недостаточность витамина D определяли при концентрации 25(OH)D в диапазоне 20-30 нг/мл, дефицит – при 10-19 нг/ил, глубокий дефицит - < 10 нг/мл. Авторы указали, что более чем у двух третей детей с ВБЭ имелись недостаточность или дефицит витамина D. Независимыми предикторами концентрации 25(OH)D в сыворотке крови были клиническая форма заболевания и возраст пациентов [6].

Целью настоящего исследования являлось определение уровня витамина D у больных с различными формами врожденного буллезного эпидермолиза.

В исследования включали пациентов, находившихся на стационарном лечении в отделение генодерматозов РСНПМЦДВиК МЗ РУз за период 2022-25гг. Критериями включения в исследования являлось: дети в возрасте от 3 до 18 лет; простая и дистрофическая формы ВБЭ. Диагноз ВБЭ устанавливался на основании общепринятых критериев [1] с учетом данных анамнеза, клинических проявлений, лабораторных показателей и иных результатов обследования.

Определяли долю детей с ВБЭ с недостаточностью, дефицитом витамина D. Обеспеченность витамином оценивали по концентрации 25(OH)D в сыворотке крови. Для этого у всех больных после подтверждения диагноза проводился забор крови из периферической вены (утром, в период 08.00-10.00, натощак с помощью иглы-бабочки BD Vacutainer Safety с люер-адаптером 0,6х19 мм в пластиковые пробирки с активатором свертывания крови. Для получения сыворотки после образования сгустка пробы центрифугировали при 2000 об/мин в течение 10 мин при комнатной температуре. Далее образцы сыворотки замораживали при температуре -10°С. Определение содержания 25-ОН витамина D проводили методом иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА) на закрытом автоматическом анализаторе Autolumo A1000 и реактивах фирмы Autobio (Китай). Сыворотки крови пациентов, полученные с соблюдением требований к образцам (натощак, с 9 до 11 часов утра) выделяли путем центрифугирования при 1500 об/мин

в течение 10 минут, затем переносили в кюветы и размещали в специальном отсеке для образцов анализатора. Реакцию проводили после предварительной калибровки реактива и построения кривой, которая хранится в памяти анализатора. Реакция проводится путем предварительной дневной (перед работой) промывки анализатора, внесения задания и компьютерной программы и запуска анализатора.

Таблица 1.

Характеристика содержания витамина D у больных врожденным буллезным эпидермолизом

Содержание витамина D	Средние параметры витамина D	Больные ВБЭ (простая/дистрофическая)
Очень острый дефицит	<5 ng/ml	0/0
Острый дефицит	5-10 ng/ml	4/55
Дефицит	10-20 ng/ml	7/21
Субоптимальный уровень	21-30 ng/ml	9/8
Оптимальный уровень	31-75 ng/ml	1/1
Верхняя граница нормы	76-100 ng/ml	1/0
Нетоксичное превышение уровня	101-150 ng/ml	0/0
Токсическое превышение уровня	>150 ng/ml	0/0

Под нашим наблюдением находилось 107 больных ВБЭ, из них простая форма установлена у 22 (20,6 %) и дистрофическая – у 85 (79,4 %) пациентов. Никто из указанных пациентов до обследования не получал препараты кальцифе рола. В результате проведенных исследований дефицит и острый дефицит витамина D был установлен у 50% больных с простой и у 89,4% с дистрофической формами ВБЭ.

В исследовании не учитывались особенности питания пациентов, доза и регулярность принимаемых добавок витамина D, в том числе в питательных смесях. Тем не менее, учитывая, что только 3% из включенных пациентов регулярно принимали препараты витамина D, можно считать, что данный факт в проведенном исследовании можно пренебречь.

Большинство детей, включенных в исследование, имели дистрофическую форму ВБЭ. Это связано с тем, что именно данные пациенты из-за полиорганности поражения характеризуются значительным нарушением нутритивного статуса и требуют активной диетологической поддержки, в отличие от детей с простой формой ВБЭ. В этой связи следует определенной осторожностью экстраполировать полученные результаты исследований витамина D на всю популяцию больных ВБЭ, в которой доля больных с простой формой заболевания может быть выше, чем в представленном исследовании.

Таким образом, проведенное исследование показало низкий уровень обеспеченности витамином D у детей с ВБЭ, который снижался с возрастом пациентов и зависел от клинической формы заболевания. Так, при дистрофической форме чаще отмечался его дефицит, а при простой – недостаточность витамина D. Данные об обеспеченности витамином D детей с различными формами ВБЭ необходимы для оптимизации терапевтической стратегии ведения данных пациентов, что, несомненно, скажется на клиническом течении генодерматоза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Буллезный эпидермолиз: руководство для врачей /под ред. Мурашкина Н.Н. и Намазовой-Барановой Л.С. Москва: Педиатръ. 2019. 444с.

2. Дроздов В.Н. Днфицит витамина D как фактор полиморбидности. Эксперим. клин. гастроэнторология. 2015;118(6):82-88.
3. Епишев Р.В. Нутритивная поддержка детей с врожденным буллезным эпидермолизом: дисс…канд.мед.наук. Москва. 2018.
4. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Метаболизм витамина D и пути реализации его основных функций. Педиатрия. 2014;85(9):12-18.
5. Потрохова Е.А., Соботюк Н.В., Бочанцев С.В., Гапоненко В.П. Витамин D и аутоиммунные заболевания. Росс вестн перинатол педиатрии. 2017;62(1):26-31.
6. Пронина И.Ю., Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г., Семикина Е.Л. Обеспеченность витамином D детей с врожденным буллезным эпидермолизом: одномоментное исследование. Вопросы современной педиатрии. 2021;20(5):407-412.
7. Скрипченко Н.В., Бухалко М.А., Алексеева Л.А., Скрипченко Е.Ю. Значение витамина D в патологии человека. Детские инфекции. 2017;16(4):52-57.
8. Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2008;4(2):80-90.
9. Bardhan A, Bruckner-Tuderman L, Chapple I. Epidermolysis bullosa. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):78.
10. Cranney C, Horsely T, O,Donnell S. Effectiveness and safety of vitamin D. Evid Rep Technol Asses. 2007;158:1-235.
11. Hossein A, Holick M. Vitamin D for health: a global perspective. Mayo Clinic proceedigs. 2013;88(7):720-755.
12. Fine JD, Tamura T, Johnson L. Blood vitamin and trace metal levels in epidermolysis bullosa. Arch Dermatol. 1989;125:374-379.
13. Fine JD. Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa based on incidence and prevalence estimates from the national Epidermolysis bullosa registry. JAMA Dermatol. 2016;152(11):1231-1238.
14. Mariath LM, Santin JT, Schuler-Faccini L, Kiszewski AE. Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects. Ann Bras Dermatol. 2020;95(5):551-569.
15. Pludowski P, Holick MF, Pilz S. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, prednancy, dementia and mortality-a review of recent evidence. Autoimmun Rev. 2013;12(10):976-989.
16. Reimer A, Hess M, Schwieger-Briel A. Natural history of growth and anaemia in children with epidermolysis bullosa: a retrospective cohort study. Brit J Dermatol. 2020;182(6):1437-1448.
17. Rodari G, Guez S, Manzoni F. Birmingham epidermolysis severity score and vitamin D status are associated with low BMD in children with epidermolysis bullosa. Osteoporos Int. 2017;28(4):1385-1392.
18. Sterling KA, Eftekhari F, Girndt M, Kimmel PL. The immunoregulatory function of vitamin D implications in chronic kidney disease. Nature Rev Nephrology. 2012;8(7):403-412.
19. Vahidnezhad H, Youssefian L, Zeinali S. Dystrophic Epidermolysis bullosa: COL7A1 mutation landscape in a Multi-Ethnic cohort of 152 extended families with high degree of customary consanquineous marriages. J Invest Dermatol. 2017;137:660-669.