

ВРОЖДЕННЫЙ БУЛЛЕЗНЫЙ ЭПИДЕРМОЛИЗ С АМИЛОИДОЗОМ ПОЧЕК

А. Сабирова¹, кандидат медицинских наук,
Д. Волосников¹, доктор медицинских наук, профессор,
А. Волянский²,
М. Гугова²,
А. Якимова²,
Е. Корниловская²

¹Южно-Уральский государственный
медицинский университет, Челябинск

²Областная детская клиническая больница, Челябинск

E-mail: doctor_sabirova@mail.ru

Представлено клиническое наблюдение редкой полидиспластической формы врожденного буллезного эпидермолиза, осложненного вторичным амилоидозом с поражением почек и исходом в хроническую почечную недостаточность.

Ключевые слова: врожденный буллезный эпидермолиз, дети, амилоидоз почек.

С 1 января 2012 г. действует Федеральный закон от 21.11.11 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан РФ», в котором впервые на государственном уровне используется понятие «редкие (орфанные) заболевания». В России редкими предлагается считать заболевания с распространенностью не более 10 случаев на 100 тыс. человек. По разным данным, в список орфанных в России внесено около 90 заболеваний. Ими страдают примерно 13 тыс. человек. К таким заболеваниям относят и буллезный эпидермолиз (БЭ) [1].

Врожденный БЭ представлен гетерогенной группой заболеваний, которые развиваются вследствие врожденного дефекта в генах, кодирующих разные протеины дермоэпидермального соединения. БЭ проявляется неустойчивостью кожного покрова к механическим воздействиям, после которых возникают пузыри и эрозии. Спектр клинических проявлений заболевания велик: от локализованных пузырей на коже конечностей до генерализованных — на коже и слизистой оболочке полости рта с вовлечением в патологический процесс других органов и тканей. Врожденный БЭ включает в себя около 30 фенотипически и генотипически разных состояний, имеющих общий признак — механическую слабость или хрупкость покровного эпителия [2]. Заболевание при всех формах, за исключением локализованного прогрессирующего БЭ, как правило, начинается в первые дни жизни или существует с момента рождения. Клинически БЭ характеризуется склонностью кожи и слизистых к развитию пузырей, преимущественно — в местах механической травмы, даже незначительной (трение, давление) [3]. Из-за легкой ранимости кожи (как крыло бабочки) за рубежом детей, страдающих данной патологией, называют «дети-бабочки». Бабочка стала эмблемой ассоциаций таких больных, организованных почти во всех странах мира (DEBRA), но пока не в России [4].

В разных странах частота встречаемости аутосомно-доминантных и аутосомно-рецессивных форм заболевания различна [5]. По данным National Epidermolysis Bullosa Registry, частота БЭ — 50 на 1 млн новорожденных. Условно 92% случаев заболевания приходится на простой БЭ, 5% — на дистрофический, 1% — на полидиспластический, а 2% случаев не подлежат классификации [4].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Наиболее часто встречается *простая форма БЭ*. Для нее характерно отсутствие рубцов на местах эрозий, образующихся после вскрытия пузырей. Это объясняется тем, что пузыри образуются только в эпидермисе, а базальный слой остается интактным. В ответ на незначительное механическое повреждение на коже возникают тонкостенные пузыри размером от горошины до грецкого ореха, наполненные серозным содержимым. Впервые БЭ проявляется еще при родах. У новорожденного пузыри обычно развиваются на голове, конечностях и ягодицах. После вскрытия на месте пузырей остаются эрозии, которые быстро заживают без развития атрофии и рубцов, но с временной пигментацией. Слизистые оболочки при этом типе заболевания бывают поражены крайне редко. Умственное и физическое развитие детей не страдает. Характерно течение заболевания с обострениями в теплое время года и ремиссиями — в холодное. В постпубертатный период клинических проявлений становится меньше и возможна длительная ремиссия.

Дистрофический тип БЭ имеет 3 клинических варианта, различающихся тяжестью проявлений: гиперпластический, полидиспластический и злокачественный. Заболевание протекает легче всего при гиперпластическом варианте. Спонтанно пузыри возникают крайне редко, чаще они появляются при незначительных механических травмах. Вначале на месте травмы развивается гиперемия, затем — пузыри с серозным или серозно-геморрагическим содержимым. После их вскрытия остается язвенный дефект с исходом в рубцовую атрофию. Придатки кожи обычно не изменены. Возможно развитие гиперкератоза и гипергидроза ладонных и подошвенных поверхностей. Умственное и физическое развитие больных, как правило, не страдает.

При *полидиспластическом варианте* дистрофический БЭ протекает значительно тяжелее, чем при гиперпластическом. На коже и слизистых оболочках, зачастую — спонтанно, появляется множество пузырей, чаще — с геморрагическим содержимым. После их вскрытия остается язвенный дефект, заживающий рубцеванием. Площадь поражения кожных покровов значительно больше, чем при гиперпластическом варианте. Ногтевые пластинки обычно атрофируются. Значительные рубцовые дефекты приводят к образованию контрактур. В некоторых случаях при значительном поражении пальцев происходит их некроз и отторжение — мутиляция. Нередко бывают поражены слизистые оболочки полости рта, гортани, пищевода, толстого и тонкого кишечника, заднего прохода, мочевыводящих путей и бронхов. Рубцовые изменения в этих органах часто приводят к стенозированию, реже — к перфорациям. Дети, как правило, — пониженного питания, значительно отстают в физическом и психическом развитии, резистентность к инфекциям у них снижена. Инфекционные осложнения чаще развиваются на раневых поверхностях кожи, возможна и мочевая инфекция. Высокая активность воспаления иногда приводит к развитию вторичного амилоидоза с преимуще-

ственным поражением почек. Это осложнение быстро становится причиной инвалидизации вследствие развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности и часто ведет к летальному исходу.

Злокачественный вариант дистрофического БЭ характеризуется развитием, чаще — спонтанным, распространенных геморрагических пузырей на коже и слизистых оболочках. Пузыри могут образовываться на любом участке кожных покровов, а также в ротовой полости, на слизистых мочеполовых путей, респираторной системы и желудочно-кишечного тракта. После вскрытия пузырей на коже остаются кровоточащие язвенно-некротические дефекты, которые часто осложняются пиококковой инфекцией. Еще в первые месяцы жизни это приводит к развитию сепсиса, что и является основной причиной летальных исходов.

Диагноз ставят, исходя из характерной клинической картины: отслойка эпидермиса при незначительном механическом воздействии. Тип заболевания определяют по дефекту на месте вскрывшегося пузыря и характеру его заживления, более точно — по данным электронной микроскопии или иммуногистохимического исследования с моноклональными антителами к отдельным компонентам структуры базальной мембраны эпидермиса, в некоторых случаях — с помощью анализа ДНК [1].

В настоящее время активно развиваются методы пренатальной диагностики, в частности фетоскопическая биопсия кожи плода. У плода с дистрофическим БЭ при биопсии выявляют активность коллагеназы в 3,5 раза выше нормы. Косвенным признаком наличия БЭ у плода является повышение уровня α -фетопротейна во II триместре беременности [5].

ЛЕЧЕНИЕ

Специфического лечения БЭ не существует. Необходимы профилактика повреждения кожи, защита от воздействия высокой температуры. Назначают витамины группы В, витамин А, аскорбиновую кислоту. Пузыри вскрывают и, не срывая покрывки, пропитывают анилиновыми красителями и мазями с антибактериальными препаратами. Для ускорения регенерации используют эпителизирующие мази и содержащие пантотеновую кислоту местные средства.

При тяжелом течении пограничного и дистрофического БЭ применяют глюкокортикоиды в дозе 1–3 мг/кг/сут (в расчете на преднизолон). При обострениях полидиспластического и гиперпластического вариантов БЭ назначают глюкокортикоидные гормоны в дозе 1–2 мг/кг (в расчете на преднизолон) короткими курсами на 10–15 дней.

Необходим постоянный контроль анализов крови для своевременного выявления анемии. Анемию при БЭ лечат переливанием эритроцитарной массы и препаратами железа. Специальные программы лечебной физкультуры применяются для профилактики образования контрактур вследствие рубцового поражения.

Прогноз зависит от типа БЭ. Учитывая клинические проявления и особенности течения болезни, особое внимание уделяют профилактическим мероприятиям по предотвращению механических повреждений покровного эпителия (эпидермис, слизистые оболочки) и вторичной инфекции. Из-за высокого риска развития специфических экстракожных осложнений для их выявления и назначения соответствующих терапевтических и (или) хирургических вмешательств больным требуется постоянное наблюдение

разных специалистов. Так, при поражении роговицы глаза, которое ведет к развитию рубцов и нарушению зрения, необходимо своевременное офтальмологическое вмешательство, при стриктурах пищевода требуются его баллонное расширение (бужирование) и парентеральное питание, при деформации рук и стоп — хирургическое вмешательство, при плоскоклеточном раке кожи — активное консервативное и (или) хирургическое лечение с последующим мониторингом для исключения локального или регионарного рецидива. В ряде случаев необходим постоянный лабораторный мониторинг для исключения остеопороза, остеопении, анемии, амилоидоза, дилатационной кардиомиопатии и других заболеваний внутренних органов и систем. Самое тяжелое осложнение — вторичный амилоидоз с преимущественным поражением почек, приводящий к инвалидизации и в итоге — к летальному исходу в пубертатном периоде либо после него. «Амилоидная болезнь», или амилоидоз (название, предложенное в свое время Р. Вирховым и применяемое до настоящего времени, хотя давно известно, что ничего общего с крахмалом амилоидная субстанция не имеет) — чаще всего явление вторичное; его развитию как у взрослых, так и у детей способствуют заболевания, сопровождающиеся нагноением, распадом тканей, обширными деструктивными изменениями в соединительной ткани: ревматоидный артрит, туберкулез, гнойные заболевания, опухоли и др. [7].

Согласно иммунологической концепции вторичного амилоидоза, главная его причина — извращение белково-синтетической функции ретикулоглиоститарной системы вследствие сильного антигенного раздражения, что определяет развитие тканевого диспротеиноза, диспротеинемии. Одновременно нарушается липидный обмен, что проявляется гиперлипидемией и отложением липопротеидов в тканях [8]. Наиболее часто при вторичном амилоидозе в патологический процесс вовлекаются селезенка, печень, почки, реже — надпочечники, железы внутренней секреции, кишечник и другие органы [3]. Амилоидная субстанция, обладая сосудистым тропизмом, отлагается в стенках сосудов преимущественно мелкого калибра. УЗИ показывает, что почки увеличены («большие белые почки»), имеют неровные контуры, нарушена дифференцировка паренхимы. Окончательный диагноз — морфологический; типичная картина амилоидоза — выявление эозинофильного амилоидного вещества по ходу базальных мембран сосудов, канальцев, собирательных трубочек, иногда — базальных мембран клубочков. Специфическая окраска амилоида конго красным с последующей микроскопией в поляризованном свете выявляет зеленое свечение. С помощью пробы с трипсином или перманганатом калия типизируют AL- и AA-амилоид. Иммуноферментный анализ — исследование с применением антисывороток к AA-амилоиду и легким цепям иммуноглобулинов — также выявляет специфический амилоид [1, 6].

Приводим клинический пример тяжелого течения полидиспластического варианта врожденного БЭ.

Большой А., 15 лет, поступил в Областную детскую клиническую больницу (ОДКБ) Челябинска с жалобами на отказ от еды, снижение диуреза; плохо вступает в контакт.

Из анамнеза жизни: ребенок от 1-й беременности 1-х родов на сроке 40 нед; масса тела при рождении — 3400 г, длина тела — 52 см; наследственный анамнез отягощен по БЭ.

Из анамнеза заболевания: с рождения поставлен диагноз врожденного БЭ. Наблюдение участковым педиатром было тщательным. Регулярно осматривался дерматологом, гематологом, нефрологом. Попытки лечения преднизолоном эффекта не дали. Кроме того, проводилась местная терапия участков эрозии кожи; ребенок получал биопрепараты, ферменты. Но, несмотря на терапию, на коже постоянно появлялись новые буллезные элементы с присоединением вторичной гнойно-септической инфекции. Ребенок сильно отставал в физическом развитии, имели место вторичные рубцовые деформации конечностей. В возрасте 11 лет появились протеинурия, гипопроteinемия и отеки. Ребенок обследовался в детском нефрологическом отделении. Диагноз: хронический тубулоинтерстициальный нефрит сочетанного генеза; амилоидоз?

Креатинин, мочевины — в норме, определялись гипопроteinемия, протеинурия. Получал инфузии 10% альбумина.

При биопсии прямой кишки амилоидоз не обнаружен. Отмечалась постоянная анемия. Получал препараты железа (сорбифер, мальтофер) внутрь. В 2013 г. проведена трансфузия эритроцитарной массы (Hb — 49 г/л); тогда впервые определена азотемия: уровень креатинина — 147 мкмоль/л, мочевины — 19,7 мкмоль/л, белка — 50 г/л.

В январе 2014 г. состояние резко ухудшилось. Ребенок стал вялым, заторможенным, отказывался от пищи, снизился диурез. Выявлена азотемия: уровень креатинина — 564 мкмоль/л, мочевины — 65,5 мкмоль/л, калия — 7,3 ммоль/л. Отмечена анемия: эр. — $2,1 \cdot 10^{12}/л$, Hb — 68 г/л. Общий анализ мочи: белок — 3,3 г/л. Был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии №2 ОДКБ Челябинска для проведения заместительной почечной терапии; в отделении находился с 04.01.14 по 08.01.14. Состояние при поступлении тяжелое. Кожа бледная, сухая, буллы, гнойные корочки, эрозии по всей поверхности кожи, периферических отеков нет. Дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипов нет. Частота дыхания — 22 в минуту. Тоны сердца звучные, ритмичные; частота сердечных сокращений (ЧСС) — 100 в минуту, АД — 85/60 мм рт. ст. Живот мягкий, печень — +2 см, селезенка не увеличена. Стул оформленный. Диурез при поступлении — 300 мл.

Гемограмма при поступлении: Hb — 70 г/л, эр. — $2,64 \cdot 10^{12}/л$, ри. — 18%, тр. — $560 \cdot 10^9/л$, л. — $17,7 \cdot 10^9/л$, п. — 8%, с. — 50%, э. — 1%, лимф. — 15,2%, мон. — 2,6%; СОЭ — 40 мм/ч. Показатель гематокрита — 0,20.

При биохимическом исследовании крови: общий белок — 57 г/л, альбумины — 30%, глобулины — 47%, А/Г — 0,64, мочевины — 40,3 ммоль/л, креатинин — 840 мкмоль/л; калий — 5,86 ммоль/л, натрий — 130,6 ммоль/л, кальций — 0,5 ммоль/л, хлориды — 106 ммоль/л, сахар крови — 5,4 ммоль/л, аспартатаминотрансфераза — 0,19 ммоль/л, аланинаминотрансфераза — 0,17 ммоль/л, общий билирубин — 5,1 мкмоль/л.

Анализ мочи общий: отн. пл. — 1,020, рН — 5,0, нитриты — отр., кетоны — отр., билирубин — отр., белок >10 г/л, лейкоциты — отр., эритроциты >250/мкл, глюкоза — 14 ммоль/л.

УЗИ внутренних органов: гепатомегалия; выраженные диффузные изменения поджелудочной железы; увеличение размеров и выраженные структурные изменения паренхимы почек в виде утраты дифференцировки и повышения эхогенности паренхимы; обеднение почечного кровотока в кортикальном слое; резкое повышение индекса периферического сопротивления.

УЗИ сердца: клапаны не изменены; полости сердца не расширены; сократительная способность миокарда сохранена; фракция выброса — 68%.

ЭКГ: синусовый ритм; вертикальное направление электрической оси сердца; ЧСС — 89 в минуту; диффузные изменения процессов реполяризации миокарда желудочков.

Производили переливание эритроцитарной массы трижды без осложнений.

Гемодиализ не проводился в связи с некурабельностью заболевания, низким АД, тотальным поражением кожных покровов и невозможностью обеспечить сосудистый доступ.

Диагноз заключительный клинический: врожденный БЭ; вторичный амилоидоз почек; хроническая почечная недостаточность, терминальная стадия; непосредственная причина смерти — уремия.

Патологоанатомический диагноз: основное заболевание — врожденный БЭ, полидиспластическая форма: буллы, гнойные корки, эрозивные поверхности на голове, шее, конечностях, спине, аллопеция, эквинно-аддуктоварусная деформация стоп, сгибательная контрактура обоих лучезапястных и коленных суставов, тотальная рубцовая приобретенная синдактилия I–V пальцев обеих кистей.

Осложнения: двусторонняя полисегментарная фибринозно-гнойная бронхопневмония; вторичный амилоидоз почек; хроническая почечная недостаточность, уремия.

Непосредственная причина смерти — уремия.

Данный случай демонстрирует тяжелое осложнение врожденного БЭ — вторичный амилоидоз с преимущественным поражением почек. Длительно текущий патологический процесс привел к нарушению белково-синтетической функции ретикулоэндотелиальной системы с накоплением в плазме крови аномальных белков, которые вызывают образование аутоантител. В результате взаимодействия образующийся амилоид откладывается в капиллярах клубочков и стенке сосудов почек (выявлен при специальной окраске конго красным в поляризованном свете). Амилоидоз почек привел к развитию хронической почечной недостаточности и уремии — непосредственной причине смерти.

В настоящее время не существует эффективного лечения БЭ, хотя исследования в этом направлении ведутся и есть основания полагать, что ситуация изменится в ближайшие годы. Многообразие проблем, связанных с БЭ, диктует необходимость мультидисциплинарного подхода к лечению, обеспечения пациентов и их семей эмоциональной, социальной поддержкой, паллиативной помощью для достижения наилучшего качества жизни больных в соответствии с их ценностями. Если прогноз неблагоприятный ввиду жизнеугрожающего заболевания, большое значение приобретает эмоциональное состояние всех членов семьи на протяжении жизни ребенка [9, 10].

Литература

1. <http://www.orphamir.ru/disease/show/661>
2. Махнева Н.В. К вопросу диагностики и лечения врожденного буллезного эпидермолиза // Успехи соврем. естествознания. – 2011; 12: 41–3
3. Загртинова Р.М., Ляшенко И.В. Клинический случай врожденного буллезного эпидермолиза // Вестн. последипломн. мед. образования. – 2007; 2: 33–5.
4. <http://www.ojrd.com/content/5/1/12>
5. Гришко Т.Н., Галкин Н.А., Корсунская И.М. и др. Эпидермолиз буллезный врожденный (ЭБВ) // Вестн. последипломн. мед. образования. – 2001; 2: 54–6
6. Кубанова А.А., Мурашкин Н.Н. Особенности современного течения и эпидемиологии буллезного эпидермолиза в Краснодарском крае // Вестн. дерматол. и венерол. – 2011; 1: 59–65.
7. Масленникова Л.В., Крумина Л.А., Кривошеина Е.Л. Случай врожденно-буллезного эпидермолиза, осложненного вторичным амилоидозом почек // Вестн. дерматол. и венерол. – 1998; 5: 55–6.
8. Зверькова Ф.А. Болезни кожи детей раннего возраста / СПб: Сотис, 1994; с. 235
9. Альбанова В.И. Буллезный эпидермолиз: первый год жизни / В.И.Альбанова // Рос. вестн. перинатол. и педиат. – 2010; 55 (3): 110–7.
10. Бенова Н.В., Григорьев К.И., Коваленок К.В. Помощь детям с буллезным эпидермолизом: паллиативные пути решения проблемы // Мед. сестра. – 2013; 8: 36–44.

CASE ORPHAN DISEASES – EPIDERMOLYSIS BULLOSA WITH RENAL AMYLOIDOSIS

A. Sabirova¹, Candidate of Medical Sciences; Professor **D. Volosnikov**¹, MD; **A. Volyanskiy**²; **M. Gutova**²; **A. Yakimova**²; **E. Kornilovskaya**²

¹South Ural State Medical University Department of Hospital Pediatrics, Clinical Immunology and Allergology

²Regional Children's Hospital, Chelyabinsk

Submitted by clinical observation polidisplasticheskoy rare form of epidermolysis bullosa complicated by secondary amyloidosis with renal impairment and a walk in with chronic renal failure

Keywords: epidermolysis bullosa, children, renal amyloidosis.