

М.А. Леонова^{1, 2}, Н.Н. Мурашкин^{1, 3, 4}, А.С. Дворников², И.Ю. Пронина^{1, 5}¹ НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация³ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация⁴ ЦГМА Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация⁵ НМИЦ эндокринологии, Москва, Российская Федерация

Физическое и половое развитие родственников пациентов с буллезным эпидермолизом Киндлер: клинические случаи

Контактная информация:

Леонова Мария Алексеевна, младший научный сотрудник лаборатории патологии кожи у детей НИИ детской дерматологии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей

Адрес: 119296, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: dr.maria.leonova@gmail.com

Статья поступила: 03.04.2022, принята к печати: 28.10.2022

Обоснование. Буллезный эпидермолиз Киндлер — орфанное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования; является одним из вариантов врожденного буллезного эпидермолиза. Для тяжелого течения характерен высокий риск развития недостаточности питания многофакторного генеза, хронического воспаления в связи с рецидивирующими вторичными инфекциями кожи, а также нарушений метаболизма костной ткани, что может являться причиной нарушений физического и полового развития у детей. Однако влияние буллезного эпидермолиза Киндлера на физическое и половое развитие пациентов остается неизученным. **Описание клинических случаев.** Представлен семейный случай буллезного эпидермолиза Киндлера у пациентов 13 и 12 лет третьей степени родства по материнской линии (дядя — племянник) с типичными для данного заболевания клиническими проявлениями. У обоих пациентов диагноз подтвержден секвенированием по Сэнгеру и выявлением идентичных патогенных вариантов гена *FERMT1* (две делеции в компаунд-гетерозиготном состоянии — с.778del, р.Q260Kfs*21 и с.1088del, р.L363Wfs*39). Обнаружены сниженные концентрации тестостерона и 25(OH)D, только у старшего пациента — повышенная концентрация адренокортикотропного гормона. Концентрации лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола у обоих пациентов были в пределах референсных значений. У младшего пациента отмечены допубертатные размеры и объем яичек. У обоих пациентов отмечены особенности психоэмоционального состояния: неустойчивое эмоциональное состояние с быстрым нарастанием уровня тревоги у старшего пациента и трудности эмоционально-волевой регуляции — у младшего. **Заключение.** Пациенты с буллезным эпидермолизом Киндлера ввиду системного хронического патологического процесса характеризуются высоким риском задержки физического и полового развития, в связи с чем им должно быть рекомендовано динамическое наблюдение у врача-педиатра и детского врача-эндокринолога.

Ключевые слова: буллезный эпидермолиз Киндлера, синдром Киндлера, врожденный буллезный эпидермолиз, киндлин-1, физическое развитие, половое созревание

Для цитирования: Леонова М.А., Мурашкин Н.Н., Дворников А.С., Пронина И.Ю. Физическое и половое развитие родственников пациентов с буллезным эпидермолизом Киндлера: клинические случаи. Вопросы современной педиатрии. 2022;21(5):383–390. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2454>

ОБОСНОВАНИЕ

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) — группа редких генетически и фенотипически гетерогенных поражений кожи, основным клиническим проявлением которых является формирование пузырей на коже и/или слизистых оболочках при незначительном физическом и/или химическом воздействии или даже спонтанно вследствие нарушения межклеточных связей в эпидермисе и зоне базальной мембраны. ВБЭ включает четыре основных типа заболевания: простой буллезный эпидермолиз, пограничный буллезный эпидермолиз, дистрофический буллезный эпидермолиз и буллезный эпидермолиз Киндлера (БЭК) [1]. Распространенность ВБЭ во многих странах (Австралия, Норвегия, Канада, Италия, Хорватия, США) варьирует

в пределах от 9,6 до 11,1 на 1 млн населения [1]. Однако в ряде стран распространенность может быть значительно ниже (например, в Японии 4,5, Румынии — 4,4, России — 3,6 на 1 млн населения) или, напротив, выше (например, в Шотландии 49 случаев на 1 млн населения) [1, 2]. По последним данным (2015–2019 гг.), в России под наблюдением находились более 480 пациентов с ВБЭ, из них БЭК был диагностирован у 6 пациентов [3]. По другим данным (США), доля больных БЭК в структуре всех случаев ВБЭ значительно выше (250 случаев из примерно 3300 пациентов с ВБЭ) [1].

БЭК — заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризуется образованием пузырей в эпидермисе на разных уровнях и проявляется акральными пузырями, выраженной светочувствитель-

ностью, атрофией кожи, прогрессирующей пойкилодермией и стенозирующими процессами в урогенитальном и желудочно-кишечном трактах [4]. В основе патогенеза БЭК лежат патологические изменения в гене *FERMT1*, локализованном в хромосоме 20p12.3, кодирующем белок локальной адгезии kindlin-1 [5]. Большинство патологических вариантов гена *FERMT1*, ассоциированных с БЭК, относятся к нуль-мутациям, в результате которых происходит полное прекращение экспрессии гена [6]. Предполагается, что миссенс-мутации в гене *FERMT1* и делеции в рамке считывания вызывают более легкие клинические проявления заболевания и более позднее развитие осложнений [6].

Известно, что у детей с хроническими заболеваниями часто отмечается задержка полового развития, сопровождающаяся сокращением продолжительности и интенсивности пубертатного скачка роста и нарушением фертильности независимо от пола пациента [7]. О состоянии полового развития у детей с ВБЭ из исследований практически ничего не известно. В этой связи было проведено изучение полового развития двух родственных пациентов с БЭК с помощью клинических (определение стадии полового развития по шкале Таннера), лабораторных (концентрации лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, тестостерона, эстрадиола) и инструментальных методов (ультразвуковое исследование органов мошонки, определение костного возраста с помощью рентгенографии кистей), определено соответствие календарного возраста костному и развитию вторичных половых признаков. С целью исключения сопутствующей патологии пациентам проведено исследование эндокринной системы (кортизол, инсулин, пролактин, тиреотропный гормон, ТЗ, Т4, 17ОН-прогестерон, ДГЭА-сульфат, АКТГ). У пациентов были изучены показатели самоотношения и особенностей социализации методом психолого-педагогического

консультирования (опросник по С. Бэм, методика «рисунок человека» К. Маховер, тест Д. Векслера). Изучение состояния физического и полового развития у детей с ВБЭ, в том числе БЭК, может представлять интерес для организации индивидуальной терапии пациентов с целью повышения качества их жизни.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациентах

В отделение детской дерматологии одновременно поступили два пациента, 13 и 12 лет, третьей степени родства по материнской линии (дядя — племянник) с жалобами на высыпания на слизистой оболочке полости рта, носа, коже лица и шеи, туловища, верхних и нижних конечностей, умеренный зуд, повышенную светочувствительность с усилением признаков кожного патологического процесса при длительном воздействии солнечных лучей, затруднение приема пищи в связи с болезненностью и частым поперхиванием при приеме твердой пищи, эпизодически болезненное мочеиспускание, запоры и болезненность при дефекации.

Пациент 1

Мальчик, возраст 13 лет, от 3-й беременности, протекавшей на фоне анемии, многоводия и фетоплацентарной недостаточности, роды в срок, без осложнений, масса тела при рождении — 3900 г, рост — 59 см. Исходы 1-й и 2-й беременностей — роды на 37-й и 39-й нед соответственно, без осложнений. Клинические проявления БЭК при рождении и в настоящее время у сибсов отсутствуют. При рождении у пациента на коже обеих стоп и голеней имелись пузыри. При вскрытии пузырей образовывались длительно незаживающие эрозии. Диагностирован ВБЭ. Проводилась симптоматическая терапия, включающая вскрытие пузырей стерильной иглой с последующей обработкой подсуши-

Maria A. Leonova^{1, 2}, Nikolay N. Murashkin^{1, 3, 4}, Anton S. Dvornikov², Irina Yu. Pronina^{1, 5}

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

⁵ Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Physical Development and Puberty in Related Patients with Kindler Epidermolysis Bullosa: Case Study

Background. Kindler epidermolysis bullosa is orphan, autosomal recessive disease and it is one of the variants of congenital epidermolysis bullosa. Its severe course is characterized by high risk of multifactorial malnutrition, chronic inflammation due to recurrent secondary skin infections, and also bone metabolism disorders, what can lead to disorders in physical development and puberty in children. However, the effect of Kindler epidermolysis bullosa on patients' physical development and puberty remains unexplored.

Clinical case description. Family case of Kindler epidermolysis bullosa was presented in 13 and 12 years old patients, third degree of kinship (maternal, uncle — nephew) with typical clinical manifestations for this disease. The diagnosis was confirmed in both patients via Sanger sequencing and revealing identical pathogenic variants in the *FERMT1* gene (two deletions in the compound-heterozygous state — c.778del, p.Q260Kfs*21 and c.1088del, p. L363Wfs*39). Reduced concentrations of testosterone and 25(OH)D were revealed, whereas, increased concentration of adrenocorticotrophic hormone — only in the older patient. The concentrations of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and estradiol in both patients were within the reference values. The younger patient had prepubertal sizes and volume of testicles. Both patients had specific features of psychoemotional state: mood swing with rapid increase in anxiety level in the older patient and difficulties in emotional-volitional regulation in younger one. **Conclusion.** Patients with Kindler epidermolysis bullosa have high risk of physical development and puberty delay due to its systemic chronic pathological process. Thus, these patients require dynamic follow-up by pediatrician and pediatric endocrinologist.

Keywords: Kindler epidermolysis bullosa, Kindler syndrome, congenital epidermolysis bullosa, kindlin-1, physical development, puberty

For citation: Leonova Maria A., Murashkin Nikolay N., Dvornikov Anton S., Pronina Irina Yu. Physical Development and Puberty in Related Patients with Kindler Epidermolysis Bullosa: Case Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(5): 383–390. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2454>

вающими средствами на основе цинка; антисептические, антибактериальные, регенерирующие наружные средства — по показаниям, эмоленты на весь кожный покров; неадгезивные перевязочные материалы — в зависимости от характера ран и стадии их заживления. К возрасту 5 лет отмечались прекращение появления множественных пузырей и прогрессирующее развитие пойкилодермии с отсутствием связи с предшествующими пузырями и эрозиями на коже и ухудшением течения заболевания (единичные пузыри и эрозии на коже и слизистой оболочке полости рта) при длительной инсоляции. В возрасте 11 лет пациенту была проведена меатотомия в связи со стенозом наружного отверстия уретры и затруднением мочеиспускания. В анамнезе у родителей и сибсов признаков кожных заболеваний не было.

Пациент 2

Мальчик, возраст 12 лет, племянник пациента 1, от 2-й беременности, протекавшей на фоне анемии, роды на 39-й нед. без осложнений, масса тела при рождении — 3985 г, рост — нет данных. Исход 1-й беременности — роды на 37-й нед. без осложнений. Клинические проявления БЭК при рождении и в настоящее время у ребенка отсутствуют. При рождении у пациента на коже нижних конечностей имелись пузыри, при вскрытии которых образовывались длительно незаживающие эрозии. Диагностирован ВБЭ. Проводилась симптоматическая терапия, включающая вскрытие пузырей стерильной иглой с последующей обработкой подсушивающими средствами на основе цинка; антисептические, антибактериальные, регенерирующие наружные средства — по показаниям, эмоленты на весь кожный покров; неадгезивные перевязочные материалы — в зависимости от характера ран и стадии их заживления. К возрасту примерно 4,5 лет

отмечалось прекращение образования множественных пузырей с нарастанием явлений пойкилодермии и выраженной светочувствительностью. Отмечалось возникновение единичных пузырей на коже и слизистых оболочках. В анамнезе у родителей и сибсов признаков кожных заболеваний не было.

Физикальная диагностика

При осмотре у обоих пациентов выявлены идентичные изменения: кожный патологический процесс имеет генерализованный характер и представлен единичными пузырями (диаметр от 0,5 до 1,5 см) на слизистой оболочке полости рта, коже в области боковой поверхности пальцев и ладонной поверхности кистей, разгибательной поверхности обоих локтевых суставов, пойкилодермией, особенно выраженной на коже в области лица и шеи (рис. 1–3), тыльной поверхности обеих кистей (рис. 4, 5), сгибательной поверхности локтевых суставов (рис. 6), внутренней поверхности обоих плеч и подмышечных впадин с отсутствием роста волос (рис. 7, 8), паховых складок, гипогидрозом, атрофией кожи, невусами ВБЭ (БЭ-невусы) (рис. 9), эрозиями и серозно-геморрагическими корочками, ладонно-подошвенной кератодермией, уплотнением и побелением в области дистальных фаланг пальцев, сгибательной контрактурой пальцев (см. рис. 4, 5), дистрофическими изменениями ногтей пластин (истончение, изогнутость, дорсальный птеригиум) (рис. 10), нерезко выраженным двусторонним эктропионом (см. рис. 1, 3), микростомией, анкилоглоссией, частичной вторичной адентией и кариесом.

Предварительный диагноз

В обоих случаях установлен предварительный диагноз: «Буллезный эпидермолиз Киндлера».

Рис. 1. Пациент 1. Пойкилодермия в области лица и шеи, нерезко выраженные эктропион и микростомия. Эрозия в области глabella, появившаяся в момент разгибания шеи

Fig. 1. Patient 1. Poikiloderma on the face and neck, slight ectropion and microstomia. Erosion in the glabella area appeared due to neck extension



Рис. 2. Пациент 1. Пойкилодермия в области лица, шеи, передней поверхности груди

Fig. 2. Patient 1. Poikiloderma on the face, neck, and anterior chest surface



Рис. 3. Пациент 2. Пойкилодермия в области лица и шеи, нерезко выраженные эктропион и микростомия

Fig. 3. Patient 2. Poikiloderma on the face and neck, slight ectropion and microstomia



Рис. 4. Пациент 1. Пойкилодермия тыльной поверхности обеих кистей, уплотнение и побеление в области дистальных фаланг пальцев, сгибательная контрактура пальцев, дистрофические изменения ногтевых пластин (истончение, изогнутость, дорсальный птеригиум)

Fig. 4. Patient 1. Poikiloderma on opisthenars, induration and whitening of distal phalanges of fingers, flexion contracture of fingers, dystrophic changes of nail plates (thinning, curvature, dorsal pterygium)



Рис. 5. Пациент 2. Пойкилодермия тыльной поверхности обеих кистей, эрозии и геморрагические корочки, БЭ-невус на тыльной поверхности правой кисти, уплотнение и побеление в области дистальных фаланг пальцев, сгибательная контрактура пальцев, дистрофические изменения ногтевых пластин (истончение, изогнутость, дорсальный птеригиум)

Fig. 5. Patient 2. Poikiloderma on opisthenars, erosions and hemorrhagic crusts, EB-nevus on right opisthenar, induration and whitening of distal phalanges of fingers, flexion contracture of fingers, dystrophic changes of nail plates (thinning, curvature, dorsal pterygium)



Рис. 6. Пациент 1. Пойкилодермия в области сгибательной поверхности локтевого сустава

Fig. 6. Patient 1. Poikiloderma on the elbow joint flexor surface



Рис. 7. Пациент 1. Пойкилодермия на внутренней поверхности плеч и подмышечных впадин с отсутствием роста волос и гипогидрозом

Fig. 7. Patient 1. Poikiloderma on the inner surface of shoulders and axils with no hair growth and hyphidrosis



Рис. 8. Пациент 2. Пойкилодермия на внутренней поверхности плеч и подмышечных впадин с отсутствием роста волос и гипогидрозом

Fig. 8. Patient 2. Poikiloderma on the inner surface of shoulders and axils with no hair growth and hyphidrosis



Результаты обследования Пациент 1

Для определения тяжести заболевания использован индекс активности и рубцевания буллезного эпидермолиза (The Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index; EBDASI), разработанный для определения активности заболевания отдельно от признаков хронического повреждения [8]. Легкой, умеренной и тяжелой тяжести заболевания соответствуют суммарные оценки

0–42, 43–106 и 107–506 баллов по шкале EBDASI [9]. У пациента на момент поступления суммарная оценка по шкале EBDASI составила 95 из 506 баллов (19 из 276 баллов оценки активности и 76 из 230 баллов — степени повреждения), что соответствует умеренной тяжести заболевания.

В результате лабораторных исследований сыворотки крови обнаружены увеличение титра IgG к глиадину — 14 Ед/мл (норма 0–7 Ед/мл), концентрации

Рис. 9. Пациент 1. БЭ-невус и дистрофические изменения ногтевых пластин
Fig. 9. Patient 1. EB-nevus and dystrophic changes of nail plates



трансферрина до 377 мг/дл (норма 130–360 мг/дл), b-CrossLaps/serum (С-концевые телопептиды коллагена I типа) — 2,27 нг/мл (норма < 0,584 нг/мл), P1NP (N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа) — 200 нг/мл (норма 15–115 нг/мл), а также снижение концентрации 25(OH)D до 14,2 нг/мл (норма 30–100 нг/мл) и ферритина — до 12,97 нг/мл (норма 14–152 нг/мл). Значения остальных показателей крови (АЛТ, АСТ, ГГТП, щелочная фосфатаза, креатинкиназа, альфа-амилаза, амилаза панкреатическая, альбумин, белок общий, билирубин общий, билирубин прямой, глюкоза, креатинин, мочевины, мочевого кислоты, триглицериды, холестерин общий, калий, натрий, фосфор неорганический, кальций, железо, С-реактивный белок, антистрептолизин О, ревматоидный фактор, антитела к эндомиозию, паратиреоидный гормон, IgG к трансклутаминазе, IgA к трансклутаминазе, IgA к глиадину, витамин В₁₂, фолиевая кислота, остеокальцин, IgE) были в пределах референсных значений, соответствующих возрасту. При исследовании лабораторных показателей состояния эндокринной системы выявлены высокие значения адренокортикотропного гормона — 16,46 пмоль/л (норма 1,6–13,9 пмоль/л); концентрации кортизола, инсулина, пролактина, тиреотропного гормона, Т3, Т4, 17ОН-прогестерона и ДГЭА-сульфата были в пределах референсных значений.

При рентгенологическом исследовании пищевода обнаружены зоны сужения пищевода в верхней трети.

Молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования по Сэнгеру выявило патогенный вариант гена *FERMT1* (две делеции в компаунд-гетерозиготном состоянии — *c.778del, p.Q260Kfs*21* и *c.1088del, p.L363Wfs*39*).

По результатам психолого-педагогического консультирования установлено неустойчивое эмоциональное состояние с быстрым нарастанием уровня тревоги у исполнительного подростка с особенностями развития самосознания в ситуации госпитализации.

Рис. 10. Пациент 2. Пойкилодермия, эрозии и геморрагические корочки на стопах, дистрофические изменения ногтевых пластин
Fig. 10. Patient 2. Poikiloderma, erosions and hemorrhagic crusts on feet, dystrophic changes of nail plates



Физическое и половое развитие

При поступлении рост пациента составлял 176,5 см, масса тела — 57 кг. Величина отклонения в единицах стандартного отклонения значений z-score для роста (HAZ) и индекса массы тела (BAZ) от среднего значения для популяции (вычисления выполнены с помощью WHO AnthroPlus, версия 1.0.4) составила 2,69 и 0,01 соответственно, что указывает на высокий рост (HAZ > +2) при нормальной массе тела ребенка (BAZ от –1 до +1) [10].

Врачом-эндокринологом была определена стадия полового развития по Таннеру 3 (G3, P3). По данным ультразвукового исследования органов мошонки размеры правого яичка составили 32 × 17 мм, левого — 33 × 18 мм. Объемы правого и левого яичек, рассчитанные по формуле $V = 0,52 \times n \times c^2$, где 0,52 — постоянный коэффициент, n — длина и c — ширина яичка [11], составили 4,8 и 5,55 мл соответственно. Данные показатели являются возрастной нормой [12].

При исследовании концентрации половых гормонов в сыворотке крови были зафиксированы низкие значения тестостерона — 14,65 нмоль/л (норма 26,9–354,6 нмоль/л); концентрации лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола были в пределах референсных значений.

При рентгенологическом исследовании кистей было установлено, что костный возраст пациента составляет примерно 13,5 лет и соответствует календарному возрасту.

Пациент 2

Суммарная оценка тяжести заболевания по шкале EBDASI составила 89 из 506 баллов (общая степень активности — 21 из 276 баллов, общая степень повреждения — 68 из 230 баллов), что соответствует умеренной степени тяжести заболевания.

По результатам лабораторных исследований сыворотки крови были зафиксированы повышение концентрации глюкозы крови до 5,69 ммоль/л (норма 3,3–5,5 ммоль/л),

b-CrossLaps — 1,51 нг/мл, P1NP — 419 нг/мл, снижение концентрации 25(OH)D — 13,11 нг/мл. Значения остальных показателей крови (перечислены выше при описании пациента 1), в том числе показателей состояния эндокринной системы, были в пределах референсных значений, соответствующих возрасту.

При рентгенологическом исследовании пищевода установлены зоны сужения пищевода в верхней трети.

Молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования по Сэнгеру выявило патогенный вариант гена *FERMT1* (идентичные таковым у пациента 1 две делеции в компаунд-гетерозиготном состоянии — *c.778del, p.Q260Kfs*21* и *c.1088del, p.L363Wfs*39*).

По результатам психолого-педагогического консультирования установлены относительно благоприятное эмоциональное состояние подростка с особенностями развития самосознания в ситуации госпитализации, трудности эмоционально-волевой регуляции, риск нарушения правил и норм поведения.

Физическое и половое развитие

При поступлении рост пациента составлял 142,5 см, масса тела — 33,5 кг; HAZ — -1,59, BAZ — -0,82, что соответствует референсным значениям роста (HAZ от -2 до +1) и массы тела ребенка (BAZ от -1 до +1) [10].

При осмотре пациента врачом-эндокринологом была установлена стадия полового развития по Таннеру 2 (G2, P2). По данным ультразвукового исследования органов мошонки размеры правого яичка составили 17 × 8 мм, левого — 16 × 8 мм, объемы — 0,56 и 0,53 мл соответственно, что соответствует допустимым значениям [12].

При исследовании половых гормонов в сыворотке крови была зафиксирована низкая концентрация тестостерона — <0,087 нмоль/л; концентрации лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола находились в пределах референсных значений.

При рентгенологическом исследовании кистей костный возраст пациента составлял примерно 12,9 года и соответствовал, таким образом, календарному.

Клинический диагноз

Обоим пациентам был установлен диагноз: «Буллезный эпидермолиз Киндлер. Дефицит витамина D».

Динамика и исходы

Обоим пациентам было проведено физиотерапевтическое лечение поляризованным светом на раны с противовоспалительной и репаративной целью в количестве 5 процедур. Оба пациента были переведены на диету № 5 с добавлением в рацион изокалорийных высокобелковых продуктов для нутритивной поддержки до 200 мл/сут, назначен холекальциферол (витамин D₃) по 3000 МЕ в течение 1 мес с контрольным определением концентрации 25(OH)D. После проведенного обследования и лечения в конце периода плановой госпитализации по профилю «дерматовенерология» оба пациента были переведены в хирургическое отделение с неотложной и плановой помощью, где в плановом порядке им была проведена эндоскопически- и рентген-ассистированная баллонная дилатация пищевода.

По результатам психолого-педагогического консультирования обоим пациентам даны рекомендации по изменению образа жизни (организованный досуг, ранняя профориентация и включение в трудовую деятельность с учетом физических и психологических возможностей), необходимости психологического сопровождения в период стационарного лечения и психолого-педагогического сопровождения по месту обучения. Родители пациентов были проконсультированы по вопросам реализации индивидуальных потребностей ребенка, формирования ответственного отношения к здоровью и самостоятельного выполнения врачебных рекомендаций.

На момент выписки у обоих пациентов отмечена положительная динамика в виде заживления эрозий и отсутствия появления новых высыпаний, оба пациента отметили отсутствие болезненности и прекращение поперхивания при приеме пищи.

Прогноз

У обоих пациентов прогноз благоприятный, рекомендовано динамическое наблюдение у врача-дерматовенеролога и педиатра с целью профилактики и своевременной диагностики возможных внекожных осложнений основного заболевания.

Временная шкала

Хронология развития и ключевые события болезни обоих пациентов представлены на рис. 11 и 12.

Рис. 11. Пациент 1: хронология развития болезни и ключевые события

Fig. 11. Patient 1: timeline of disease development and key events

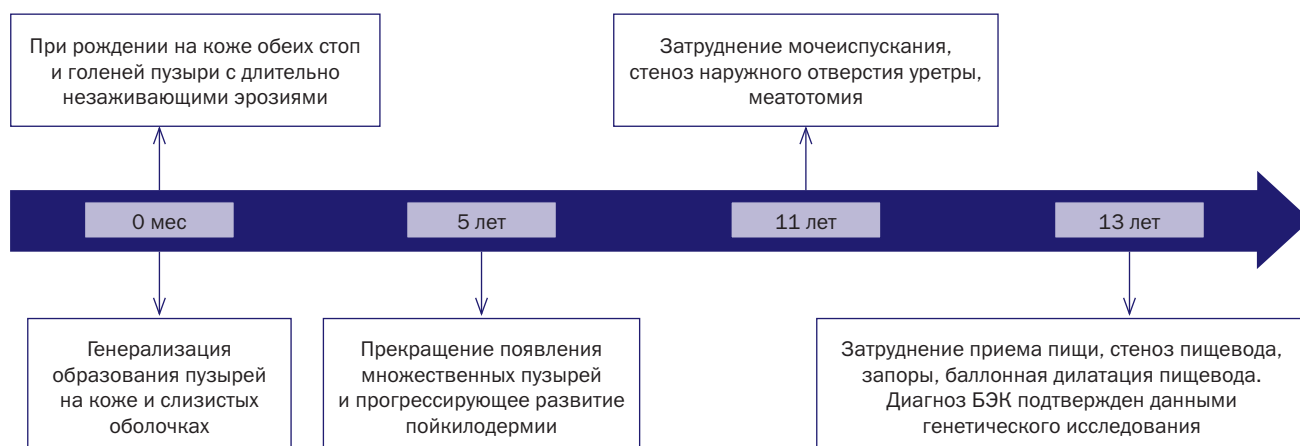
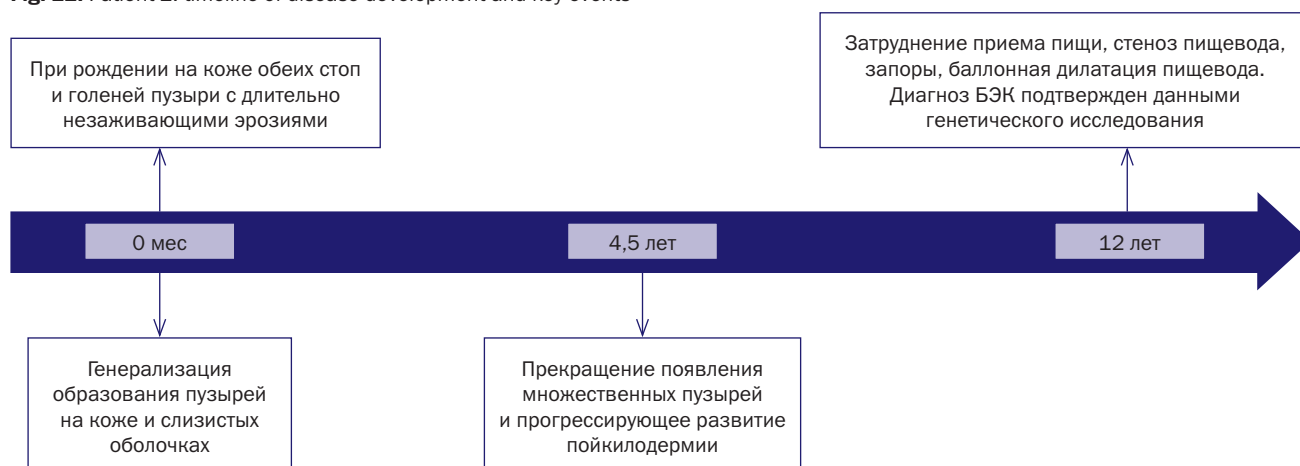


Рис. 12. Пациент 2: хронология развития болезни и ключевые события
Fig. 12. Patient 2: timeline of disease development and key events



ОБСУЖДЕНИЕ

У описанных нами пациентов наличие БЭК не вызывает сомнений, так как диагноз был подтвержден результатами молекулярно-генетического исследования методом секвенирования по Сэнгеру (выявлен патогенный вариант гена *FERMT1*).

Нами было изучено состояние физического и полового развития пациентов и их соответствие календарному возрасту в связи с тем, что у детей, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями, часто отмечается задержка роста и полового развития многофакторного генеза [7]. Задержка полового развития определяется как отсутствие вторичных половых признаков у детей, достигших верхнего возрастного периода начала полового созревания, что соответствует возрасту примерно 14 лет для мальчиков [13]. По данным клинических наблюдений А. Martinez и С. Brain, у пациентов с тяжелыми типами ВБЭ имеется гипогонадотропный гипогонадизм со сниженными показателями лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, возможными этиологическими факторами которых являются недостаточность питания и хроническое воспаление, индуцирующее избыточное образование провоспалительных цитокинов (интерлейкинов IL-1, IL-6, фактора некроза опухоли альфа) с последующими нарушениями регуляции оси «гормон роста — инсулиноподобный фактор роста 1» (соматотропная ось) с частичной резистентностью рецепторов в тканях-мишенях к гормону роста и модификацией гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси с развитием гипогонадотропного гипогонадизма посредством механизма обратной связи [14].

Физическое и половое развитие обоих пациентов соответствовало возрастной норме. Вместе с тем считаем необходимым динамическое наблюдение с контролем уровня половых гормонов ввиду обнаружения низкой концентрации тестостерона, высокой — адренокортикотропного гормона (только у пациента 1) и допубертатных размеров и объемов яичек (только у пациента 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

БЭК является редким типом ВБЭ, для которого с момента рождения ребенка характерны образование акральных пузырей, прекращение образования множественных пузырей к возрасту 4–5 лет с преобладанием в клинической картине прогрессирующей пойкилодермии, атрофии кожи, выраженной светочувствительности

с высоким риском образования плоскоклеточной карциномы кожи и поражением ногтей. Наиболее серьезными внекожными осложнениями являются образование стриктур мочевого и желудочно-кишечного трактов, формирование вторичной адентии. Диагноз БЭК устанавливается на основании данных анамнеза, клинических проявлений заболевания и подтверждающих исследований (иммунофлуоресцентный метод, трансмиссионно-электронная микроскопия, молекулярно-генетическое исследование). Этиопатогенетических методов лечения БЭК в настоящее время не существует, и лечение носит преимущественно превентивный и симптоматический характер. Пациенты с БЭК ввиду наличия мультисистемного хронического патологического процесса отличаются высоким риском задержки физического и полового развития, в связи с чем им может быть рекомендовано динамическое наблюдение у специалистов.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителей обоих пациентов получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая, включая изображения пациентов, в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 12.10.2021).

INFORMED CONSENT

Patients' parents have signed informed voluntary consent on the publication of clinical case description including patient's images in medical journal, electronic version included (signed on 12.10.2021).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Nikolay N. Murashkin — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis, Abbvi, Pfizer, Amryt Pharma plc. Receiving fees for scientific counseling from companies Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leofarma, Pfizer, AbbVie, Zeldis Pharma.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

М.А. Леонова

<https://orcid.org/0000-0001-5739-0941>

Н.Н. Мурашкин

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

А.С. Дворников

<https://orcid.org/0000-0002-0429-3117>

И.Ю. Пронина

<https://orcid.org/0000-0003-3306-6869>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Has C, Bauer JW, Bodemer C, et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol*. 2020;183(4):614–627. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.18921>
- Кубанов А.А., Альбанова В.И., Карамова А.Э. и др. Распространенность врожденного буллезного эпидермолиза у населения Российской Федерации // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2015. — Т. 91. — № 3. — С. 21–30. [Kubanov AA, Albanova VI, Karamova AE. Prevalence of hereditary epidermolysis bullosa in the Russian Federation. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2015;91(3):21–30. (In Russ).]
- Буллезный эпидермолиз: руководство для врачей / под ред. Н.Н. Мурашкина, Л.С. Намазовой-Барановой. — М.: ПедиатрЪ; 2019. — 444 с. [Bulleznyy epidermoliz: Guide for doctors. Murashkin NN, Namazova-Baranova LS, eds. Moscow: Pediatr; 2019. 444 p. (In Russ).]
- Bardhan A, Bruckner-Tuderman L, Chapple ILC, et al. Epidermolysis bullosa. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):78. doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0210-0>
- Lai-Cheong JE, McGrath JA. Kindler syndrome. *Dermatol Clin*. 2010;28(1):119–124. doi: <https://doi.org/10.1016/j.det.2009.10.013>
- Maier K, He Y, Esser PR, et al. Single amino acid deletion in kindlin-1 results in partial degradation which can be rescued by chaperone treatment. *J Invest Dermatol*. 2016;136(5):920–929. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2015.12.039>
- Simon D. Puberty in chronically diseased patients. *Horm Res*. 2002;57(Suppl 2):53–56. doi: <https://doi.org/10.1159/000058102>
- Loh CC, Kim J, Su JC, et al. Development, reliability, and validity of a novel Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index (EBDASI). *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(1):89–97.e1–13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.09.041>
- Jain SV, Harris AG, Su JC, et al. The Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index (EBDASI): grading disease severity and assessing responsiveness to clinical change in epidermolysis bullosa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(4):692–698. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.13953>
- de Onis M, Onyango AW, Borghi E, et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007;85(9):660–667. doi: <https://doi.org/10.2471/blt.07.043497>
- Sotos JF, Tokar NJ. Appraisal of testicular volumes: volumes matching ultrasound values referenced to stages of genital development. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2017;2017:7. doi: <https://doi.org/10.1186/s13633-017-0053-y>
- Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970;45(239):13–23. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.45.239.13>
- Wolf RM, Long D. Pubertal Development. *Pediatr Rev*. 2016;37(7):292–300. doi: <https://doi.org/10.1542/pir.2015-0065>
- Martinez AE, Allgrove J, Brain C. Growth and pubertal delay in patients with epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin*. 2010;28(2):357–359. xii. doi: <https://doi.org/10.1016/j.det.2010.01.007>

НАЦИОНАЛЬНАЯ ПРОГРАММА «НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ», 2-Е ИЗДАНИЕ

М.: ПедиатрЪ, 2021. — 116 с.

В Национальной программе представлены последние данные литературы о значении витамина D в организме и обновление рекомендаций по диагностике, профилактике и коррекции недостаточности витамина D у детей разного возраста и разного состояния здоровья. Издание представляет собой вторую редакцию Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции», увидевшей свет в 2018 году.

Издание предназначено для специалистов медицинского профиля (врачей-педиатров, нутрициологов, детских эндокринологов, ортопедов, детских нефрологов, фтизиатров и врачей других специальностей), а также студентов старших курсов медицинских вузов.

