

Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}, И.И. Яруллин¹, Р.В. Епишев¹¹ 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 Федерация

Тяжелая железодефицитная анемия у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза: три клинических случая

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, руководитель Научно-исследовательского института детской дерматологии, заведующий отделением дерматологии и аллергологии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Центральной государственной медицинской академии, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

Адрес: 119296, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: m_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 16.06.2025, принята к печати: 16.08.2025

Обоснование. Одним из самых частых осложнений дистрофического врожденного буллезного эпидермолиза (ВБЭ) является железодефицитная анемия. Терапия анемии в таких случаях затруднена в связи с множеством патологических факторов и состояний, усугубляющих течение заболевания, затрудняющих усвоение железа и способствующих формированию порочного патологического круга течения анемии. **Описание клинических случаев.** Описаны случаи анемии у детей с дистрофическим ВБЭ. Показаны диагностические алгоритмы и критерии определения терапевтической тактики. Применяли препарат железа (III) гидроксид сахарозный комплекс, проведена гемотрансфузия лейкоцелизированной эритроцитарной взвеси. На фоне терапии отмечены увеличение концентрации гемоглобина, стабилизация гемодинамики, заживление ран. Побочных эффектов при лечении не зарегистрировано. **Заключение.** У детей с ВБЭ и сопутствующей тяжелой анемией требуется комплексная терапия, включающая препарат железа и проведение гемотрансфузии. Вместе с тем, необходима оптимизация протоколов ведения таких пациентов.

Ключевые слова: врожденный буллезный эпидермолиз, дистрофический буллезный эпидермолиз, железодефицитная анемия, дети

Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Яруллин И.И., Епишев Р.В. Тяжелая железодефицитная анемия у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза: три клинических случая. Вопросы современной педиатрии. 2025;24(4):291–298. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i4.2933>

ОБОСНОВАНИЕ

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) — группа генетических заболеваний, характеризующихся появлением пузырей на коже и/или слизистых оболочках, воз-

никающих при минимальном физическом либо химическом воздействии, а иногда и спонтанно [1, 2]. ВБЭ входит в число орфанных заболеваний и отличается полиморфизмом клинических проявлений и мультисистемностью

Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}, Ilgiz I. Yarullin¹, Roman V. Epishev¹¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation³ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

Severe Iron Deficiency Anemia in Children with Dystrophic Epidermolysis Bullosa: Three Cases

Background. Iron deficiency anemia is one of the most common complications of dystrophic epidermolysis bullosa (DEB). Anemia management in such cases is complicated due to many pathological factors and conditions aggravating disease course and iron absorption leading to development of anemia vicious pathological circle. **Case description.** Cases of anemia in children with DEB have been described. Diagnostic algorithms and therapeutic criteria have been presented. Iron (III) hydroxide sucrose was administered, transfusion of leukoreduced red blood cell suspension was performed. Increase in hemoglobin concentration, hemodynamics stabilization, and wound healing were noted on therapy. No side effects were reported during treatment. **Conclusion.** Children with DEB and comorbid severe anemia require complex therapy including iron medications and transfusions. Moreover, it is crucial to update management protocols for such patients.

Keywords: epidermolysis bullosa, dystrophic epidermolysis bullosa, iron deficiency anemia, children

For citation: Murashkin Nikolay N., Yarullin Ilgiz I., Epishev Roman V. Severe Iron Deficiency Anemia in Children with Dystrophic Epidermolysis Bullosa: Three Cases. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2025;24(4):291–298. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i4.2933>

поражения с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем [3]. Патогенез ВБЭ обусловлен дефектами генов, кодирующих синтез структурных белков кожи, отвечающих за соединение клеток эпидермиса с базальной мембраной и дермой [2, 4, 5]. В свою очередь, нарушение межклеточных связей приводит к образованию пузырей на коже и слизистых оболочках даже при незначительном воздействии извне. Выявлено и описано более 1000 патогенных вариантов этих генов [4, 5].

В соответствии с локализацией дефектного гена, определяющей глубину и тяжесть патологического процесса, выделяют 4 основные клинические формы ВБЭ [1]: простой, пограничный и дистрофический буллезный эпидермолиз (ДБЭ), а также синдром Киндлер. Тяжесть ВБЭ обусловлена выраженностью поражений кожного покрова и слизистых оболочек, а также количеством и степенью осложнений. Дистрофическая форма заболевания является наиболее тяжелой по причине не только выраженных кожных проявлений, сопровождающихся болью и зудом, но и вовлечения в патологический процесс большинства органов и систем организма.

Одним из самых частых осложнений ДБЭ, трудно поддающимся коррекции, является железодефицитная анемия (ЖДА) [6]. Причина ЖДА — дефицит железа в организме, возникающий вследствие нарушения поступления, усвоения или повышенных потерь железа, в результате чего нарушается образование гемоглобина и эритроцитов [7]. Развитие ЖДА при ВБЭ обусловлено нарушением процессов жевания, глотания и всасывания (по причине аномалий строения зубов, микростомии, рубцов на слизистых оболочках, стриктур пищевода), что ограничивает поступление белков и железа с пищей. Сначала отмечается дисфагия при приеме твердой пищи, затем мягкой и жидкой — вплоть до затруднения глотания слюны [8].

Недостаток аминокислот из-за дефицита поступления с пищей белка негативно влияет на продукцию эритропоэтина [9]. Кроме того, постоянное повреждение кожи и слизистых оболочек ведет к естественной потере железа, белка и форменных элементов крови [10]. Хроническое воспаление и персистирующая инфекция ведут к нарушению транспорта и утилизации кислорода в тканях, что, в свою очередь, нарушает нормальный метаболизм железа [11]. Хроническое воспаление приводит также и к постоянному повышению продукции гепсидина, который ингибирует абсорбцию железа в кишечнике, а кроме того, высвобождение рециркулирующего железа [12]. Сочетание указанных нарушений с хронической кровопотерей, характерной для ВБЭ, приводит к выраженному дефициту железа и развитию тяжелой ЖДА [13]. Развивается тяжелая гипоксия тканей, не только проявляющаяся классическими симптомами анемии, но и приводящая к замедленной эпителизации ран, прогрессирующему истощению, задержке физического и когнитивного развития у детей [14].

В настоящее время в терапии ЖДА применяют пероральные препараты двухвалентного и трехвалентного железа, а также парентеральные препараты трехвалентного железа при лечении пациентов с легкой и среднетяжелой формами анемии [7]. При тяжелой форме анемии (снижении концентрации гемоглобина менее 70 г/л) показана гемотрансфузия эритроцитарной взвеси [15–17]. После гемотрансфузии пациентам с тяжелой ЖДА, продолжающейся кровопотерей, расстройствами всасывания и воспалительными заболеваниями кишечника показаны парентеральные препараты железа [18, 19]. Описан положительный опыт применения эритропоэтина у детей с ВБЭ с целью стимуляции эритропоэза [20].

Ниже представлено описание развития и течения ЖДА у трех пациентов с ВБЭ, в том числе на фоне коррекции анемии путем введения препаратов железа и гемотрансфузий.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический пример № 1

О пациенте

Пациентка А., возраст 11 лет 10 мес. Госпитализирована в отделение дерматологии и аллергологии НМИЦ здоровья детей (Москва) с диагнозом: «Врожденный буллезный эпидермолиз, дистрофическая форма, рецессивный тип наследования (патологический нуклеотидный вариант *chr3:48604152C>T* в гомозиготном состоянии в гене *COL7A1*)».

Из анамнеза известно, что ребенок родился в тяжелом состоянии, отмечены пузыри на верхних и нижних конечностях. После рождения ребенок находился в отделении реанимации, затем в отделении патологии новорожденных. Во время госпитализации установлен клинический диагноз: «Врожденный буллезный эпидермолиз».

Семейный анамнез отягощен: брак родственный (бабушки супругов троюродные сестры), у братьев матери пробанда были дети с ВБЭ, у отца пробанда были дети от другого брака с диагностированным ВБЭ, которые умерли после родов.

Ребенок впервые поступил в отделение дерматологии и аллергологии НМИЦ здоровья детей в возрасте 5 лет 2 мес в тяжелом состоянии с эрозивно-язвенными поражениями кожи и слизистых оболочек и тяжелой анемией (гемоглобин — 45 г/л). Проведена гемотрансфузия лейкоцедуцированной эритроцитарной взвеси согласно клиническим рекомендациям по ЖДА от 2024 г. [7] и Приказу Минздрава России от 25.11.2002 № 363 [21]. После проведения гемотрансфузии концентрация гемоглобина увеличилась до 82 г/л. Однако в дальнейшем на фоне обширного поражения кожного покрова по данным биохимического анализа крови отмечали снижение концентрации железа и белков. В связи с чем дополнительно назначен курс препарата железа (III) гидроксид сахарозный комплекс внутривенно согласно клиническим рекомендациям по ЖДА [7].

Для нутритивной поддержки пациентки проведена серия баллонных дилатаций стеноза пищевода в 6, 9 и 10 лет. Стоит отметить, что в последнее время баллонная дилатация заменила инвазивные методы лечения ввиду таких преимуществ, как малоинвазивность, простота исполнения, безопасность, эффективность и низкий риск возникновения осложнений [22]. Однако в связи с распространенностью эрозивных поражений и частыми повторяющимися стриктурами пищевода и, как следствие, недостаточностью поступления питательных веществ и железа в возрасте 11 лет была установлена гастростома.

Физикальная диагностика

При последней госпитализации состояние ребенка тяжелое за счет поражения кожи. Кожный патологический процесс имел распространенный характер и был представлен множеством эрозивных очагов с ярко-красным дном, единичными пузырями с вялой крышкой, большим скоплением милиумов, очагами рубцовой алопеции на волосистой части головы, атрофией и такими осложнениями, как отсутствие ногтевых пластин, псевдосиндактилия и контрактуры лучезапястных суставов. Кожные проявления сопровождались зудом и болезненностью. Аппетит понижен. Стул 1 раз в 2–3 сут на фоне постоянного приема осмотического слабительного вещества.

Динамика и исходы

Клинико-диагностические данные при последней госпитализации:

- масса тела — 19 кг, рост — 127 см, HAZ (height-for-age z-score — z-score роста для возраста): –3,48, BAZ (body mass index-for-age z-score — z-score индекса массы тела для возраста): –4,08;
- снижение количества эритроцитов — $3,98 \times 10^{12}/л$ (норма $4,0–5,2 \times 10^{12}/л$), концентрации железа — 2,71 мкмоль/л (норма 9,3–23,6 мкмоль/л), гемоглобина (Hb) — 61 г/л (норма 120–145 г/л), гематокрита — 23,9% (норма 35–45%), MCV — 60,2 фл (норма 77–94 фл), MCH — 15,4 пг (норма 25–33 пг), MCHC — 256 г/л (320–353 г/л), альбумина — 23,3 г/л (норма 38–54 г/л), витамина D — 11,1 нг/мл (норма 30–100 нг/мл);
- увеличение количества тромбоцитов — $530 \times 10^9/л$ (норма $150–450 \times 10^9/л$), RDW-CV — 20% (норма 12–15%), СОЭ — 70 мм/ч (норма 2–20 мм/ч), концентрации С-реактивного белка (СРБ) — 120,5 мг/л (норма < 5 мг/л), общего белка — 105 г/л (норма 60–80 г/л), IgG — 42,85 г/л (норма 6,98–15,6 г/л);
- в клиническом анализе мочи: гематурия, лейкоцитурия, бактериурия (связанные с поражением наружных половых органов);
- микробиологическое исследование (посев на флору) — кожа: *Staphylococcus aureus* — сплошной рост, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* — обильный рост; нос: *S. aureus* — обильный рост; кровь: патогенная флора не найдена;
- рентгеноскопия пищевода с контрастированием: состояние после оперативного вмешательства, небольшое увеличение диаметра престенотического расширения, рентгенологическая картина двух зон сужения пищевода;
- денситометрия поясничного отдела позвоночника: минеральная плотность костной ткани (МПКТ) ниже возрастных значений (BMD (bone mineral density) = 0,543 г/см², z-score: –3,1 (норма от –2 до 2)).

Проведена консультация диетолога, установлен диагноз: «Белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени». По жизненным показаниям назначена специализированная диета с содержанием гиперкалорийных продуктов на основе цельного белка для энтерального питания в объеме 300–400 мл/сут.

Клинический диагноз

Основной диагноз: «Врожденный буллезный эпидермолиз, дистрофическая форма, рецессивный тип наследования (выявлен нуклеотидный вариант *chr3:48604152C>T* в гомозиготном состоянии в гене *COL7A1*)».

Осложнения: Железодефицитная анемия тяжелой степени. Белково-энергетическая недостаточность тяжелой

степени. Стриктура пищевода. Вторичный остеопороз со снижением МПКТ в поясничном отделе позвоночника по z-критерию. Носитель гастростомы с 2022 г.

Медицинские вмешательства

В связи с тяжелой анемией (Hb — 61 г/л) проведена гемотрансфузия лейкоредуцированной эритроцитарной взвеси объемом 150 мл дважды через день. В результате терапии отмечена положительная динамика показателей клинического анализа крови (табл. 1).

В связи с недостаточным эффектом от гемотрансфузий (Hb — 82 г/л) было принято решение назначить препарат железа (III) гидроксид сахарозный комплекс 20 мг/мл по схеме согласно инструкции. Расчет дозы препарата проведен по общему дефициту железа, определенному по формуле:

$$\text{Общий дефицит железа (мг)} = \text{масса тела (кг)} \times (\text{Hb в норме} - \text{Hb больного (г/л)}) \times 0,24 + \text{депонированное железо (мг)},$$

где депонированное железо соответствовало 504 мг.

В связи со сниженным уровнем альбумина (снижение до 23,33 г/л) в заместительных целях был назначен препарат альбумина человеческого 20% — 100 мл внутривенно № 1.

Для лечения инфекционного процесса и профилактики присоединения вторичной инфекции проведена антибактериальная (цефтриаксон внутривенно в связи с чувствительностью *S. aureus* к цефалоспорином I–IV поколения) и противогрибковая терапия (флуконазол внутрь).

Симптоматическая терапия: антигистаминные препараты второго поколения внутрь.

Для предотвращения повторной травматизации кожи и стимулирования эпителизации эрозивно-язвенных дефектов кожи при перевязках использовали атравматические материалы и наружные средства, дополнительно — поляризованный свет на пораженные участки кожи.

В результате проведенного лечения и нутритивной поддержки на момент выписки пациентки концентрация гемоглобина составила 108 г/л.

Временная шкала

Хронология госпитализаций пациента № 1 и проведенных манипуляций представлена на рис. 1.

Клинический пример № 2

О пациенте

Пациентка А., возраст 15 лет. Ежегодно наблюдает в отделении дерматологии и аллергологии НМИЦ здоровья детей (Москва) с 10 лет 10 мес с диагнозом:

Таблица 1. Динамика показателей клинического анализа крови у ребенка с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза и железодефицитной анемией (клиническое наблюдение № 1)

Table 1. Dynamics of complete blood count parameters in a child with DEB and iron deficiency anemia (case study No. 1)

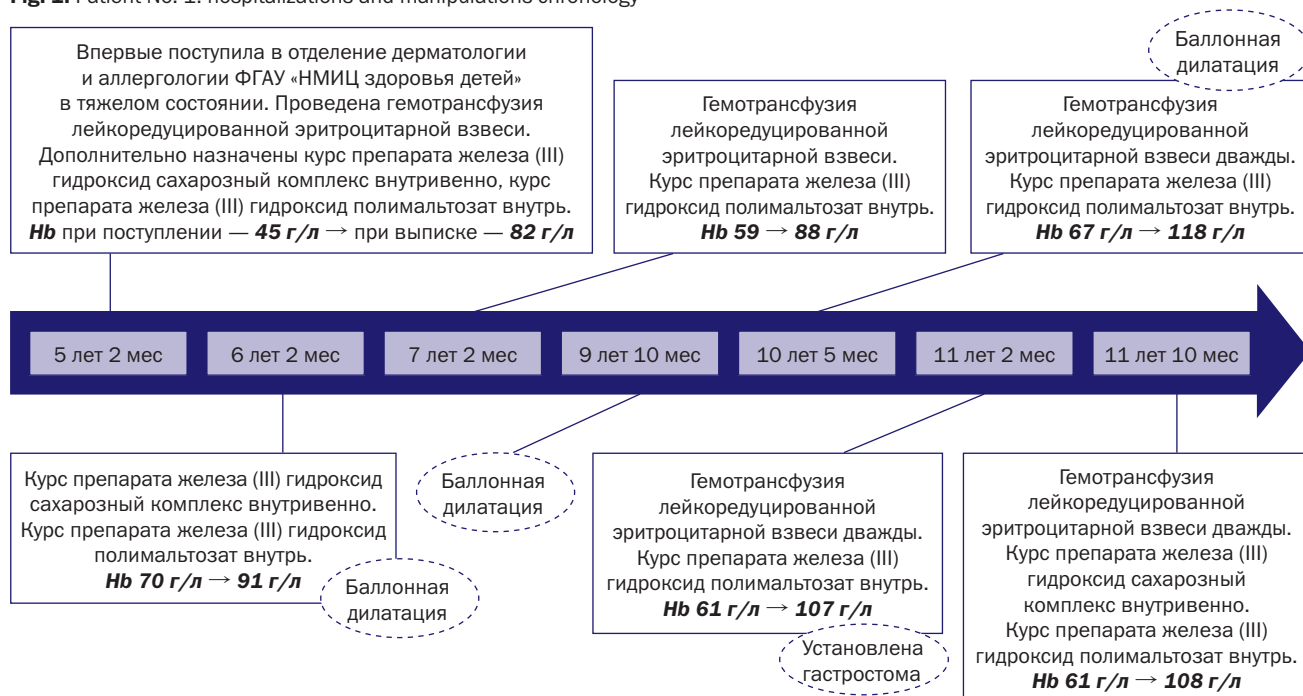
Период	Эритроциты, $10^{12}/л$	Гемоглобин, г/л	Гематокрит, %	MCH, пг	MCHC, г/л	MCV, фл
При поступлении	3,98	61	23,9	15,4	256	60,2
После 1-го вливания (на следующий день)	4,48	76	28,3	17,1	270	63,3
После 2-го вливания (на следующий день)	4,51	82	29,7	18,2	276	65,8

Примечание. MCH (Mean Corpuscular Hemoglobin) — среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCHC (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration) — средняя концентрация гемоглобина в эритроците; MCV (Mean Corpuscular Volume) — средний объем эритроцита.

Note. MCH — mean corpuscular hemoglobin; MCHC — mean corpuscular hemoglobin concentration; MCV — mean corpuscular volume.

Рис. 1. Пациент № 1: хронология госпитализаций и проведенных манипуляций

Fig. 1. Patient No. 1: hospitalizations and manipulations chronology



«Врожденный буллезный эпидермолиз, дистрофическая форма, рецессивный тип наследования (патогенный вариант *chr3:48623653del* в гомозиготном состоянии в гене *COL7A1*)».

Из анамнеза известно, что ребенок родился в тяжелом состоянии с множественными дефектами кожи по всему телу. Роды четвертые. После рождения пребывала в кувезе, во время госпитализации установлен клинический диагноз: «Врожденный буллезный эпидермолиз».

Семейный анамнез отягощен: мать и отец троюродные сестра и брат, у родителей пробанда рождались дети с ВБЭ: второй ребенок (прожил 11 сут) и третий ребенок (прожил 13 лет), у прабабушек пробанда с обеих сторон были дети с ВБЭ.

Регулярно получала амбулаторное лечение по месту жительства — без эффекта. Клиническая картина была представлена эрозивно-язвенными поражениями кожи и слизистых оболочек, пузырями, милиумами, рубцами и такими осложнениями, как отсутствие ногтевых пластин на верхних и нижних конечностях, контрактуры лучезапястных суставов и частичная псевдосиндактилия. Кожные проявления сопровождалась зудом и болезненностью.

В возрасте 13 лет в отделении неотложной и плановой хирургии НМИЦ здоровья детей проведена баллонная дилатация стеноза пищевода в связи с недостаточным поступлением питательных веществ.

Физикальная диагностика

При последней госпитализации состояние ребенка тяжелое за счет поражения кожи. Кожный патологический процесс имел распространенный характер и был представлен множеством эрозивных очагов с ярко-красным дном, единичными мелкими пузырями на гибкательных поверхностях нижних конечностей, большим скоплением милиумов, мягкими рубцовыми изменениями на местах эрозивных поражений, афтами на слизистых оболочках и такими осложнениями, как отсутствие ногтевых пластин, псевдосиндактилия и контрактуры лучезапястных суставов. Кожные проявления сопровождалась болезненностью и интенсивным зудом. Отмечены нарушение глотания, невозможность приема твердой пищи, периодические срыгивания и рвота. Стул со склонностью к запорам.

Динамика и исходы

Клинико-диагностические данные при последней госпитализации:

- масса тела — 23 кг, рост — 145,5 см, HAZ: -2,37, BAZ: -5,32;
- снижение концентрации железа до 1,87 мкмоль/л (норма 9,0–30,4), гемоглобина — 79 г/л (норма 120–155 г/л), гематокрита — 27,8% (норма 36–46%), MCV — 61,8 фл (норма 78–96 фл), MCH — 17,6 пг (норма 25–35 пг), MCHC — 284 г/л (норма 320–353 г/л), альбумина — 30,8 г/л (норма 32–45 г/л), витамина D — 22,2 нг/мл (норма 30–100 нг/мл);
- увеличение RDW-CV до 18,6% (норма 12–15), СОЭ — 78 мм/ч (норма 2–20 мм/ч), концентрации СРБ — 22,3 мг/л (норма < 5), IgA — 4,01 г/л (норма 0,47–2,49 г/л), IgE — 442 Ед/мл (норма < 200 Ед/мл), IgG — 22,13 г/л (норма 7,16–17,11 г/л), IgM — 2,55 г/л (норма 0,15–1,88 г/л);
- микробиологическое исследование (посев на флору) — кожа: *S. aureus* — сливной рост; зев: *Candida albicans* — умеренный рост; кровь: патогенная флора не найдена;
- ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости: признаки вторичных изменений поджелудочной железы, гепатоспленомегалии, диффузных паренхиматозных изменений печени;
- рентгенография кистей (оценка костного возраста): костный возраст отстает от календарного на 4–6 мес;
- рентгеноскопия пищевода с контрастированием: рентгенологическая картина двух зон сужения пищевода;
- денситометрия поясничного отдела позвоночника: МПКТ ниже возрастных значений (BMD = 0,606 г/см², z-score: -4,5 (норма от -2,0 до 2,0)).

Проведена консультация диетолога, установлен диагноз: «Белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени». По жизненным показаниям назначена специализированная диета с содержанием гиперкалорийных продуктов на основе цельного белка для энтерального питания в объеме 300–400 мл/сут.

Клинический диагноз

Основной диагноз: «Врожденный буллезный эпидермолиз, дистрофическая форма, рецессивный тип наследования (выявлен патогенный вариант *chr3:48623653del* в гомозиготном состоянии в гене *COL7A1*)».

Осложнения: Железодефицитная анемия средней степени тяжести. Белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени. Стриктура пищевода. Вторичная задержка роста и пубертата. Вторичный остеопороз со снижением МПКТ в поясничном отделе позвоночника по z-критерию.

Медицинские вмешательства

По решению врачебной комиссии в связи с наличием обширных эрозивно-язвенных поражений кожи и слизистых оболочек, высоким риском потери белка и электролитов, сниженным поступлением железа и низкой концентрацией гемоглобина (79 г/л) было принято решение о проведении гемотрансфузии лейкоредуцированной эритроцитарной взвеси объемом 290 мл однократно согласно Приказу Минздрава России от 25.11.2002 № 363 [21]. В результате терапии отмечена положительная динамика показателей клинического анализа крови (табл. 2).

После гемотрансфузии назначен курс препарата железа (III) гидроксид сахарозный комплекс внутривенно. Расчет дозы выполнен с учетом общего дефицита железа, определенного по формуле:

$$\text{Общий дефицит железа (мг)} = \text{масса тела (кг)} \times (\text{Hb в норме} - \text{Hb больного (г/л)}) \times 0,24 + \text{депонированное железо (мг)},$$

где депонированное железо соответствовало 478 мг.

Для лечения инфекционного процесса и профилактики присоединения вторичной инфекции проведена антибактериальная (цефтриаксон внутривенно в связи с чувствительностью *S. aureus* к цефалоспорином I–IV поколения) и противогрибковая терапия (флуконазол внутрь).

По жизненным показаниям назначена специализированная диета с содержанием изокалорийных продуктов на основе цельного белка для энтерального питания в объеме до 600 мл/сут.

Симптоматическая терапия: антигистаминные препараты второго поколения внутрь.

Для предотвращения повторной травматизации кожи и стимулирования эпителизации эрозивно-язвенных дефектов кожи при перевязках использовали атравматические материалы и наружные средства, дополнительно — поляризованный свет на пораженные участки кожи.

В результате проведенного лечения и нутритивной поддержки на момент выписки пациентки концентрация гемоглобина составила 106 г/л.

Временная шкала

Хронология госпитализаций пациента № 2 и проведенных манипуляций представлена на рис. 2.

Таблица 2. Динамика показателей клинического анализа крови у ребенка с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза и железодефицитной анемией (клиническое наблюдение № 2)

Table 2. Dynamics of complete blood count parameters in a child with DEB and iron deficiency anemia (case study No. 2)

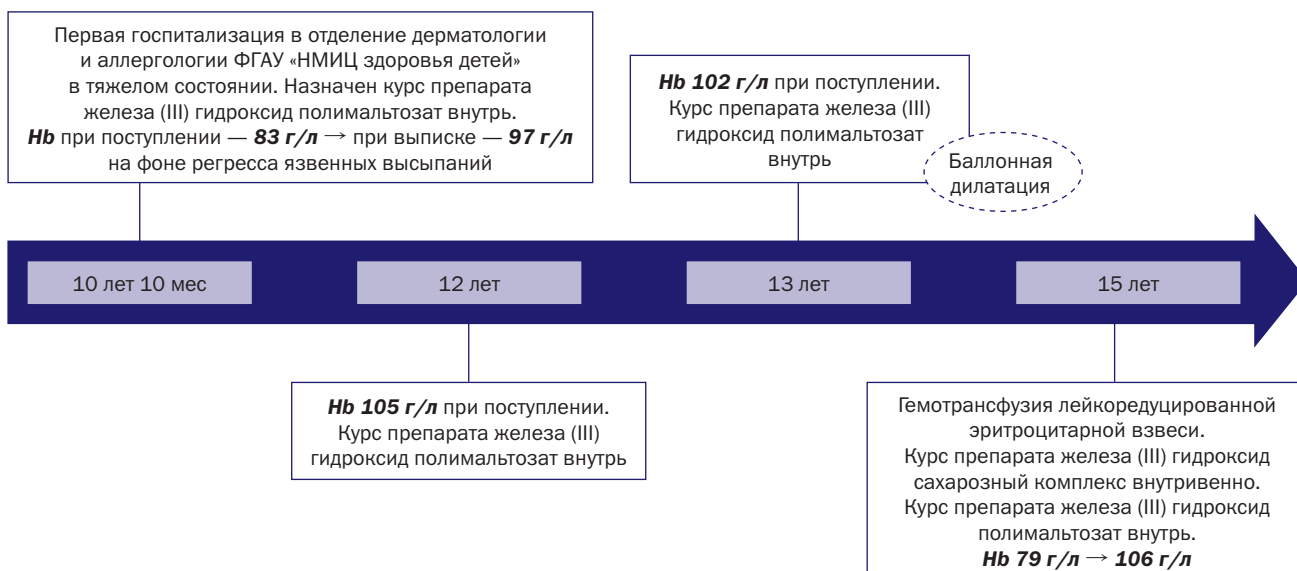
Время	Эритроциты, $10^{12}/л$	Гемоглобин, г/л	Гематокрит, %	MCH, пг	MCHC, г/л	MCV, фл
При поступлении	4,5	79	27,8	17,6	284	61,8
После вливания (на следующий день)	5,42	106	37,1	19,6	286	68,5

Примечание. MCH (Mean Corpuscular Hemoglobin) — среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCHC (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration) — средняя концентрация гемоглобина в эритроците; MCV (Mean Corpuscular Volume) — средний объем эритроцита.

Note. MCH — mean corpuscular hemoglobin; MCHC — mean corpuscular hemoglobin concentration; MCV — mean corpuscular volume.

Рис. 2. Пациент № 2: хронология госпитализаций и проведенных манипуляций

Fig. 2. Patient No. 2: hospitalizations and manipulations chronology



Клинический пример № 3

О пациенте

Пациентка А., возраст 9 лет 3 мес. Состояние при поступлении тяжелое за счет кожного патологического процесса. Госпитализирована с диагнозом: «Врожденный буллезный эпидермолиз, дистрофическая форма, рецессивный тип наследования (делеция *g.48623653del* в гомозиготном состоянии в гене *COL7A1*)».

Наблюдается в отделении дерматологии и аллергологии НМИЦ здоровья детей с 1 года 9 мес. Из анамнеза известно, что ребенок родился в тяжелом состоянии, первые высыпания на теле возникли при рождении. После рождения пребывала в кувезе. Выписана с диагнозом: «Врожденный буллезный эпидермолиз». Семейный анамнез не отягощен. Наблюдалась дерматологом амбулаторно по месту жительства. Клиническая картина была представлена эрозивно-язвенными поражениями кожи и слизистых оболочек, отсутствием ногтей на верхних и нижних конечностях, микростомией.

Физикальная диагностика

При поступлении состояние ребенка тяжелое за счет поражения кожи. Кожный патологический процесс носил распространенный характер. На коже туловища и конечностей отмечались различного размера пузыри на эритематозном фоне с серозно-геморрагическим содержимым, эрозии с ярко-красным дном, мягкие рубцовые изменения на местах бывших эрозий, милиумы. Множественные эрозии в полости рта, микростомия. Отсутствие ногтей на верхних и нижних конечностях. Кожные проявления сопровождалась зудом и болезненностью.

Динамика и исходы

Клинико-диагностические данные при последней госпитализации:

- масса тела — 18,4 кг, рост — 118 см, WAZ (weight-for-age z-score — z-score массы тела для возраста): –3,11, NAZ: –2,61, BAZ: –2,01;
- снижение количества эритроцитов до $3,31 \times 10^{12}/л$ (норма $4,0–5,2 \times 10^{12}/л$), концентрации железа — до 1,8 мкмоль/л (норма 9–21,5 мкмоль/л), гемоглобина — 66 г/л (норма 120–145 г/л), гематокрита — 23,9% (норма 35–45%), MCV — 72,4 фл (норма 77–94 фл), MCH — 20,1 пг (норма 25–33 пг), MCHC — 277 г/л (норма 320–353 г/л), альбумина — 33 г/л (норма 38–54 г/л);
- повышение количества тромбоцитов до $936 \times 10^9/л$ (норма $150–450 \times 10^9/л$), RDW-CV — 17,2% (норма 12–15%), концентрации СРБ — 146 мг/л (норма < 5 мг/л), СОЭ — 54 мм/ч (норма 2–20 мм/ч), общего белка — 82,9 г/л (норма 60–80 г/л), количества лейкоцитов — $18,8 \times 10^9/л$ (норма $4,5–11,5 \times 10^9/л$), лимфоцитов — $12,1 \times 10^9/л$ (норма $1,5–6,5 \times 10^9/л$) / 64,4% (норма 31–53%);

- микробиологическое исследование (посев на флору) — кожа: *S. aureus* — сплошной рост; нос: *Streptococcus pneumoniae* — сливной рост, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* — сливной рост; кровь: патогенная флора не найдена;
- УЗИ органов брюшной полости: признаки вторичных изменений поджелудочной железы, колостаз;
- рентгенография кистей (оценка костного возраста): костный возраст отстает от календарного примерно на 5 лет;
- денситометрия: МПКТ ниже возрастных значений ($BMD = 0,450 \text{ г/см}^2$; z-score: –2,7 (норма от –2,0 до 2,0));
- рентгеноскопия пищевода с контрастированием: картина протяженной зоны сужения в верхней трети и средней трети пищевода.

Проведена консультация диетолога, установлен диагноз: «Белково-энергетическая недостаточность средней степени тяжести». Согласно заключению стоматолога: кариес дентина, проявления буллезного эпидермолиза в полости рта. Консультация офтальмолога: фоновая ретинопатия и ретинальные сосудистые изменения.

Клинический диагноз

Основной диагноз: «Врожденный буллезный эпидермолиз, дистрофическая форма, рецессивный тип наследования (выявлена делеция *g.48623653del* в гомозиготном состоянии в гене *COL7A1*)».

Осложнения: Железодефицитная анемия тяжелой степени. Умеренная белково-энергетическая недостаточность. Стриктура пищевода. Дискинезия толстой кишки. Кариес дентина. Фоновая ретинопатия и ретинальные сосудистые изменения. Вторичный остеопороз со снижением МПКТ в поясничном отделе позвоночника по z-критерию.

Медицинские вмешательства

В связи с тяжелой анемией (Hb 66 г/л) согласно клиническим рекомендациям по ЖДА от 2024 г. [7] и Приказу Минздрава России от 25.11.2002 № 363 [21] была проведена гемотрансфузия лейкоредуцированной эритроцитарной взвеси объемом 160 мл однократно. В результате терапии отмечается положительная динамика показателей клинического анализа крови (табл. 3).

В связи с недостаточным эффектом от гемотрансфузии (Hb — 82 г/л) было принято решение назначить курс препарата железа (III) гидроксид сахарозный комплекс. Расчет дозы выполнен с учетом общего дефицита железа, определенного по формуле:

$$\text{Общий дефицит железа (мг)} = \text{масса тела (кг)} \times (\text{Hb в норме} - \text{Hb больного (г/л)}) \times 0,24 + \text{депонированное железо (мг)},$$

где депонированное железо соответствовало 488 мг.

Таблица 3. Динамика показателей клинического анализа крови у ребенка с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза и железодефицитной анемией (клиническое наблюдение № 3)

Table 3. Dynamics of complete blood count parameters in a child with DEB and iron deficiency anemia (case study No. 3)

Время	Эритроциты, $10^{12}/л$	Гемоглобин, г/л	Гематокрит, %	MCH, пг	MCHC, г/л	MCV, фл
При поступлении	3,31	66	23,9	20,1	277	72,4
После вливания (на следующий день)	3,73	82	28,4	21,7	287	76,2

Примечание. MCH (Mean Corpuscular Hemoglobin) — среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCHC (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration) — средняя концентрация гемоглобина в эритроците; MCV (Mean Corpuscular Volume) — средний объем эритроцита.

Note. MCH — mean corpuscular hemoglobin; MCHC — mean corpuscular hemoglobin concentration; MCV — mean corpuscular volume.

Для лечения инфекционного процесса и профилактики присоединения вторичной инфекции проведена антибактериальная (цефтриаксон внутривенно в связи с чувствительностью *S. aureus* к цефалоспорином I–IV поколения) и противогрибковая терапия (флуконазол внутрь).

По жизненным показаниям назначена специализированная диета с содержанием изокалорийных продуктов на основе цельного белка для энтерального питания в объеме до 400 мл/сут.

Симптоматическая терапия: антигистаминные препараты второго поколения внутрь.

Для предотвращения повторной травматизации кожи и стимулирования эпителизации эрозивно-язвенных дефектов кожи при перевязках использовали атравматические материалы и наружные средства, дополнительно — поляризованный свет на пораженные участки кожи.

В результате проведенного лечения и нутритивной поддержки на момент выписки пациентки концентрация гемоглобина составила 101 г/л.

Временная шкала

Хронология госпитализаций пациента № 3 и проведенных манипуляций представлена на рис. 3.

Прогноз

При соблюдении рекомендаций по нутритивной поддержке и своевременном лечении анемии прогноз по качеству жизни у всех пациентов благоприятный.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ демонстрирует полное соответствие клинических случаев общепринятым представлениям о патогенезе ЖДА при ВБЭ, включая ключевые механизмы развития анемии (хронические кровопотери, нарушение абсорбции железа, гепсидин-опосредованное воспаление и дефицит эритропоэтина). Применяемая терапевтическая тактика (внутривенное введение препарата железа и гемотрансфузии при тяжелой анемии) также соответствует современным рекомендациям по лечению [7, 21]. Вместе с тем, отсутствие побочных эффектов такой терапии требует дальнейшего изучения, так как противоречит данным о частой гипофосфатемии при использовании препаратов трехвалентного железа [23]. Важным представляется наблюдение заживления ран после коррекции анемии, что также требует изучения. Кроме того, заметим, что у описанных нами пациентов не применяли эритропоэтин, что ограничивает возможность оценки эффективности такой тактики терапии ЖДА у пациентов с ВБЭ. Тем не менее, полученные

нами данные свидетельствуют о необходимости своевременных (с раннего возраста) диагностики и лечения ЖДА у детей с ВБЭ для предотвращения развития торпидных форм анемии. Подчеркнем также, что многофакторность и тяжесть ЖДА при ВБЭ у детей, редкость дерматоза и малое количество научных работ по теме указывают на необходимость повышения осведомленности специалистов и разработки протоколов лечения ЖДА при ВБЭ, а также междисциплинарного подхода к ведению таких пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлены наблюдения пациентов с ВБЭ и ЖДА, а также описаны подходы к диагностике и коррекции анемии. Во всех проанализированных случаях терапевтические мероприятия в условиях стационара были направлены на устранение анемического синдрома, стимуляцию эпителизации эрозивно-язвенных поражений кожи, предотвращение формирования новых высыпаний, а также на предупреждение инфекционных осложнений. Установлено, что при своевременной диагностике ЖДА, адекватной нутритивной поддержке и коррекции дефицита железа прогноз у таких пациентов остается благоприятным. Представленные наблюдения подтверждают необходимость включения оценки и коррекции анемического синдрома в стандартный алгоритм ведения пациентов с ВБЭ.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законных представителей (матерей) всех пациентов получено письменное информированное добровольное согласие на использование медицинских данных детей при публикации их описания в научном журнале, включая его электронную версию (дата подписания согласия для пациента № 1 — 06.02.2023, № 2 — 02.12.2022, № 3 — 16.05.2024).

INFORMED CONSENT

Patients' legal representatives (mothers) have signed written informed voluntary consent on using the children's medical data when publishing case descriptions in the scientific journal (electronic version included) (signed on for No. 1 — 06.02.2023, No. 2 — 02.12.2022, No. 3 — 16.05.2024).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

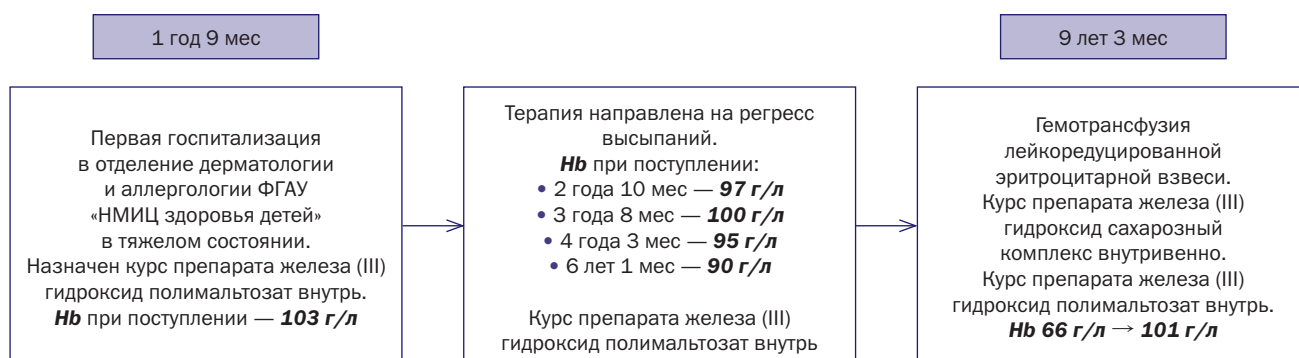
Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

Рис. 3. Пациент № 3: хронология госпитализаций и проведенных манипуляций

Fig. 3. Patient No. 3: hospitalizations and manipulations chronology



РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.Н. Мурашкин — определение концепции, разработка методологии, руководство исследованием, обеспечение исследования, пересмотр и редактирование рукописи.

И.И. Яруллин — проведение исследования, работа с данными, анализ данных, администрирование проекта, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

Р.В. Епишев — проведение исследования, работа с данными, анализ данных, администрирование проекта, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Врожденный буллезный эпидермолиз: клинические рекомендации / Российское общество дерматовенерологов и косметологов; Союз педиатров России. — 2020. — 64 с. [Vrozhdennyi bulleznyi epidermoliz: Clinical guidelines. Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists; Union of Pediatricians of Russia. 2020. 64 p. (In Russ).]
2. 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>
3. 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, Epihev 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>]
4. Has C, Nystrom A, Saeidian AH, et al. Epidermolysis bullosa: Molecular pathology of connective tissue components in the cutaneous basement membrane zone. *Matrix Biol*. 2018;71–72: 313–329. doi: <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.04.001>
5. Uitto J, Bruckner-Tuderman L, McGrath JA, et al. EB2017-progress in epidermolysis bullosa research toward treatment and cure. *J Invest Dermatol*. 2018;138(5):1010–1016. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.12.016>
6. *Epidermolysis Bullosa: A Clinician's Handbook*. Murrell DF, ed. Springer; 2022. doi: <https://doi.org/10.1007/978-3-031-05622-1>
7. Железодефицитная анемия: клинические рекомендации / Национальное гематологическое общество; Национальное общество детских гематологов, онкологов; Российское общество акушеров-гинекологов; Российское научное медицинское общество терапевтов; Федерация лабораторной медицины; Российская ассоциация геронтологов и гериатров; Эндоскопическое общество «РЭнДО»; Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний. — 2024. — 56 с. [Zhelezodefitsitnaya anemiya: Clinical guidelines. National Hematological Society; National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists; Russian Society of Obstetricians and Gynecologists; Russian Scientific Medical Society of Therapists; Federation of Laboratory Medicine; Russian Association of Gerontologists and Geriatricians; Endoscopic Society “REnDO”; Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases. 2024. 56 p. (In Russ).]
8. Proding C, Reichelt J, Bauer JW, et al. Epidermolysis bullosa: Advances in research and treatment. *Exp Dermatol*. 2019;28(10):1176–1189. doi: <https://doi.org/10.1111/exd.13979>
9. Nairz M, Weiss G. Iron deficiency and anemia of chronic disease in protein malnutrition. *Front Nutr*. 2022;9:829425. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.829425>

AUTHORS' CONTRIBUTION

Nikolay N. Murashkin — study concept, methodology development, study management, research support, manuscript review and editing.

Ilgiz I. Yarullin — conducting the study, data processing, data analysis, project administration, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

Roman V. Epihev — conducting the study, data processing, data analysis, project administration, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

ORCID

Н.Н. Мурашкин

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

И.И. Яруллин

<https://orcid.org/0009-0005-1830-8147>

Р.В. Епишев

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

10. Camaschella C, Weiss G. Iron deficiency and other hypoproliferative anemias. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, et al., eds. 21st ed. McGraw-Hill Education; 2022. pp. 837–844.
11. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019; 133(1):40–50. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-856500>
12. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2022;386(12):1146–1159. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra2115298>
13. Talarico R, Cannizzo S, Lorenzoni V, et al. RarERN Path: a methodology towards the optimisation of patients' care pathways in rare and complex diseases developed within the European Reference Networks. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):347. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01631-1>
14. Pope E, Lara-Corrales I, Mellerio JE, et al. Epidermolysis bullosa and chronic wounds: a model for wound bed preparation of fragile skin. *Adv Skin Wound Care*. 2013;26(4):177–188; quiz 189–190. doi: <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000428864.72412.b7>
15. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. 2019;133(1):30–39. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-05-815944>
16. Snook J, Bhala N, Beales ILP, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. *Gut*. 2021;70(11):2030–2051. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-325210>
17. Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency anemia revisited. *J Intern Med*. 2020;287(2):153–170. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.13004>
18. Shuoyan Ning MPZ. Management of iron deficiency. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2019;2019(1):315–322. doi: <https://doi.org/10.1182/hematology.2019000034>
19. Singer CE, Vasile CM, Popescu M, et al. Role of Iron Deficiency in Heart Failure — Clinical and Treatment Approach: An Overview. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(2):304. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics13020304>
20. Simpson B, Tarango C, Lucky AW. Clinical algorithm to manage anemia in epidermolysis bullosa. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(5):e319–e320. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.13587>
21. Приказ Минздрава России от 25 ноября 2002 г. № 363 «Об утверждении Инструкции по применению компонентов крови» (зарегистрирован в Минюсте РФ 20.12.2002 № 4062). [Order of the Ministry of Health of Russia dated November 25, 2002 No. 363 “Ob utverzhdenii Instruksii po primeneniyu komponentov krovi” (registered in the Ministry of Justice of the Russian Federation on December 20, 2002 No. 4062) (In Russ).]
22. Gollu G, Ergun E, Ates U, et al. Balloon dilatation in esophageal strictures in epidermolysis bullosa and the role of anesthesia. *Dis Esophagus*. 2017;30(3):1–6. doi: <https://doi.org/10.1111/dote.12503>
23. Wolf M, Rubin J, Achebe M, et al. Effects of Iron Isomaltoside vs Ferric Carboxymaltose on Hypophosphatemia in Iron-Deficiency Anemia: Two Randomized Clinical Trials. *JAMA*. 2020;323(5): 432–443. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22450>