

Р.В. Епишев¹, Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}, О.С. Орлова^{1, 4}¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация³ Центральная государственная медицинская академия, Москва, Российская Федерация⁴ Благотворительный фонд «БЭЛА. Дети-бабочки», Москва, Российская Федерация

Дилатационная кардиомиопатия у детей с дистрофическим врожденным буллезным эпидермолизом: ретроспективное одномоментное (регистровое) исследование

Контактная информация:

Епишев Роман Владимирович, кандидат медицинских наук, врач-дерматовенеролог отделения дерматологии и аллергологии, научный сотрудник лаборатории патологии кожи у детей Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-09-15, e-mail: drepishev@gmail.com

Статья поступила: 27.05.2025, принята к печати: 16.08.2025

226

Обоснование. Одной из наиболее тяжелых форм врожденного буллезного эпидермолиза (ВБЭ) является его дистрофическая форма (ДБЭ) — заболевание, обусловленное мутациями в гене COL7A1, приводящее к хрупкости кожи и образованию пузырей, характеризующееся чаще тяжелым течением кожного процесса и системными проявлениями. Одним из серьезных системных осложнений у пациентов с ДБЭ является дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) или вторичные изменения миокарда, усугубляющие клиническое течение ДБЭ и существенно влияющие на заболеваемость и смертность. Однако данные о корреляции тяжести ДБЭ с антропометрическими, остеоденситометрическими и лабораторными показателями, а также с данными эхокардиографии (ЭхоКГ) среди детского населения с ВБЭ в Российской Федерации отсутствуют. **Цель исследования** — изучить клинико-лабораторный профиль пациентов с ДБЭ и ДКМП, а также выявить возможные маркеры, ассоциированные с высокой степенью тяжести заболевания и риском летального исхода у детей с ДБЭ в Российской Федерации. **Методы.** Оценивались тяжесть течения ВБЭ по Бирмингемскому индексу тяжести BEBS (от 15,0 до 64,0); антропометрические показатели (WAZ, HAZ, BAZ) и состояние минеральной плотности костной ткани (BMD, Z-score); лабораторные показатели (гемоглобин, ферритин, альбумин, железо, витамин D и др.); параметры ЭхоКГ (фракция выброса — ФВ, размеры камер, регургитации); наличие сопутствующих заболеваний и летальный исход. **Результаты.** По состоянию на 2025 г. в Российской Федерации, в соответствии с данными «Регистра генетических и других редких заболеваний» благотворительного фонда «Дети-бабочки», зарегистрирован 491 ребенок с ВБЭ. Из них имеются данные о 7 пациентах (4 девочки и 3 мальчика) с ДБЭ тяжелого течения и сопутствующей ДКМП. Возраст пациентов варьировал от 4 до 17 лет (средний $13,4 \pm 5,1$ года). Среди обследованных пациентов более высокие значения BEBS (> 50) ассоциировались с глубоким дефицитом массы тела (BAZ < -5), низкой минеральной плотностью костей (Z-score до $-5,3$), выраженной анемией ($Hb < 90$ г/л) и тяжелыми изменениями миокарда (снижение ФВ, дилатация камер, множественные регургитации). Из 7 больных 3 (все девочки) умерли; у них регистрировались максимальные показатели BEBS (≥ 46), тяжелая нутритивная недостаточность и наиболее выраженные изменения по данным ЭхоКГ. **Заключение.** Тяжесть ДБЭ (по BEBS) находится в отрицательной корреляции с антропометрическими и остеоденситометрическими показателями (WAZ, BAZ, Z-score) и напрямую связана с риском тяжелой кардиомиопатии и летального исхода. Всем пациентам, страдающим ВБЭ, с подозрением на ДКМП необходима комплексная терапия, включающая нутритивную поддержку, коррекцию анемии, восполнение витамина D и регулярный кардиомониторинг.

Ключевые слова: врожденный буллезный эпидермолиз, кардиомиопатия, нутритивная недостаточность, дети

Для цитирования: Епишев Р.В., Мурашкин Н.Н., Орлова О.С. Дилатационная кардиомиопатия у детей с дистрофическим врожденным буллезным эпидермолизом: ретроспективное одномоментное (регистровое) исследование. Вопросы современной педиатрии. 2025;24(4):226–234. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i4.2943>

ОБОСНОВАНИЕ

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) — это группа наследственных заболеваний кожи, характеризующихся механической уязвимостью кожи и слизистых оболочек и образованием пузырей в ответ на незначительные внешние воздействия [1]. Эти состояния обусловлены мутациями в различных генах, кодирующих

белки, участвующие в структурной и функциональной целостности дермо-эпидермального соединения [2]. Врожденный буллезный эпидермолиз представлен 4 основными формами: простой (ПБЭ), пограничной (ПгрБЭ), дистрофической (ДБЭ) и синдромом Киндлер [1].

По сведениям из различных источников, частота встречаемости ВБЭ — 1 случай на 50–100 тыс. ново-

рожденных. Такие расхождения в численных показателях могут быть обусловлены множеством факторов, влияющих на выявляемость заболевания. В частности, значимую роль играют демографические особенности (например, площадь страны, плотность населения, количество и доступность специализированных медицинских центров) и особенности организации здравоохранения — наличие страхового покрытия, уровень развития диагностических технологий, информированность медицинских работников. Помимо этого, статистические различия между популяциями могут быть связаны с генетическими и социокультурными характеристиками, такими как эффект основателя, распространенность родственных браков, а также традиционные и религиозные установки [3]. Несмотря на редкость данного заболевания, его эпидемиологические показатели в Российской Федерации изучены достаточно подробно. Так, по актуальным данным, распространенность ВБЭ среди детского населения в возрасте от 0 до 17 лет включительно составляет 15,48 случая на 1 млн детей [4].

Следует подчеркнуть, что клиническая картина и степень выраженности симптомов ВБЭ зависят от типа мутаций, их сочетаний, а также уровня экспрессии соответствующих белков-мишеней. В настоящее время выявлено более 20 генов, мутации в которых могут наследоваться как по аутосомно-доминантному, так и по аутосомно-рецессивному типу, приводя к формированию различных форм заболевания. При этом мутации в разных генах способны обуславливать сходные клинические фенотипы, что во многом затрудняет понимание патогенетических механизмов. Помимо выявленной ассоциации отдельных

генов с определенными фенотипами, исследования указывают на существование различных вариантов одного и того же гена, сопровождающихся специфическими корреляциями «генотип – фенотип» [5].

Наиболее тяжелая форма заболевания — ДБЭ, связанная с мутациями в гене *COL7A1*, которые приводят к недостаточному или полному отсутствию синтеза коллагена VII. Проявления ВБЭ отличаются выраженной клинической неоднородностью и варьируют как между разными формами, так и среди пациентов с одним подтипом заболевания. Симптоматика может быть практически незаметной либо, напротив, сопровождаться тяжелыми нарушениями со стороны кожи и внутренних органов. Основу патологических изменений составляет дефект в зоне соединения эпидермиса и дермы, что затрагивает как базальную мембрану и клетки эпидермиса, так и компоненты соединительной ткани, расположенные ниже [6, 7]. Клиническая картина ДБЭ включает не только выраженные кожные проявления, но и системные нарушения. Заболевание может осложняться поражением различных органов и систем. Наиболее часто вовлекаются желудочно-кишечный тракт, костно-мышечный аппарат, орган зрения, мочеполовая и сердечно-сосудистая системы [8, 9].

Особую клиническую значимость представляет дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) — тяжелое осложнение, развивающееся у части пациентов с ВБЭ. ДКМП может возникать как первичный признак при ПБЭ вследствие мутаций *PLEC*, *JUP*, *DSP1* и *KLHL242* [10] или как вторичное осложнение ДБЭ (аутосомно-рецессивного типа наследования) и ПгрБЭ тяжелого течения [11, 12].

Roman V. Epishev¹, Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}, Olga S. Orlova^{1, 4}

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

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

⁴ Charitable foundation "BELA. Butterfly Children", Moscow, Russian Federation

Dilated Cardiomyopathy in Pediatric Patients with Dystrophic Epidermolysis Bullosa: Retrospective, Cross-Sectional (Registry) Study

Background. One of the most severe forms of epidermolysis bullosa (EB) is its dystrophic form (DEB). This disease is caused by mutations in the *COL7A1* gene, leading to skin fragility and blistering, it is characterized typically by severe course of skin lesions and systemic manifestations. One of the challenging systemic complications in patients with DEB is dilated cardiomyopathy (DCM) aggravating DEB clinical course and significantly affecting morbidity and mortality. However, there is no data on any correlation between DEB severity and anthropometric, osteodensimetry, and laboratory results, as well as with echocardiography (EchoCG) parameters among children with EB in Russian Federation. **Objective.** The aim of the study is to analyze the clinical and laboratory profile of patients with DEB and DCM, as well as to identify possible markers associated with high disease severity and risk of mortality in children with DEB in Russian Federation. **Methods.** The severity of EB course via Birmingham Epidermolysis Bullosa Severity score (BEBS) (from 15.0 to 64.0); anthropometric measures (WAZ, HAZ, BAZ) and bone mineral density status (BMD, Z-score); laboratory parameters (hemoglobin, ferritin, albumin, iron, vitamin D, etc.); EchoCG parameters (ejection fraction (EF), cardiac chambers dimensions, regurgitation); presence of comorbidities and lethal outcomes were evaluated. **Results.** 491 children with EB were registered in Russian Federation according to the data from the "Register of genetic and other rare diseases" of charitable foundation "BELA. Butterfly Children" as at 2025. There is data on 7 patients (4 girls and 3 boys) with severe DEB and comorbid DCM. Patients' age was from 4 to 17 years (mean age 13.4 ± 5.1 years). Higher BEBS values (> 50) were associated with severe weight deficit ($BAZ < -5$), low bone mineral density (Z-score up to -5.3), severe anemia ($Hb < 90$ g/L), and severe myocardial changes (reduced EF, dilated chambers, multiple regurgitations). 3 girls out of these 7 patients died. They had maximum BEBS score (≥ 46), severe malnutrition, and the most significant changes according to EchoCG. **Conclusion.** DEB severity (according to BEBS) has negative correlation with anthropometric and osteodensimetry parameters (WAZ, BAZ, Z-score) and is directly related to the risk of severe cardiomyopathy and death. All patients suffering from EB with suspected DCM require complex management, including nutritional support, anemia correction, vitamin D replacement, and regular cardiac monitoring.

Keywords: epidermolysis bullosa, cardiomyopathy, malnutrition, children

For citation: Epishev Roman V., Murashkin Nikolay N., Orlova Olga S. Dilated Cardiomyopathy in Pediatric Patients with Dystrophic Epidermolysis Bullosa: Retrospective, Cross-Sectional (Registry) Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2025;24(4):226–234. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i4.2943>

Кардиомиопатии у детей представляют собой группу редких тяжелых заболеваний сердечной мышцы, которые сопряжены с высоким риском инвалидизации и наступления смерти [13]. Потенциальными факторами риска развития ДКМП являются нутритивная недостаточность, низкий уровень карнитина, дефицит селена, анемия и длительный прием железосодержащих препаратов, а также хроническая инфекция и системные осложнения, например почечная недостаточность [14]. Стоит отметить, что причинная связь кардиомиопатии с дефицитом селена до сих пор является спорным вопросом, о чем свидетельствуют многие зарубежные статьи [15–17].

Согласно японским исследованиям, которые были проведены на мышах, хроническое повреждение кожи при ВБЭ может приводить к аберрантной секреции цитокинов и, в свою очередь, вызывать ремоделирование сосудов [18]. Так, чрезмерная экспрессия интерлейкина (IL) 1 способна распространяться в большой круг кровообращения и поражать отдаленные органы, что описано в некоторых случаях острого воспаления, обычно вызванного инфекциями (например, цитокиновый шторм при тяжелом остром респираторном дистресс-синдроме, связанном с инфекцией вируса гриппа) [19], а также в случаях хронического воспаления, связанного с онкологическим процессом, приводящего к кахексии [20]. При ВБЭ из-за хронического воспаления уровни IL-1 α и IL-1 β в сыворотке повышаются в несколько раз даже при легких формах [21], что потенциально может являться причиной возникновения сосудистых нарушений, в том числе и ДКМП [22].

Клинические проявления кардиомиопатии у пациентов с ВБЭ могут включать усталость, одышку и усиленное сердцебиение, что часто связано с кожным патологическим процессом и затрудняет своевременную дифференциальную диагностику. У данной группы пациентов наблюдаются различные типы кардиомиопатий, включая ДКМП, гипертрофическую и рестриктивную [12].

Кардиомиопатия характеризуется прогрессированием хронической сердечной недостаточности (ХСН). У детей с ХСН показатели нутритивного статуса, как правило, ниже по сравнению с детьми без признаков гемодинамических нарушений [23]. На фоне ХСН снижение аппетита вплоть до анорексии, а также выраженная утомляемость и общая слабость могут приводить к недополучению необходимого возрастного объема питания [24–26].

Однако признаки дефицита питания выявляются и у пациентов с относительно легкими клиническими проявлениями и, казалось бы, достаточным пищевым обеспечением [23].

Это позволяет предположить, что при кардиомиопатии, сопровождающейся развитием ХСН, риск формирования нутритивной недостаточности у детей увеличивается за счет комплекса факторов: повышенного энергетического расхода, возможной потери нутриентов и/или снижения поступления питательных веществ. При этом признаки нутритивного дефицита могут возникать даже при удовлетворительном общем состоянии.

Повышенные энергозатраты в покое при ХСН обусловлены необходимостью поддержания работы миокарда, дыхательной мускулатуры, базового метаболизма и терморегуляции [27]. Задержка физического развития у таких детей часто связана с хроническими гемодинамическими нарушениями, вызывающими рост метаболических потребностей, снижение аппетита и мальабсорбцию. Длительный дефицит нутриентов может нарушать функции большинства органов и систем [26, 27].

Несмотря на наличие единичных описаний подобных случаев в мировой литературе, систематических данных о взаимосвязи между тяжестью ДБЭ и развитием кардиомиопатии, особенно в детской популяции Российской Федерации, не представлено. Наличие анемии, дефицита нутриентов, нарушения минерального обмена может способствовать ухудшению состояния миокарда. Эти аспекты до настоящего времени не рассматривались комплексно. Таким образом, настоящее исследование было направлено на поиск возможных корреляций между выраженностью кожного синдрома и соматическими параметрами, включая сердечную функцию, что может способствовать выявлению предикторов кардиальных осложнений у пациентов с ДБЭ.

Цель исследования

Изучить клинико-лабораторный профиль пациентов с ДБЭ и ДКМП, а также выявить возможные маркеры, ассоциированные с высокой степенью тяжести заболевания и риском летального исхода у детей с ДБЭ в Российской Федерации.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное одномоментное исследование с использованием данных «Регистра генетических и других редких заболеваний» (далее — Регистр) благотворительного фонда «БЭЛА. Дети-бабочки» (<https://deti-bela.ru>).

Настоящее исследование является частью научной работы по оценке клинико-эпидемиологических характеристик ВБЭ у детей в Российской Федерации [4].

Условия проведения исследования

В 2019 г. благотворительный фонд «Дети-бабочки», специализирующийся на комплексной помощи детям с генодерматозами, при поддержке Фонда президентских грантов инициировал разработку Регистра. Одной из ключевых задач проекта являлась систематизация данных о пациентах, находящихся под опекой фонда.

Основную категорию подопечных составляют лица с врожденным буллезным эпидермолизом, однако Регистр также включает информацию о пациентах с другими редкими дерматологическими патологиями. Регистр представляет собой медицинскую информационную систему, основанную на web-технологиях и предназначенную для сбора и анализа стандартизированных данных о пациентах с генетическими и хроническими заболеваниями, в настоящее время сфокусированную на генодерматозах.

Структура и содержание клинических данных были разработаны с учетом экспертных оценок специалистов, занимающихся ведением пациентов с ВБЭ и другими генными дерматозами. Система включает демографические показатели, широкий спектр клинических параметров, характеризующих основные проявления заболевания, что позволяет дифференцировать типы и подтипы БЭ, оценивать тяжесть течения, возможные осложнения, а также учитывать результаты молекулярно-генетических исследований.

Обработка персональных данных пациентов осуществляется в соответствии с требованиями Федерального закона № 152-ФЗ «О персональных данных».

В целях исследования использованы данные Регистра.

В исследование были включены дети со всеми формами ВБЭ из всех регионов Российской Федерации, у которых была установлена любая форма кардиомиопатии. От всех участников, в том числе и их родителей, было

получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

В качестве материала для описания были проанализированы данные анамнеза, физикального обследования, инструментальных методов диагностики (электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ)), лабораторных исследований всех пациентов с ВБЭ, проходивших лечение в отделении дерматологии и аллергологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с сентября 2014 по январь 2024 г. В исследовании использованы данные аналитики «ПО. Регистр» по состоянию на 1 января 2024 г.

Диагноз ДБЭ у всех включенных пациентов был подтвержден ранее методом молекулярно-генетической диагностики с идентификацией патологических вариантов в гене *COL7A1*. Диагноз ДКМП устанавливался кардиологами и функциональными диагностами ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России на основании комплексной клиничко-инструментальной оценки, включающей данные ЭхоКГ (конечный диастолический размер (КДР), фракция выброса (ФВ), регургитации), ЭКГ, физического осмотра и анамнеза.

В рамках настоящего исследования все данные были верифицированы на базе отделения дерматологии и аллергологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с повторной проверкой клинической документации, протоколов обследований и заключений, внесенных в Регистр. Для обеспечения качества выборки анализу подвергались только случаи с полной клиничко-инструментальной характеристикой.

Критерии соответствия

Критерии включения

В исследование включали детей в возрасте от 0 до 18 лет с ВБЭ (любая форма), сочетанным с кардиомиопатией, рожденных и проживающих на территории Российской Федерации и имеющих соответствующее гражданство.

Критерии невключения

Не запланированы.

Критерии исключения

Не запланированы.

Целевые показатели исследования

1. Тяжесть БЭ: бирмингемский индекс тяжести ВБЭ (BEBS) [28].
2. Антропометрия: WAZ, HAZ, BAZ.
3. Остеоденситометрические данные: BMD (г/см²) и Z-score (норма ± 2).
4. Лабораторные параметры: гемоглобин (48–147 г/л), общий белок (до 92 г/л), альбумин (23–45,3 г/л), ферритин (4,31–129,5 мкг/л), железо (1,6–20,9 мкмоль/л), витамин D (7–31,9 нг/мл) и др.
5. ЭхоКГ: ФВ, КДР левого желудочка (ЛЖ), регургитации клапанов, гипертрофии, расширение предсердий и т.д.
6. Сопутствующие заболевания: анемия, иммунодефицит, аллергии, а также исход (жив/умер).

Дополнительные показатели исследования

Распределение по полу и возрасту; анализ смертности от отдельных причин.

Статистические методы

Анализ данных выполнен с использованием языка программирования Python и встроенных библиотек Pandas (для операций с числовыми таблицами), NumPy

(для математических вычислений), scipy (для выполнения статистических расчетов). Описание количественных показателей выполнено с указанием среднего арифметического значения и среднеквадратичного отклонения для переменных с нормальным распределением или с указанием медианы (25; 75%), если распределение отличалось от нормального. Нормальность распределения проверяли с помощью теста Шапиро – Уилка. При $p < 0,05$ принимали верной гипотезу об асимметричном распределении значений количественных признаков. Связь показателей изучали с использованием корреляционного анализа и расчета коэффициентов корреляции r по Пирсону.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным независимым этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (протокол № 1 от 01.02.2024). Информированное добровольное согласие на участие в исследовании получено от законных представителей всех детей (0–17 лет), а также от всех пациентов старше 15 лет. Все данные пациентов были анонимизированы. Исследование является частью научной работы по оценке клиничко-эпидемиологических характеристик ВБЭ у детей в Российской Федерации, в рамках которой уже были опубликованы статьи [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

На момент завершения сбора данных (январь 2024 г.) в Регистре содержалась информация о 491 ребенке с верифицированным диагнозом ВБЭ, из них 261 пациент имел ДБЭ. Из этой подгруппы ($n = 261$) были отобраны пациенты, у которых в медицинской документации имелось заключение кардиолога о наличии ДКМП, подтвержденное данными ЭхоКГ (снижение ФВ, дилатация камер, клапанные регургитации). Таких пациентов оказалось 7 (2,7%). Все они проходили обследование и лечение в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в период с сентября 2014 по январь 2024 г. Таким образом, выборка исследования была сформирована путем поэтапного фильтрационного отбора по клиничко-генетическому (ДБЭ) и кардиологическому (ДКМП) критериям.

Было установлено, что среди включенных в исследование пациентов было 4 девочки и 3 мальчика, средний возраст — $12,7 \pm 5,5$ лет. На момент съема данных Регистра 3 пациента скончались (средний возраст $7,6 \pm 4,7$ года в сравнении с $16,5 \pm 1,0$ год у выживших). Характеристика пациентов с кардиомиопатией представлена в табл. 1.

Из таблицы видно, что среднее значение уровня гемоглобина у детей с ДБЭ составило $\sim 90,7$ г/л ($\min 48$; $\max 147$), причем при значениях уровня гемоглобина < 90 г/л чаще регистрировали прогрессирование сердечной недостаточности и летальные исходы. Уровень сывороточного альбумина колебался от 23 до 45,3 г/л, причем низкие уровни (23–32 г/л) сочетались с высоким показателем BEBS и системной патологией. Уровень сывороточного ферритина колебался от 4,31 до 129,5 мкг/л, причем при низких значениях этого показателя (4,31–5,5) отмечена железодефицитная анемия у всех пациентов. Большинство пациентов имели дефицит витамина D (7–31,9 нг/мл), что негативно сказывалось на состоянии костной ткани и иммунитета в целом.

Корреляционный анализ выявил статистически значимые ассоциации между отдельными биохимическими и клиническими показателями пациентов (см. рисунок).

Таблица 1. Характеристика пациентов с ДБЭ и ДКМП ($n = 7$) по состоянию на 1 января 2024 г.
Table 1. Characteristics of patients with DEB and DCM ($n = 7$) as at January 1, 2024

Показатели	Среднее	Стандартное отклонение	Минимум	Максимум
Возраст	12,71	5,49	4,0	17,0
BEBS	48,21	16,23	15,0	64,0
Гемоглобин	90,71	30,51	48,0	147,0
Белок мочи	0,33	0,71	0,0	1,78
Общий белок	68,96	34,26	0,0	92,0
Альбумин	32,99	7,04	23,0	45,29
Холестерин	2,59	1,44	0,0	4,08
Креатинин	30,23	18,38	15,0	69,62
Железо	5,5	6,84	1,6	20,9
Ферритин	34,09	43,76	4,31	129,5
Витамин D	18,46	10,28	7,0	31,9
Z-score остеоденситометрии	-2,46	2,45	-5,3	1,5
BMD	0,44	0,30	0,0	0,839
WAZ	-2,85	2,14	-6,58	-1,23
HAZ	-2,194	1,71	-4,53	0,52
BAZ	-3,72	1,96	-6,32	-1,12
Натрий	136,15	2,98	132,0	141,0
Магний	0,75	0,12	0,58	0,87

На рисунке видно, что BEBS сильно отрицательно коррелирует с гемоглобином ($-0,63$) и железом ($-0,89$), что может свидетельствовать о том, что более тяжелые формы болезни связаны с анемией. Сильная отрицательная связь BEBS с креатинином ($-0,89$) у пациентов

с более тяжелым течением заболевания — возможным предиктором может служить снижение показателей функции почек.

Гемоглобин положительно связан с креатинином ($0,88$) и железом ($0,86$) — это ожидаемая связь, так как железо необходимо для синтеза гемоглобина, а креатинин может быть показателем общего метаболического состояния. Отрицательная корреляция с BEBS ($-0,63$) подтверждает, что тяжелые формы заболевания связаны с низким уровнем гемоглобина (вследствие анемии).

Белок мочи и ферритин сыворотки крови имеют высокую положительную корреляцию ($0,97$) — это может указывать на воспалительный процесс или повреждение почек у пациентов с высоким ферритином.

Общий белок и холестерин коррелируют положительно ($0,75$) — возможно, пациенты с лучшим питанием имеют более высокие уровни этих показателей.

Z-score остеоденситометрии положительно коррелирует с общим белком ($0,42$) и BMD ($0,81$) — это логично, так как плотность костной ткани зависит от белкового обмена.

Натрий сильно положительно коррелирует с гемоглобином ($0,94$) — это может быть связано с общей гидратацией организма.

Магний и натрий отрицательно связаны с BEBS ($-0,11$ и $-0,72$ соответственно) — это может указывать на электролитные нарушения при тяжелом течении заболевания, что играет важную роль при патологии сердечно-сосудистой системы и также может вызывать нарушения ритма.

Данные эхокардиографии

В сводную таблицу (табл. 2) включены индивидуальные показатели КДР ЛЖ и ФВ, а также сводные статистические данные (минимум, максимум, среднее и стандартное отклонение).

Таблица 2. Показатели конечного диастолического размера левого желудочка и фракции выброса у детей с ДБЭ и ДКМП

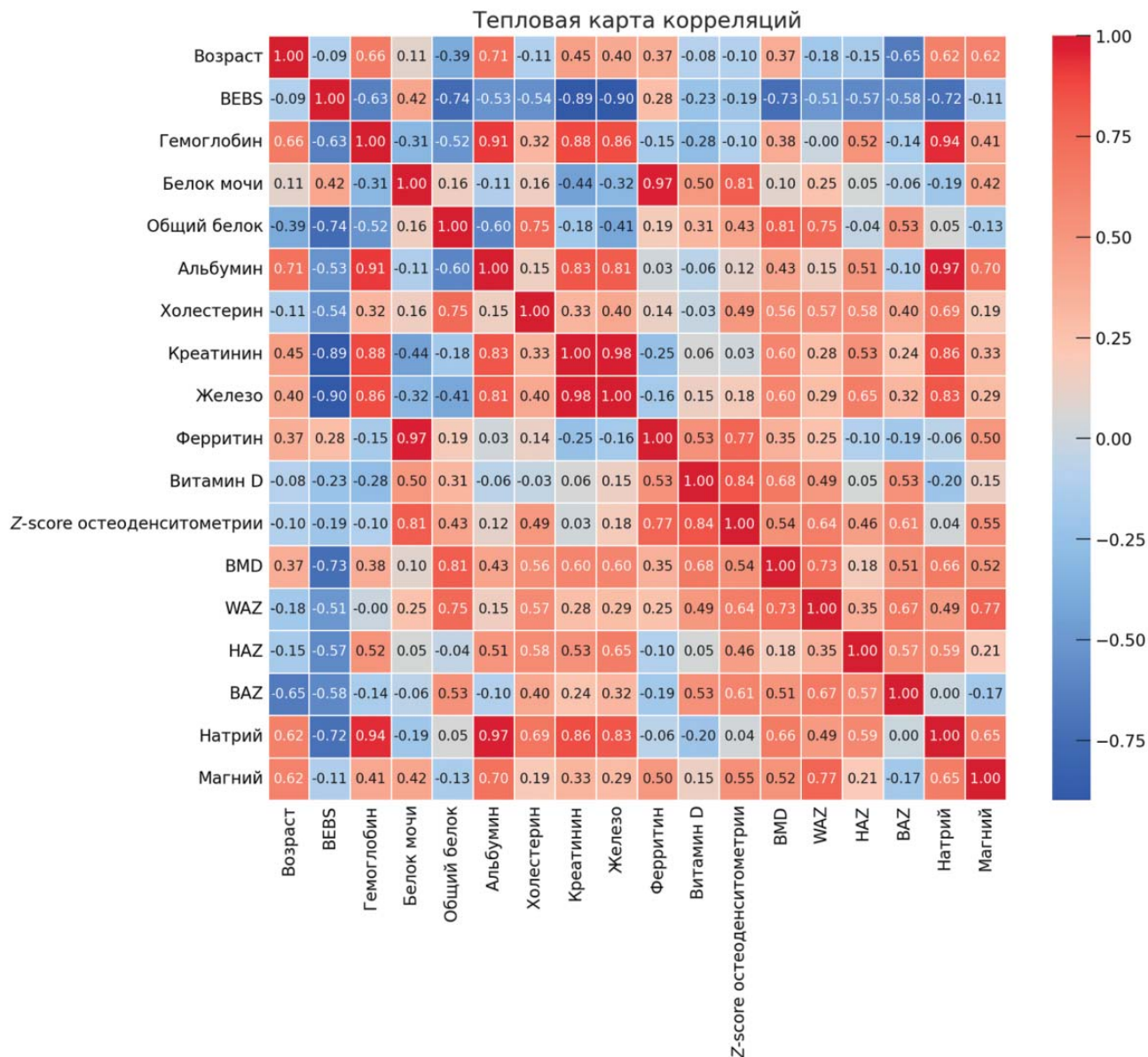
Table 2. Left ventricular end diastolic dimension and ejection fraction in children with DEB and DCM

Пациент	КДР ЛЖ, мм	ФВ ЛЖ, %
1 (С.А., 17 лет, М)	57	62
2 (М.Ю., 15 лет, М)	46	58
3 (А.А., 17 лет, М)	52	58
4 (Р.Д., 17 лет, Ж)	52	58
5 (Д.И., 4 года, Ж)*	43	32
6 (Ф.М., 6 лет, Ж)*	34	69
7 (М.Н., 13 лет, Ж)*	36	67
Min	34	32
Max	57	69
Mean $\pm$ SD	45,7 $\pm$ 8,6	57,7 $\pm$ 12,2

Примечание. КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка. Для расчета средних значений и стандартного отклонения (Mean $\pm$ SD) взяты данные всех 7 пациентов. У пациентов, отмеченных звездочкой (*), наступил летальный исход.

Note. LVEDD (КДР ЛЖ) — left ventricular end diastolic dimension; LVEF (ФВ ЛЖ) — left ventricular ejection fraction. Data from all 7 patients were used to calculate mean and standard deviation (Mean $\pm$ SD). Patients marked with an asterisk (*) have lethal outcome.

Рисунок. Корреляционная матрица между показателями BEBS и клинико-лабораторными параметрами
Figure. Correlation matrix between BEBS and clinical and laboratory parameters



Данная таблица отражает широкий разброс эхокардиографических показателей у пациентов: КДР варьирует от 34 до 57 мм (*Mean* 45,7 ± 8,6 мм), что в зависимости от возраста указывает на разную степень дилатации ЛЖ (особенно у подростков). ФВ колеблется от 32% (тяжелая дисфункция) до 69% (в пределах нормы), среднее значение — 57,7 ± 12,2%.

Таким образом, часть пациентов демонстрируют умеренное или нормальное состояние сократительной функции, тогда как у одного ребенка (пациент 5) наблюдались серьезная систолическая дисфункция (ФВ — 32%) и выраженная дилатация/регургитации, приведшие к декомпенсации и летальному исходу. В двух случаях (пациенты 6 и 7) показатели ЭхоКГ оставались практически в норме, однако летальный исход наступил вследствие тяжелых внесердечных осложнений.

По результатам исследования показателей ЭхоКГ можно сделать следующие выводы.

Варьирующая степень дилатации: средний КДР составляет 45,7 ± 8,6 мм с разбросом от 34 до 57 мм. У трех подростков КДР превышает возрастные нормы

(Z-score +2...+4), что свидетельствует о ремоделировании ЛЖ в сторону дилатации.

ФВ преимущественно в пограничном/нормальном диапазоне: у 5 из 7 пациентов — 58–69%. Лишь в одном случае (ФВ — 32%) диагностирована тяжелая систолическая дисфункция.

Тяжелая ДКМП и смертность: низкая ФВ (32%) в сочетании с выраженной клапанной регургитацией и легочной гипертензией ассоциировала с летальным исходом у 4-летнего ребенка (пример тяжелой декомпенсации).

Таким образом, у группы пациентов с ВБЭ и ДКМП отмечался широкий спектр эхокардиографических изменений — от почти нормальной структуры и функции сердца до тяжелой декомпенсации (низкая ФВ, многоклапанная регургитация, легочная гипертензия). Средние показатели (КДР — ~45,7 мм, ФВ — ~57,7%) в целом указывают на тенденцию к дилатации и некоторому снижению сократительной способности, особенно у старших подростков, однако итоговая смертность зависит не только от кардиального статуса, но и от системных осложнений (анемия, белково-энергетический дефицит, инфекции) при тяжелом течении ВБЭ.

Так, по данным Регистра была зафиксирована информация о 3 летальных исходах — пациентами оказались 3 девочки (возраста 4, 6 и 13 лет). Все они имели высокий BEBS (≥ 46) и глубокий дефицит массы тела (BAZ от $-2,28$ до $-6,32$), тяжелую степень анемии ($Hb < 90$ г/л) и выраженную кардиальную патологию (снижение ФВ, многоступенчатая регургитация). Основными факторами оказались прогрессирующая сердечная недостаточность, связанная с дилатацией камер и поражением клапанов, а также тяжелая белково-энергетическая недостаточность и вторичные инфекции.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Одной из наиболее тяжелых форм ВБЭ является ДБЭ — заболевание, обусловленное мутациями в гене COL7A1, приводящими к хрупкости кожи и образованию пузырей. Вместе с тем, следует помнить, что, помимо тяжелой клинической картины дерматологических поражений, у пациентов с ДБЭ может развиваться и ряд серьезных жизнеугрожающих осложнений, в числе которых особое место занимает кардиомиопатия, что требует проведения регулярного скрининга и мониторинга сопутствующих состояний.

По результатам ретроспективного одномоментного исследования Регистра среди детей от 0 до 17 лет, проходивших лечение в отделении дерматологии и аллергологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с 2019 по 2025 г., количество зарегистрированных случаев тяжелого ДБЭ с ДКМП составило 7, из них 4 девочки и 3 мальчика. Средний возраст — $13,4 \pm 5,1$ года. Стоит отметить, что у детей с ПгрБЭ и ПБЭ в когорте российских пациентов не было зафиксировано случаев ДКМП, несмотря на отдельные сообщения в зарубежных источниках [10].

Интерпретация результатов исследования

Результаты данного исследования демонстрируют выраженную взаимосвязь между тяжестью ДБЭ (по показателю BEBS) и системными нарушениями — нутритивным дефицитом (WAZ, HAZ, BAZ), остеопеничностью (Z-score), анемией и патологией сердца (дилатация камер, регургитация). У пациентов с максимально высокими значениями BEBS регистрировались самый низкий гемоглобин и наиболее тяжелая дисфункция миокарда, сопровождавшаяся высокой смертностью.

Показательно, что все 3 летальных случая пришлось на девочек с экстремально низкими BAZ (до $-6,32$) и тяжелой формой кардиомиопатии. Хроническое воспаление, гипопропротеинемия и дефекты питания (включая низкий уровень витамина D) создают благоприятные условия для прогрессирования сердечной недостаточности [3, 4]. Уменьшение массы тела и снижение уровня альбумина усиливают катаболизм, что может провоцировать дальнейшую декомпенсацию сердечной деятельности и формировать замкнутый круг «системного истощения» и прогрессирующего ВБЭ.

Итоговые клинико-эхокардиографические выводы

Наличие дилатации ЛЖ (а иногда и предсердий), заметной у нескольких подростков, свидетельствует о кардиальной перегрузке и тенденции к формированию ДКМП. У части пациентов при этом отмечено умеренное или пограничное снижение ФВ (58–62%), что указывает на еще компенсированное состояние.

Тяжелые формы ДКМП (низкая ФВ, мног клапанная регургитация, легочная гипертензия) напрямую связаны с высокой смертностью (пример — пациент 5).

Таким образом, анализ результатов ЭхоКГ показывает, что у пациентов с ВБЭ состояние сердечно-сосудистой системы может варьировать от практически нормального до поражения крайне тяжелой степени. При этом тяжелая ДКМП с низкой ФВ и клапанными пороками чаще приводит к летальному исходу, но и при удовлетворительных кардиографических параметрах исход может быть неблагоприятным из-за системных осложнений.

Исходы ДКМП

В группе пациентов с ДБЭ и ДКМП наблюдались следующие нарушения сердечно-сосудистой системы:

- ХСН: степени варьируют от 0 («НК 0», то есть нет клинических признаков сердечной недостаточности) до 2А (выраженные симптомы);
- нарушения ритма и проводимости: у некоторых пациентов зарегистрированы экстрасистолия (единичная), синусовая тахикардия, парциальный феномен преждевременного возбуждения (WPW-подобные изменения), нарушение внутрижелудочковой проводимости;
- высокая легочная гипертензия: у одной пациентки (4 года, летальный исход) отмечены высокая легочная гипертензия и анасарка, что значительно усугубляло течение ДКМП.

Вывод: сердечно-сосудистая система страдает в части как сократительной функции (дилатация, снижение ФВ), так и проводимости; у отдельных пациентов формируются тяжелая ХСН и легочная гипертензия, повышающие риск летального исхода.

Ограничение исследования

Настоящее исследование обладает рядом ограничений, основным из которых является малая численность выборки пациентов с ДКМП ($n = 7$), что связано с редкостью данной патологии при ВБЭ. Все включенные пациенты являлись детьми в возрасте до 18 лет, что ограничивает возможность экстраполяции полученных результатов на взрослую когорту с ДБЭ и не позволяет в полной мере судить о возрастной структуре и истинной смертности при данной форме заболевания. Еще одним ограничением является отсутствие возможности проведения полноценного статистического анализа с высокой степенью достоверности, за исключением описательных и корреляционных оценок тенденций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При ДБЭ нередко формируется ДКМП, патогенез которой обусловлен целым рядом факторов — хроническим воспалением, белково-энергетической недостаточностью, железодефицитной анемией и другими метаболическими и сосудистыми нарушениями, усиливающими негативное влияние на миокард и повышающими риск сердечной недостаточности. В рамках проведенного исследования удалось определить основные предикторы ДКМП при ДБЭ: высокий показатель тяжести заболевания BEBS, тяжелые нутритивные нарушения, а также снижение минеральной плотности костной ткани.

Пациентам с ДБЭ целесообразно регулярно проводить комплексную оценку нутритивного статуса (WAZ, HAZ, BAZ), а также белково-энергетических показателей, при необходимости корректируя выявленный дефицит специализированными смесями или, в тяжелых случаях, энтеральным и парентеральным питанием. Одновременно следует контролировать уровень гемоглобина, ферритина, витамина D и альбумина, чтобы при обнаружении отклонений своевременно назначать препараты железа,

адекватные дозы витамина D и проводить белковую коррекцию. Важнейшее место в мониторинге занимает кардиологическая оценка, включающая регулярное проведение ЭхоКГ (не реже одного раза в 6–12 мес) и, при наличии признаков нарастающей сердечной недостаточности, дополнительных методов обследования (ЭКГ, суточное мониторирование ритма, определение NT-proBNP). Данные меры требуют мультидисциплинарного взаимодействия специалистов (дерматологов, педиатров, кардиологов, диетологов, эндокринологов и других профильных экспертов), направленного на своевременное выявление кардиопатологии, профилактику прогрессирования ДКМП и улучшение качества жизни пациентов с ВБЭ.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы выражают признательность благотворительному фонду «БЭЛА. Дети-бабочки» и лично его учредителю и руководителю Алене Александровне Куратовой, а также руководителю отдела развития научных проектов фонда Виктории Сергеевне Поленовой за оказанную помощь при проведении данного исследования.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors express their gratitude to the charitable foundation “BELA. Butterfly Children” and personally to its founder and head Alena Aleksandrovna Kuratova, as well as to the head of the scientific projects development department of the foundation, Victoriya Sergeevna Polenova, for their assistance in conducting the study.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

Р.В. Епишев — определение концепции, разработка методологии, работа с данными, анализ данных, проведение исследования, визуализация, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

Н.Н. Мурашкин — руководство исследованием, администрирование проекта, определение концепции, разработка методологии, проведение исследования, пересмотр и редактирование текста рукописи.

О.С. Орлова — определение концепции, разработка методологии, работа с данными, анализ данных, проведение исследования, визуализация, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование текста рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Roman V. Epishev — study concept, methodology development, data processing, data analysis, conducting the study, visualization, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

Nikolay N. Murashkin — study management, project administration, study concept, methodology development, conducting the study, manuscript review and editing.

Olga S. Orlova — study concept, methodology development, data processing, data analysis, conducting the study, visualization, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

ORCID

Р.В. Епишев

<https://orcid.org/0000-0002-4107-4642>

О.С. Орлова

<https://orcid.org/0009-0002-6642-5776>

Н.Н. Мурашкин

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- 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>
- du Rand A, Hunt JMT, Feisst V, Sheppard HM. Epidermolysis Bullosa: A Review of the Tissue-Engineered Skin Substitutes Used to Treat Wounds. *Mol Diagn Ther*. 2022;26(6):627–643. doi: <https://doi.org/10.1007/s40291-022-00613-2>
- Baardman R, Bolling MC. The importance of accurate epidemiological data of epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol*. 2022;186(5):765–766. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.21295>
- Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Орлова О.С. и др. Эпидемиология врожденного буллезного эпидермолиза среди детского населения Российской Федерации // *Вопросы современной педиатрии*. — 2024. — Т. 23. — № 5. — С. 316–328. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2808> [Murashkin NN, Epishev RV, Orlova OS, et al. Congenital Epidermolysis Bullosa Epidemiology among Children of Russian Federation. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(5):316–328. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2808>]
- 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>
- Murat-Sušić S, Husar K, Skerlev M, et al. Inherited epidermolysis bullosa — the spectrum of complications. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2011;19(4):255–263.
- Hon KL, Chu S, Leung AKC. Epidermolysis Bullosa: Pediatric Perspectives. *Curr Pediatr Rev*. 2022;18(3):182–190. doi: <https://doi.org/10.2174/1573396317666210525161252>
- Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: Part I. Epithelial associated tissues. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(3):367–384; quiz 385–386. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.03.052>
- Schwieger-Briel A, Fuentes I, Castiglia D, et al. Epidermolysis Bullosa Simplex with KLHL24 Mutations Is Associated with Dilated Cardiomyopathy. *J Invest Dermatol*. 2019;139(1):244–249. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.07.022>
- Mariath LM, Santin JT, Schuler-Faccini L, Kiszewski AE. Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects. *An Bras Dermatol*. 2020;95(5):551–569. doi: <https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.05.001>
- Fine JD, Hall M, Weiner M, et al. The risk of cardiomyopathy in inherited epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol*. 2008;159(3):677–682. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08697.x>
- Сарыева О.П., Кулида Л.В., Проценко Е.В., Малышева М.В. Кардиомиопатии у детей — клинические, генетические и морфологические аспекты // *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. — 2020. — Т. 28. — № 1. — С. 99–110. — doi: <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ202028199-110> [Saryeva OP, Kulida LV, Protsenko EV, Malysheva MV. Cardiomyopathy in children — clinical, genetic and morphological aspects. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological*

- Herald. 2020;28(1):99–110. doi: <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ202028199-110>
13. Lara-Corrales I, Mellerio JE, Martinez AE, et al. Dilated cardiomyopathy in epidermolysis bullosa: a retrospective, multicenter study. *Pediatr Dermatol*. 2010;27(3):238–243. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2010.01127.x>
14. Fett JD, Ansari AA, Sundstrom JB, Combs GF. Peripartum cardiomyopathy: a selenium disconnection and an autoimmune connection. *Int J Cardiol*. 2002;86(2-3):311–316. doi: [https://doi.org/10.1016/s0167-5273\(02\)00359-5](https://doi.org/10.1016/s0167-5273(02)00359-5)
15. Alissa EM, Bahijri SM, Ferns GA. The controversy surrounding selenium and cardiovascular disease: a review of the evidence. *Med Sci Monit*. 2003;9(1):RA9–RA18.
16. Zhang Z, Chang C, Zhang Y, et al. The association between serum selenium concentration and prognosis in patients with heart failure in a Chinese population. *Sci Rep*. 2021;11(1):14533. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93873-7>
17. Matsushima Y, Mizutani K, Goto H, et al. Emaciation, Congestive Heart Failure, and Systemic Amyloidosis in Severe Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa: Possible Internal Complications Due to Skin-Derived Inflammatory Cytokines Derived from the Injured Skin. *Dermatopathology (Basel)*. 2020;7(2):41–47. doi: <https://doi.org/10.3390/dermatopathology7020007>
18. Peiris JS, Cheung CY, Leung CY, Nicholls JM. Innate immune responses to influenza A H5N1: friend or foe? *Trends Immunol*. 2009;30(12):574–584. doi: <https://doi.org/10.1016/j.it.2009.09.004>
19. Tsoli M, Robertson G. Cancer cachexia: malignant inflammation, tumorkines, and metabolic mayhem. *Trends Endocrinol Metab*. 2013;24(4):174–183. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2012.10.006>
20. Samavedam UK, Kalies K, Scheller J, et al. Recombinant IL-6 treatment protects mice from organ specific autoimmune disease by IL-6 classical signalling-dependent IL-1ra induction. *J Autoimmun*. 2013;40:74–85. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2012.08.002>
21. Yamanaka K, Nakanishi T, Saito H, et al. Persistent release of IL-1s from skin is associated with systemic cardio-vascular disease, emaciation and systemic amyloidosis: the potential of anti-IL-1 therapy for systemic inflammatory diseases. *PLoS One*. 2014;9(8):e104479. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104479>
22. Vichayavilas PE, Skillman HE, Krebs NF. Nutrition in Congenital Heart Disease: Challenges, Guidelines and Nutritional Support. In: *Pediatric and Congenital Cardiology, Cardiac Surgery and Intensive Care*. Da Cruz EM, Ivy D, Jaggars J, eds. Springer London; 2013. Ch. 169. pp. 3201–3212. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4471-4619-3_164
23. Cameron JW, Rosenthal A, Olson AD. Malnutrition in hospitalized children with congenital heart disease. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995;149(10):1098–1102. doi: <https://doi.org/10.1001/archpedi.1995.02170230052007>
24. Schwarz SM, Gewitz MH, See CC, et al. Enteral nutrition in infants with congenital heart disease and growth failure. *Pediatrics*. 1990;86(3):368–373.
25. Гандаева Л.А., Боровик Т.Э., Басаргина Е.Н. и др. Актуальность оценки нутритивного статуса у детей с хронической сердечной недостаточностью // *Вопросы современной педиатрии*. — 2015. — Т. 14. — № 6. — С. 699–705. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i6.1479> [Gandaeva LA, Borovik TE, Basargina YeN, et al. The Relevance of Assessment of Nutritional Status in Children with Chronic Heart Failure. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2015;14(6):699–705. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i6.1479>]
26. Халилова М.А. Оценка антропометрических показателей больных детей с врожденными пороками сердца с хронической сердечной недостаточностью // *Евразийский журнал медицинских и естественных наук*. — 2024. — Т. 4. — № 5, ч. 2. — С. 133–140. — doi: <https://doi.org/10.5281/zenodo.11408008> [Khalilova MA. Assessment of anthropometric indicators of sick children with congenital heart defects and chronic heart failure. *Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences*. 2024; 4(5 Pt 2):133–140. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.5281/zenodo.11408008>]
27. Пронина И.Ю., Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г. и др. Обеспеченность витамином D детей с врожденным буллезным эпидермолизом: одномоментное исследование // *Вопросы современной педиатрии*. — 2021. — Т. 20. — № 5. — С. 407–412. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2315> [Pronina IYu, Murashkin NN, Makarova SG, et al. Vitamin D Provision in Children with Congenital Epidermolysis Bullosa: Cross Sectional Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(5):407–412. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2315>]
28. Moss C, Wong A, Davies P. The Birmingham Epidermolysis Bullosa Severity Score: development and validation. *Br J Dermatol*. 2009;160(5):1057–1065. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09041.x>