

Современные представления об этиологических факторах развития задержки полового развития у детей с врожденным буллезным эпидермолизом

М. А. Леонова^{1,2}

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Врожденный буллезный эпидермолиз характеризуется широким спектром клинических проявлений: при легком течении от единичных пузырей и эрозий, преимущественно с акральной локализацией, незначительно влияющих на качество и продолжительность жизни пациентов, до тяжелых инвалидизирующих форм с высоким уровнем смертности от недостаточности питания, септицемии в раннем возрасте и высокого риска развития плоскоклеточной карциномы кожи у взрослых пациентов. По данным многочисленных исследований, у детей, страдающих хроническими заболеваниями, часто отмечается задержка полового созревания. На сегодняшний день нет достоверных данных о частоте встречаемости задержки полового созревания у детей с врожденным буллезным эпидермолизом, что представляет интерес для дальнейших исследований с целью более индивидуализированного подхода к лечению и улучшения качества жизни пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: врожденный буллезный эпидермолиз, буллезный эпидермолиз, недостаточность питания, половое созревание, задержка полового созревания.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор подтверждает отсутствие конфликта интересов.

Источник финансирования: отсутствует.

Current representations about etiological factors in development of delayed puberty in children with inherited epidermolysis bullosa

М. А. Leonova^{1,2}

¹National Medical Research Centre for Children's Health, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

SUMMARY

Inherited epidermolysis bullosa is distinguished by a wide range of clinical manifestations: from single blisters and erosions, mainly with acral localization, which insignificantly affect the quality and life expectancy of patients with a mild course of the disease, to severe disabling forms with a high mortality rate from multifactorial malnutrition, septicemia in early age and high risk of developing squamous cell carcinoma of the skin in adult patients. According to research studies, in children suffering from chronic diseases, there is often a delay of puberty. To date, there are no reliable data on the incidence of delayed puberty in children with inherited epidermolysis bullosa, which is of interest for further research in order to more individualized approach to treatment and improve the quality of life of patients.

KEY WORDS: inherited epidermolysis bullosa, epidermolysis bullosa, malnutrition, puberty, delayed puberty.

CONFLICT OF INTEREST. The author declares no conflict of interest.

Funding: There was no funding for this material.

Введение

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) представляет собой группу орфанных заболеваний кожи с генетической и фенотипической неоднородностью, основным клиническим симптомом которой является образование пузырей на коже и (или) слизистых оболочках при самом незначительном физическом и (или) химическом воздействии, а также без четкой связи с предшествующей травматизацией вследствие разрушения межклеточных связей в эпидермисе и зоне базальной мембраны кожи [1, 2, 3].

Все основные типы и подтипы ВБЭ являются результатом мутации в генах, кодирующих синтез структурных белков кожи [4].

Форма и степень тяжести ВБЭ зависят от конкретного генетического дефекта, так как мультигетерогенность клинических проявлений обусловливается множеством различных мутаций [5].

Несмотря на то что определенные гены экспрессируются исключительно или преимущественно в эпителии кожи и (или) слизистых оболочек, некоторые из них имеют более широкое распределение и мутации могут

затрагивать ткани других органов и систем с тяжелым течением заболевания и высоким уровнем смертности [6].

По данным Национального регистра буллезного эпидермолиза (БЭ) США, распространенность и заболеваемость ВБЭ составляет 11,1 случая на 1 миллион человек и 19,6 случая на 1 миллион живорождений соответственно [7].

Современная классификация врожденного буллезного эпидермолиза

Согласно последнему пересмотру классификации БЭ на Международном консенсусном совещании в Лондоне в 2020 году выделяют четыре основных типа ВБЭ:

1. простой буллезный эпидермолиз (ПБЭ) – с образованием пузырей исключительно на уровне базального слоя эпидермиса;
2. пограничный буллезный эпидермолиз (ПогрБЭ) – с образованием пузырей на уровне светлой пластинки базальной мембраны;
3. дистрофический буллезный эпидермолиз (ДБЭ) – с образованием пузырей на уровне плотной пластинки базальной мембраны;
4. буллезный эпидермолиз Киндлер (КБЭ) – с переменным уровнем образования пузырей [8, 9, 10].

Дальнейшая подклассификация на подтипы основывается на фенотипических особенностях пациентов, типе наследования (доминантный или рецессивный), изменении экспрессии определенных структурных белков кожи, типе мутации, конкретном вовлеченном гене и включает 35 различных клинических форм ВБЭ (14 ПБЭ, 9 ПогрБЭ, 11 ДБЭ, 1 БЭК) [8].

Поражения эпителизированных и неэпителизированных тканей при врожденном буллезном эпидермолизе

Основным признаком всех типов ВБЭ является образование пузырей на коже и (или) слизистых оболочках, при вскрытии которых остаются эрозии [1].

При тяжелом течении ВБЭ (особенно при ДБЭ), несмотря на современный уровень развития диетологической помощи, у пациентов часто наблюдается выраженная белково-энергетическая недостаточность, связанная с недостаточностью питания мультифакторного генеза у данной когорты пациентов [11].

По данным С.Г. Макаровой, Л.С. Намазовой-Барановой и Н.Н. Мурашкина, у детей с ДБЭ наблюдается выраженное снижение индексов Z-score (отклонение значений индивидуального показателя от среднего значения для данной популяции, деленное на стандартное отклонение среднего значения), WAZ (z-score масса тела / возраст) и BAZ (z-score индекс массы тела / возраст), почти у половины пациентов индекс BAZ был ниже –3, что соответствует тяжелой недостаточности питания [12, 13].

Недостаточность питания при тяжелых формах ВБЭ является результатом повреждения эпителия в ротовой полости и желудочно-кишечном тракте, которое приводит к образованию пузырей, болезненных эрозий и рубцовых изменений [14]. Образующиеся в ротовой полости

рубцы приводят к заращению вестибулярных складок, микростомии и анкилоглоссии [15], а стриктуры пищевода и прямой кишки могут вызывать дисфагию, фагодинию, гастроэзофагеальный рефлюкс, запоры и вторичную анорексию [14, 15, 16].

У пациентов с ВБЭ встречаются недоразвитие зубочелюстной системы, скученность зубов, гипоплазия эмали. Болезненные эрозии, рубцовые осложнения в полости рта и стоматологические проблемы в значительной степени затрудняют гигиену полости рта у пациентов, что способствует развитию множественного кариеса и приводит к ранней частичной или полной адентии, трудностям в приеме пищи [15].

Потребность в питательных веществах еще больше усугубляется в результате транскутанной и трансмукозальной потери белка, плазмы и форменных элементов крови, способствующих развитию гипоальбуминемии, гипопротеемии, умеренной или тяжелой мальабсорбции, мультифакторной рефрактерной анемии, задержке роста [14, 16, 17], а также гиперметаболизма, связанного с непрерывной регенерацией кожи и вторичной бактериальной колонизацией [18, 19, 20], из-за которой пациенты с наиболее тяжелыми формами ВБЭ находятся в постоянном состоянии хронического воспалительного процесса [21]. Самым грозным осложнением персистирующей инфекции кожи является развитие вторичной септицемии вплоть до летального исхода [15].

При ВБЭ может поражаться опорно-двигательный аппарат с образованием псевдосиндактилий и сгибательных контрактур суставов, возникающих преимущественно при тяжелом рецессивном ДБЭ, что приводит к выраженным нарушениям функции кисти и снижению физической активности [15].

При наиболее тяжелых формах ВБЭ могут формироваться остеопения и остеопороз [15]. Нарушения фосфорно-кальциевого (преимущественно кальциевого) обмена имеются у большого числа детей с ДБЭ, а также у большинства пациентов отмечена недостаточность витамина D [22].

Среди прочих осложнений встречаются поражения органа зрения (инъекция конъюнктивы, слезотечение, образование пузырей и эрозий на роговице, рубцевание роговицы, образование паннуса, симблефарон, анкилоблефарон, эктропион), мочеполовой системы (стеноз мочевыводящих путей, гидронефроз, хроническая почечная недостаточность, гломерулонефрит, IgA-нефропатия, амилоидоз почек), дыхательной системы (стеноз гортани) [14], сердечно-сосудистой системы (дилатационная кардиомиопатия), развитие инвазивных злокачественных новообразований кожи (плоскоклеточная карцинома кожи), депрессии и негативного образа восприятия собственного тела [15].

Состояние полового развития у детей с врожденным буллезным эпидермолизом

Согласно многочисленным данным, у детей, страдающих хроническими заболеваниями, часто отмечается функциональная задержка полового созревания мульти-

факторной этиологии, которая, в свою очередь, оказывает влияние на физическое развитие, метаболизм костной ткани и психологическое состояние пациентов [23].

На сегодняшний день нет опубликованных исследований о частоте встречаемости задержки полового созревания у детей с ВБЭ, хотя, согласно наблюдениям, она часто встречается у детей с наиболее тяжело протекающими клиническими формами, сопровождающимися недостаточностью питания мультифакторного генеза [15].

Согласно личным наблюдениям А. Martinez и С. Brain, у пациентов с тяжелыми формами ВБЭ имеется гипогонадотропный гипогонадизм со сниженными показателями лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, вероятными причинами которых являются недостаточность питания и хроническое воспаление, запускаящее синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли – альфа) с последующими нарушениями регуляции оси «гормон роста (ГР) – инсулиноподобный фактор роста – 1» (соматотропная ось) с частичной резистентностью рецепторов в тканях-мишенях к ГР и модификацией гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси с развитием гипогонадотропного гипогонадизма посредством механизма обратной связи [24].

Заключение

Для тяжелых форм ВБЭ характерна мультисистемность поражения с развитием недостаточности питания, состояния хронического воспаления и нарушения метаболизма костной ткани. В связи с отсутствием опубликованных работ о частоте встречаемости задержки полового созревания у детей с ВБЭ и ее патогенетических аспектах, дальнейшее проведение исследований в этой области является ключом к разработке более индивидуализированного подхода к лечению пациентов и улучшению их качества жизни.

Список литературы / References

1. Fine J.D., Bruckner-Tuderman L., Eady R.A., et al. Inherited epidermolysis bullosa: update recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70 (06): 1103–1126. <https://doi/10.1016/j.jaad.2014.01.903>
2. Mariath L.M., Santin J.T., Schuler-Faccini L., et al. Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects. *An Bras Dermatol*. 2020 Sep-Oct; 95 (5): 551–569. <https://doi/10.1016/j.abd.2020.05.001>
3. Has C., Fischer J. Inherited epidermolysis bullosa: New diagnostics and new clinical phenotypes. *Exp Dermatol*. 2019 Oct; 28 (10): 1146–1152. <https://doi/10.1111/exd.13668>
4. Uitto J., Pulkkinen L. Molecular genetics of heritable blistering disorders. *Arch Dermatol*. 2001; 137 (11): 1458–1461. <https://doi/10.1001/archderm.137.11.1458>
5. Uitto J., Eady R., Fine J.D., et al. The DERBA International Visioning / Consensus Meeting on Epidermolysis Bullosa: summary and recommendations. *J Invest Dermatol*. 2000; 114 (4): 734–737. <https://doi/10.1046/j.1523-1747.2000.00930.x>
6. Vahidnezhad H., Youssefian L., Saeidian A.H., et al. Phenotypic Spectrum of Epidermolysis Bullosa: The Paradigm of Syndromic versus Non-Syndromic Skin Fragility Disorders. *J Invest Dermatol*. 2019 Mar; 139 (3): 522–527. <https://doi/10.1016/j.jid.2018.10.017>
7. Fine J.D. Epidemiology of Inherited Epidermolysis Bullosa Based on Incidence and Prevalence Estimates from the National Epidermolysis Bullosa Registry. *JAMA Dermatol*. 2016 Nov 1; 152 (11): 1231–1238. <https://doi/10.1001/jamadermatol.2016.2473>
8. Has C., Bauer J.W., Bodemer C., et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol*. 2020 Oct; 183 (4): 614–627. <https://doi/10.1111/bjd.18921>
9. Bardhan A., Bruckner-Tuderman L., Chapple I.L.C., et al. Epidermolysis bullosa. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Sep 24; 6 (1): 78. <https://doi/10.1038/s41572-020-0210-0>
10. Mellerio J.E., Uitto J. Meeting Report: The First Global Congress on Epidermolysis Bullosa, EB2020 London: Toward Treatment and Cure. *J Invest Dermatol*. 2020 Sep; 140 (9): 1681–1687. <https://doi/10.1016/j.jid.2020.05.078>
11. Н. Мурашкин. Оценка нутритивного дисбаланса у детей с врожденным буллезным эпидермолизом, КМКВ, вып. 1, с. 61–65, апр. 2018. N. Murashkin. Assessment of nutritional imbalance in children with congenital epidermolysis bullosa, КМКВ, vol. 1, p. 61–65, Apr. 2018.
12. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н., и др. Коррекция нутритивного статуса в комплексной терапии детей, страдающих дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (6): 577–586. <https://doi/10.15690/pf.v13i6.1672>
13. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н., и др. Целесообразность исследования состава тела с целью оценки и мониторинга нутритивного статуса у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (2): 179–183. <https://doi/10.15690/pf.v15i2.1875>
14. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н., и др. Целесообразность исследования состава тела с целью оценки и мониторинга нутритивного статуса у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (2): 179–183. <https://doi/10.15690/pf.v15i2.1875>
15. Fine J.D., Mellerio J.E. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Sep; 61 (3): 367–384; quiz 385–6. <https://doi/10.1016/j.jaad.2009.03.052>
16. Freeman E.B., Köglmeier J., Martinez A.E., et al. Gastrointestinal complications of epidermolysis bullosa in children. *Br J Dermatol*. 2008 Jun; 158 (6): 1308–14. <https://doi/10.1016/j.jaad.2009.03.053>
17. Laimer M. Growth profile and anaemia in children with epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol*. 2020 Jun; 182 (6): 1327–1328. <https://doi/10.1111/bjd.18624>
18. Reimer A., Hess M., Schwieger-Briel A., et al. Natural history of growth and anaemia in children with epidermolysis bullosa: a retrospective cohort study. *Br J Dermatol*. 2020 Jun; 182 (6): 1437–1448. <https://doi/10.1111/bjd.18475>
19. van der Kooi-Pol M.M., Sadaghian Sadabad M., Duipmans J.C., et al. Topography of distinct *Staphylococcus aureus* types in chronic wounds of patients with epidermolysis bullosa. *PLOS ONE*. 2013; 8: e67272. <https://doi/10.1371/journal.pone.0067272>
20. van der Kooi-Pol M.M., Duipmans J.C., Jonkman M.F., et al. Host-pathogen interactions in epidermolysis bullosa patients colonized with *Staphylococcus aureus*. *Int J Med Microbiol*. 2014; 304: 195–203. <https://doi/10.1016/j.ijmm.2013.11.012>
21. Буллезный эпидермолиз: руководство для врачей. Под ред. Н.Н. Мурашкина, Л.С. Намазовой-Барановой. М.: ПедиатрЪ. 2019. 444 с. Epidermolysis bullosa: a guide for physicians. Ed. N.N. Murashkina, L.S. Namazova-Baranova. M.: Pediatr. 2019. 444 p.
22. Пронина И.Ю., Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г., и др. Фосфорно-кальциевый обмен и метаболизм костной ткани у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза: одномоментное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2022; 21 (1): 36–41. <https://doi/10.15690/vsp.v21i1/2385>
23. Pronina I.Yu., Murashkin N.N., Makarova S.G., et al. Phosphorus-calcium metabolism and bone tissue metabolism in children with dystrophic form of congenital epidermolysis bullosa: a cross-sectional study. *Questions of Modern Pediatrics*. 2022; 21 (1): 36–41. <https://doi/10.15690/vsp.v21i1/2385>
24. Simon D. Puberty in chronically diseased patients. *Horm Res*. 2002; 57 Suppl 2: 53–6. <https://doi/10.1159/000058102>
25. Martinez A.E., Allgrove J., Brain C. Growth and pubertal delay in patients with epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin*. 2010 Apr; 28 (2): 357–9. <https://doi/10.1016/j.det.2010.01.007>

Статья поступила / Received 03.04.22

Получена после рецензирования / Revised 11.04.22

Принята в печать / Accepted 14.04.22

Сведения об авторе

Леонова Мария Алексеевна^{1,2}, м.н.с. лаборатории патологии кожи у детей НИИ детской дерматологии¹. E-mail: dr.maria.leonova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5739-0941

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Для переписки: Леонова Мария Алексеевна. E-mail: dr.maria.leonova@gmail.com

Для цитирования: Леонова М.А. Современные представления об этиологических факторах развития задержки полового развития у детей с врожденным буллезным эпидермолизом. *Медицинский алфавит*. 2022; (8): 89–91. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-89-91>.

About author

Leonova Maria A.^{1,2}, junior researcher at Laboratory of Skin Pathology in Children Research Institute of Pediatric Dermatology¹. E-mail: dr.maria.leonova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5739-0941

¹National Medical Research Centre for Children's Health, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

For correspondence: Leonova Maria A. E-mail: dr.maria.leonova@gmail.com

For citation: Leonova M.A. Current representations about etiological factors in development of delayed puberty in children with inherited epidermolysis bullosa. *Medical alphabet*. 2022; (8): 89–91. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-89-91>.