

Состояние полового развития у детей с врожденным буллезным эпидермолизом

М. А. Леонова^{1,2}, Н. Н. Мурашкин^{1,3,4,5}

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

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

³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

⁴ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

⁵МОО «Общество детских дерматологов», Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить состояние полового развития у детей с ВБЭ.

Методы. В данное исследование было включено 50 детей в возрасте от 8,11 до 17,80 года с ВБЭ, проходивших лечение в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с декабря 2020 по апрель 2022 года. У всех пациентов оценивались антропометрические показатели, стадия полового развития по шкале Таннера, костный возраст, уровень гонадотропных (ФСГ, ЛГ) и половых (эстрадиол, тестостерон) гормонов, дополнительных гормональных показателей (кортизол, ДГЭА-сульфат, 17ОНР, АКТГ, пролактин, ТТГ, Т3, Т4, инсулин), УЗИ ОМТ у девочек и УЗИ ОМ у мальчиков, результаты психолого-педагогического обследования (опросник по С. Бэм, методика «рисунок человека» К. Махвер, тест Д. Векслера). Данные представлены с использованием медианы (Me), квартилей 25 и 75% [Q25; Q75] и стандартной ошибки (SE). Ввиду малого числа наблюдений для оценки значимости различий полученных показателей использовались непараметрические статистические критерии.

Результаты. По результатам исследования была установлена статистически значимая связь возникновения отклонений в половом развитии у детей с ВБЭ с клинической формой заболевания ($p < 0,001$). Степень тяжести клинических проявлений ВБЭ по шкале EBDASI была достоверно выше у детей в группе с отклонениями в половом развитии ($p = 0,000$). Антропометрические показатели BAZ и HAZ в группе детей с отклонениями в половом развитии были статистически значимо снижены ($p = 0,000$, $p = 0,000$ соответственно), что означает достоверно более высокую частоту развития недостаточности питания у данной когорты пациентов. Базальные уровни ФСГ и ЛГ ($p = 0,000$, $p = 0,001$ соответственно), эстрадиола и тестостерона ($p = 0,002$, $p = 0,000$ соответственно) были достоверно ниже у детей с отклонениями в половом развитии. Выявлена статистически значимая связь в исследуемых группах со стадией полового развития по шкале Таннера ($p = 0,032$). Среди всех пациентов с ВБЭ ($n = 50$), ЗПР была диагностирована у 7 (14%) пациентов, при этом все пациенты страдали РДБЭ и имели низкий базальный уровень ЛГ, сниженные значения эстрадиола и тестостерона, что позволило установить им диагноз гипогГ.

Заключение. У пациентов с ВБЭ с наиболее тяжелой степенью клинических проявлений, сопровождающейся декомпенсированной недостаточностью питания многофакторного генеза, имеются отклонения в половом развитии и по достижению возраста 13 лет девочками и 14 лет мальчиками, может развиваться транзисторный (симптоматический) гипогГ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: врожденный буллезный эпидермолиз, половое развитие, задержка полового развития, недостаточность питания, EBDASI.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

State of sexual development in children with congenital epidermolysis bullosa

М. А. Leonova^{1,2}, N. N. Murashkin^{1,3,4,5}

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

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

³First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

⁴Central State Medical Academy of the Administration of the President of Russian Federation, Moscow, Russia

⁵Interregional Public Organization 'Society for Pediatric Dermatologists', Moscow, Russia

SUMMARY

Purpose of the study. Assess the state of sexual development in children with CEB.

Methods and materials. The study included 50 children aged 8.11 to 17.80 years with CEB who were treated at the National Medical Research Centre for Children's Health (Moscow, Russia) from December 2020 to April 2022. Anthropometric parameters, the stage of sexual development on the Tanner scale, bone age, the level of pituitary (FSH, LH) and sex (estradiol, testosterone) hormones, additional hormonal parameters (cortisol, DHEA-sulfate, 17OHP, ACTH, prolactin, TSH, T3, T4, insulin), ultrasound of the pelvic organs for girls and ultrasound of the scrotum organs in boys, the results of a psychological and pedagogical examination (questionnaire according to S. Bem, 'drawing of a person' by K. Machover, D. Wechsler's test) were assessed in all patients. The data are presented using median (Me), quartiles of 25 and 75% [Q25; Q75] and standard error (SE). Due to the small number of observations, nonparametric statistical criteria were used to assess the significance of the differences in the obtained indicators.

Results. According to the results of the study, a statistically significant relationship was established between the occurrence of deviations in sexual development in children with CEB and the clinical form of the disease ($p < 0,001$). The severity of clinical manifestations of CEB according to the EBDASI scale was significantly higher in children in the group with deviations in sexual development ($p = 0,000$) compared with the group of children with normal sexual development. Anthropometric indicators of BAZ and HAZ in the group of children with deviations in sexual development were statistically significantly reduced ($p = 0,000$, $p = 0,000$, respectively) compared with children with normal sexual development, which means a significantly higher

incidence of malnutrition in this cohort of patients. Basal levels of FSH and LH ($p = 0,000$, $p = 0,001$, respectively), estradiol and testosterone ($p = 0,002$, $p = 0,000$, respectively) were significantly lower in children with abnormalities in sexual development compared with children with normal sexual development. A statistically significant relationship was revealed in the studied groups with the stage of sexual development according to Tanner scale ($p = 0,032$). Among all patients with CEB ($n = 50$), delay puberty was diagnosed in 7 patients (14%), while all patients suffered from RDEB and had low basal LH levels, reduced estradiol and testosterone values, which allowed them to be diagnosed with hypogonadotropic hypogonadism (HH). **Conclusions.** In patients with CEB with the most severe degree of clinical manifestations, accompanied by decompensated malnutrition of multifactorial genesis, there are deviations in sexual development and upon reaching the age of 13 years, girls and boys develop transient (symptomatic).

KEYWORDS: congenital epidermolysis bullosa, sexual development, delayed sexual development, malnutrition, EBDASI.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) является группой редких фенотипически и генетически гетерогенных заболеваний кожи, проявляющихся образованием пузырей на коже и (или) слизистых оболочках при минимальном физическом и (или) химическом воздействии, а также спонтанно в результате мутации в генах, кодирующих синтез структурных белков в эпидермисе и зоне базальной мембраны кожи [1, 2].

Согласно современной классификации (2020), ВБЭ включает четыре основных клинических формы заболевания:

- 1) простой буллезный эпидермолиз (ПБЭ) с образованием пузырей на уровне базального слоя эпидермиса;
- 2) пограничный буллезный эпидермолиз (погрБЭ) с образованием пузырей в зоне светлой пластинки базальной мембраны (*lamina lucida*);
- 3) дистрофический буллезный эпидермолиз (ДБЭ) с образованием пузырей в зоне плотной пластинки базальной мембраны (*lamina densa*);
- 4) буллезный эпидермолиз Киндлера (БЭК) с образованием пузырей в эпидермисе на разных уровнях [3].

Основные клинические формы ВБЭ подразделяются на 35 подтипов (14 ПБЭ, 9 погрБЭ, 11 ДБЭ, 1 БЭК) с аутосомно-доминантным или рецессивным типом наследования [3].

Для ВБЭ характерен широкий спектр клинических проявлений с развитием при тяжелом течении заболевания внекожных осложнений. При ВБЭ могут наблюдаться поражения ЖКТ (пузыри и эрозии на всем его протяжении, заращение вестибулярных складок, анкилоглоссия, микростомия, стриктуры пищевода с явлениями дисфагии и эзофагодии, поражение слизистой оболочки тонкой и толстой кишок, сопровождающиеся гипоальбуминемией, гипопроteinемией, умеренной или тяжелой мальабсорбцией, хронические запоры, мегаколон и т.д.), зубочелюстной системы (недоразвитие челюстей, скученность зубов, гипоплазия эмали, множественный кариес, частичная или полная адентия), опорно-двигательного аппарата (остеоопения и остеопороз, псевдосиндактилии, сгибательные контрактуры и анкилоз суставов, торакальный и тораколумбальный сколиоз), 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), рецидивирующие вторичные инфекции кожи, хроническая рефрактерная анемия. Данные факторы способствуют развитию у пациентов с ВБЭ недостаточности питания многофакторного генеза, которая, в свою очередь, может являться одной из причин задержки физического, полового и психологического развития [4–6].

Многие исследования показывают, что задержка полового развития (ЗПР), сопровождающаяся сокращением продолжительности и интенсивности пубертатного скачка роста, нарушением фертильности, часто отмечается у детей, страдающих хроническими заболеваниями [7].

В пубертатный период, который в норме происходит в возрастном промежутке у девочек 8–13 лет и у мальчиков 9–14 лет, гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ) стимулирует гонадотропные клетки передней доли гипофиза секретировать гонадотропные гормоны: лютеинизирующий гормон (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ). ЛГ в первую очередь стимулирует специализированные интерстициальные клетки (клетки теки в яичниках, клетки Лейдига в яичках) для синтеза половых стероидов (эстрогена и тестостерона соответственно), в то время как ФСГ стимулирует рост фолликулов яичников, производящих эстрадиол, ингибин В и гаметы (яйцеклетки) у девочек или развитие семенных канальцев, производящих ингибин В и сперматозоиды у мальчиков. Эти половые стероиды отвечают за развитие вторичных половых признаков, которые ассоциируются с половым созреванием и становлением репродуктивной функции [8, 9].

В клинической практике для оценки стадии полового развития ребенка на основе изменений вторичных половых признаков используется шкала Таннера. У девочек первым признаком начала истинного полового созревания является развитие молочных желез (телархе), а у мальчиков – увеличение яичек, при котором их размер увеличивается до объема 3 мл и более и длины 2,5 см [10, 11].

ЗПР определяется как отсутствие вторичных половых признаков у детей, достигших верхнего возрастного периода начала полового созревания, что соответствует возрасту примерно 13 лет для девочек и 14 лет – для мальчиков [10, 11]. Установить ЗПР у девочек также возможно в случае отсутствия менархе при достижении возраста 15 лет (первичная аменорея) [12].

Причины ЗПР можно условно разделить на две категории на основании типа нарушения гипоталамо-гипофизарно-гонадной (ГГГ) оси: гипергонадотропный гипогонадизм (гиперГГ) и гипогонадотропный гипогонадизм (гипоГГ), каждый

из которых, в свою очередь, подразделяется на врожденный и приобретенный. Единственным исключением является конституциональная задержка роста и полового созревания, когда начало полового развития происходит на верхней границе возрастной нормы или позднее. ГиперГГ характеризуется повышенным уровнем гонадотропных гормонов и недостаточностью продукции половых стероидов гонадами (первичный гипогонадизм). ГипоГГ (вторичный гипогонадизм) подразделяется на перманентный гипоГГ (характеризуется низкими уровнями ЛГ и ФСГ вследствие гипоталамических или гипофизарных расстройств) и транзиторный гипоГГ (симптоматический гипоГГ), при котором ЗПР обусловлена задержкой созревания ГГГ оси и вторична по отношению к основному заболеванию [9, 13].

О влиянии ВБЭ на половое развитие детей из исследований практически ничего не известно, хотя, по данным отдельных клинических наблюдений, ЗПР может встречаться у детей с наиболее тяжело протекающими клиническими формами ВБЭ, сопровождающимися недостаточностью питания многофакторного генеза [5, 14], поэтому данный вопрос остается актуальным для изучения.

Цель работы: оценить состояние полового развития у детей с ВБЭ с помощью клинических, лабораторных и инструментальных методов диагностики.

Материалы и методы

В данное проспективное исследование было включено 50 детей с установленным диагнозом ВБЭ, проходивших лечение в отделении детской дерматологии с группой лазерной хирургии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России с декабря 2020 по апрель 2022 года, в возрасте от 8,11 до 17,8 года.

Критерии включения: пациенты с различными клиническими формами ВБЭ в возрасте от 8 до 18 лет. Критерии невключения: пациенты с установленным диагнозом гиперГГ, гипоГГ (врожденный, приобретенный при патологии ЦНС); пациенты, получавшие терапию половыми стероидами и (или) гонадотропинами; наличие у пациентов заболеваний эндокринной системы; наличие у пациентов хронических соматических заболеваний, не обусловленных осложнениями основного диагноза ВБЭ.

Таблица 1
Диагностическое значение Z-score антропометрических показателей [6]

Критерий	Показатель	Диагностическое значение
WAZ (Weight-for-Age Z-score)	Z-score < -2	Характеризует недостаточность питания
	Z-score > +1	Свидетельствует об избыточной массе или ожирении
HAZ (Height-for-Age Z-score)	Z-score < -2	Характеризует низкорослость, может свидетельствовать о хронической белково-энергетической недостаточности
	Z-score > +1	Избыточная масса тела
BAZ (BMI-for-Age Z-score)	Z-score < -2	Недостаточность питания
	Z-score > +2	Ожирение

Диагноз и клиническая форма ВБЭ были установлены на основании данных клинической картины, личного и семейного анамнеза с последующим подтверждением с помощью молекулярно-генетического исследования методом массового параллельного секвенирования на оборудовании Ion S5 (Thermo Fisher Scientific, США).

У всех пациентов оценивались антропометрические показатели, стадия полового развития по шкале Таннера, костный возраст, уровень гонадотропных (ФСГ, ЛГ) и половых (тестостерон, эстрадиол), дополнительных гормональных показателей (кортизол, ДГЭА-сульфат, 17ОНР, АКТГ, пролактин, ТТГ, Т3, Т4, инсулин), морфометрические параметры развития гонад по данным УЗИ органов малого таза (ОМТ) у девочек и органов мошонки (ОМ) у мальчиков, результаты психолого-педагогического обследования (опросник по С. Бэм, методика «рисунок человека» К. Махвер, тест Д. Векслера, которые по результатам консультативной встречи с медицинским психологом были проведены 21, 23 и 44 пациентам соответственно исходя из их актуального психологического и соматического состояния).

По результатам проведенного обследования все пациенты были распределены на две группы: первая группа – пациенты с нормальным половым развитием ($n = 18$) и вторая группа – пациенты с отклонениями в половом развитии ($n = 32$).

Определение массы тела и роста детей проводилось с помощью стандартных откалиброванных весов и ростомера. Оценка показателей физического развития детей проводилась с помощью специализированной программы ВОЗ Anthro Plus для детей в возрасте от 5 до 18–19 лет и расчета значений Z-score, характеризующих отклонения полученных значений индивидуальных показателей от средних значений для данной популяции, поделенных на стандартное отклонение среднего значения показателя. Исследуемые показатели характеризовали Z-score: масса тела к возрасту (WAZ) (данный показатель определяют у детей до 10 лет), длина тела (рост) к возрасту (HAZ), индекс массы тела к возрасту (BAZ). Значения Z-score антропометрических показателей для диагностики отклонений в физическом развитии представлены в таблице 1.

Степень тяжести ВБЭ оценивалась с помощью расчета индекса активности и рубцевания буллезного эпидермолиза EBDASI (Epidermolysis Bullosa Activity and Scarring Index). Индекс основан на оценке клинических признаков активности заболевания отдельно от признаков хронического повреждения в пяти областях (кожа, скальп, слизистые оболочки, ногти, другие эпителизированные ткани и органы). Легкой, средней и тяжелой степени тяжести заболевания соответствуют суммарные баллы 0–42, 43–106 и 107–506 соответственно [15].

Оценку полового развития детей проводили на основании данных осмотра и классификации стадий полового развития Таннера, а также результатов УЗИ ОМ у мальчиков. Дополнительно у девочек отмечали возраст менархе.

Для определения уровня ФСГ, ЛГ, эстрадиола, тестостерона, кортизола, ДГЭА-сульфата, АКТГ, пролактина, ТТГ, Т3, Т4, инсулина была использована аппаратура cobas e 411 (Roche Diagnostics, Швейцария). Определение уровня 17ОНР проводилось ручным методом с использованием набора реагентов для ИФА 17ОНР ELISA (DRG, Германия).

Таблица 2
Сравнительная характеристика результатов клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования у детей с ВБЭ

Показатели	Пациенты с нормальным половым развитием (n = 18)		Пациенты с отклонениями в половом развитии (n = 32)		Уровень значимости p
	Me [Q25; Q75]	SE	Me [Q25; Q75]	SE	
Рост	158,00 (142,50; 165,00)	3,56	134,50 (125,00; 144,75)	2,34	0,000
Вес	43,60 (40,00; 58,00)	3,76	23,00 (20,20; 30,00)	1,59	0,000
HAZ	-0,22 (-1,02; 0,52)	0,24	-1,62 (-2,54; -1,08)	0,28	0,000
BAZ	-0,30 (-1,72; 0,80)	0,31	-3,42 (-4,53; -1,74)	0,35	0,000
EBDASI активность	18,00 (11,00; 28,00)	5,65	72,50 (35,50; 100,00)	5,95	0,000
EBDASI повреждение	51,00 (34,00; 82,00)	8,76	118,00 (63,00; 151,00)	8,19	0,000
EBDASI суммарный балл	65,50 (42,00; 101,00)	13,89	176,00 (96,00; 233,00)	13,21	0,000
Стадия Таннера	4,00 (2,00; 4,00)	0,33	1,00 (1,00; 2,00)	0,12	0,000
Костный возраст	13,50 (11,10; 17,00)	0,73	10,25 (8,00; 12,15)	0,41	0,000
ФСГ	3,06 (2,57; 5,10)	0,50	1,70 (0,71; 2,37)	0,42	0,000
ЛГ	2,68 (1,09; 3,86)	0,60	0,14 (0,07; 2,37)	0,33	0,001
Эстрадиол	61,34 (38,00; 115,80)	17,30	37,00 (22,50; 57,77)	5,08	0,002
Тестостерон	1,01 (0,69; 4,28)	2,17	0,45 (0,35; 0,57)	0,70	0,000
Кортизол	321,25 (250,70; 456,90)	30,85	334,35 (207,65; 464,60)	28,80	0,975
ДГЭА-сульфат	4,23 (2,46; 7,39)	0,75	1,71 (0,70; 2,44)	0,29	0,000
17ОНР	3,30 (2,32; 4,27)	0,40	2,28 (2,01; 4,27)	0,40	0,307
АКТГ	5,92 (4,82; 11,56)	1,27	6,59 (2,81; 11,67)	1,03	0,627
Пролактин	328,11 (264,34; 477,76)	35,96	320,98 (205,08; 465,96)	46,88	0,599
ТТГ	2,01 (1,17; 2,37)	0,29	1,90 (1,57; 2,83)	0,23	0,663
T3	4,83 (4,71; 5,71)	0,16	5,15 (4,51; 5,92)	0,15	0,919
T4	13,08 (12,06; 15,19)	0,56	12,62 (11,64; 13,83)	0,35	0,293
Инсулин	10,91 (8,69; 18,48)	3,01	8,68 (4,60; 14,25)	2,78	0,045

Морфометрические параметры развития матки и яичников у девочек оценивали с помощью трансабдоминального ультразвукового исследования органов малого таза на аппарате GE Vivid E9 (GE Healthcare, США) в режиме Pelvic, яичек – у мальчиков с помощью ультразвукового исследования органов мошонки на аппарате GE Vivid E9 (GE Healthcare, США) в режиме Scrotal без предварительной подготовки к исследованию.

Костный возраст определяли по данным рентгенографии кистей с захватом лучезапястных суставов в прямой проекции, выполненной на рентгеновском аппарате Luminos dRF Max (Siemens, Германия). Анализ рентгенограмм проводился при использовании программ Aulichology 20 bone и рентгеновской таблицы костного возраста для здоровых детей и подростков средней полосы Российской Федерации.

Психолого-педагогическое обследование пациентов (показатели самооотношения, социальной адаптации) проводилось медицинскими психологами и дефектологами

с использованием следующих методик: опросник по С. Бэм, «рисунок человека» К. Махвер, тест Д. Векслера.

Статистический анализ данных проводился при помощи пакета статистических программ Statistica 13.3. (StatSoft, США). Данные представлены с использованием медианы (Me), квартилей 25 и 75 % [Q25; Q75] и стандартной ошибки (SE). Из-за малого числа наблюдений для оценки значимости различий полученных показателей использовались непараметрические статистические критерии, в частности U-критерий Манна – Уитни.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (выписка из протокола № 3 от 21.03.2021).

Результаты и обсуждение

Характеристика исследуемых показателей у детей с нормальным половым развитием и отклонениями в половом развитии представлена в *таблицах 2, 3, 4, 5*.

Таблица 3
Сравнительная характеристика морфометрических параметров развития матки и яичников у девочек с ВБЭ

Показатели	Пациенты с нормальным половым развитием (n = 12)		Пациенты с отклонениями в половом развитии (n = 15)		Уровень значимости p
	Me [Q25; Q75]	SE	Me [Q25; Q75]	SE	
Длина тела матки	45,50 (33,50; 53,50)	1,97	30,00 (28,00; 38,00)	1,73	0,009
Ширина тела матки	20,50 (14,00; 28,50)	1,57	11,00 (9,00; 14,00)	0,97	0,000
Переднезадний размер тела матки	35,50 (20,50; 42,50)	2,54	12,00 (11,00; 17,00)	1,50	0,002
Длина правого яичника	31,50 (25,00; 36,50)	1,57	18,00 (17,00; 20,00)	0,98	0,000
Ширина правого яичника	18,00 (15,00; 22,50)	0,94	12,00 (10,00; 13,00)	0,70	0,000
Толщина правого яичника	17,50 (15,50; 20,00)	0,86	12,00 (10,00; 14,00)	0,85	0,000
Длина левого яичника	31,50 (25,50; 37,50)	1,05	19,00 (17,00; 21,00)	0,95	0,000
Ширина левого яичника	18,00 (15,50; 21,00)	1,03	10,00 (7,00; 14,00)	0,86	0,000
Толщина левого яичника	17,00 (15,00; 22,50)	1,57	12,00 (8,00; 15,00)	0,85	0,000
Объем матки	17,58 (9,75; 31,91)	2,70	2,17 (1,67; 4,11)	0,63	0,000
Объем правого яичника	4,88 (3,24; 8,76)	0,73	1,06 (0,78; 2,00)	0,27	0,000
Объем левого яичника	5,40 (3,44; 8,13)	0,64	0,87 (0,64; 2,15)	0,26	0,000

Таблица 4
Сравнительная характеристика морфометрических параметров развития яичек у мальчиков с ВБЭ

Показатели	Пациенты с нормальным половым развитием (n = 6)		Пациенты с отклонениями в половом развитии (n = 17)		Уровень значимости p
	Me [Q25; Q75]	SE	Me [Q25; Q75]	SE	
Длина правого яичка	46,00 (29,00; 50,00)	5,00	18,00 (17,00; 27,00)	1,80	0,000
Ширина правого яичка	21,00 (14,00; 24,00)	2,39	8,60 (8,00; 13,00)	0,91	0,001
Толщина правого яичка	21,00 (14,00; 24,00)	2,39	9,00 (8,00; 13,00)	0,91	0,001
Длина левого яичка	44,00 (29,00; 50,00)	4,55	18,00 (17,00; 29,00)	1,94	0,001
Ширина левого яичка	20,50 (14,00; 23,00)	2,35	8,7 (8,00; 14,00)	1,10	0,002
Толщина левого яичка	20,50 (14,00; 23,00)	2,35	10,00 (8,00; 14,00)	1,16	0,007
Объем правого яичка	11,23 (2,97; 15,40)	2,51	0,78 (0,56; 2,30)	0,44	0,001
Объем левого яичка	10,10 (2,97; 12,58)	2,44	0,80 (0,56; 2,97)	0,59	0,001
Стадия Таннера	4,00 (1,00; 5,00)	0,76	1,00 (1,00; 1,00)	0,09	0,002

Таблица 5
Сравнительная характеристика результатов психолого-педагогического обследования пациентов с ВБЭ с помощью теста Д. Векслера

Показатели	Пациенты с нормальным половым развитием (n = 15)		Пациенты с отклонениями в половом развитии (n = 29)		Уровень значимости p
	Me [Q25; Q75]	SE	Me [Q25; Q75]	SE	
Векслер вербальный	84,00 (74,00; 92,00)	4,30	72,00 (66,00; 82,00)	3,42	0,041
Векслер невербальный	91,87 (85,00; 102,00)	2,82	87,00 (74,00; 101,00)	5,14	0,450
Векслер общий	86,87 (79,00; 96,00)	2,78	79,00 (73,00; 94,00)	4,28	0,165

При распределении детей на группы по полу статистически значимая связь между исследуемыми признаками отсутствовала, в связи чем такое деление пациентов в данном исследовании было неприменимо.

В группе детей с нормальным половым развитием находились 12 (66,7%) девочек и 6 (33,3%) мальчиков, средний возраст детей в данной группе составил 13,90 ± 3,05 года.

В группе детей с отклонениями в половом развитии находились 15 (46,9%) девочек и 17 (53,1%) мальчиков, средний возраст детей данной группы составил 13,25 ± 2,80 года.

По результатам исследования была установлена статистически значимая связь развития отклонений в половом развитии у детей с ВБЭ с клинической формой заболевания ($p < 0,001$). Среди детей в группе с отклонениями

в половом развитии диагноз ПБЭ был установлен у 2 (6,3 %) детей, ПгрБЭ – у 2 (6,3 %) детей, доминантного ДБЭ (ДДБЭ) – ни у одного (0,0 %) ребенка, рецессивного ДБЭ (РДБЭ) – у 26 (81,3 %) детей, БЭК – у 2 (6,3 %) детей. Группу с нормальным половым развитием составили 6 (33,3 %) детей с ПБЭ, 1 (5,6 %) ребенок – с ПгрБЭ, 11 (61,1 %) детей – с ДДБЭ, пациентов с диагнозами РДБЭ и БЭК в группе не наблюдалось (0,0 %).

Нами была выявлена статистически значимая связь возникновения отклонений в половом развитии у детей со степенью тяжести клинических проявлений ВБЭ по шкале EBDASI ($p < 0,001$). В группе пациентов с отклонениями в половом развитии тяжелая степень тяжести ВБЭ была установлена у 21 (65,6 %) ребенка, средняя – у 11 (34,4 %) детей, пациентов с легкой степенью тяжести ВБЭ в группе не наблюдалось (0,0 %), в то время как в группе с нормальным половым развитием находилось 3 (16,7 %) детей с тяжелой степенью тяжести, 11 (61,1 %) детей – со средней степенью тяжести и 4 (22,2 %) детей – с легкой степенью тяжести. При проведении сравнительного анализа показатели степени активности, хронического повреждения и суммарного значения степени тяжести ВБЭ по шкале EBDASI были значительно выше у пациентов в группе с отклонениями в половом развитии ($p = 0,000$, $p = 0,000$, $p = 0,000$ соответственно).

Была установлена статистически значимая умеренная обратная корреляционная связь степени тяжести ВБЭ со стадией полового развития по шкале Таннера ($r = -0,5090$, $p = 0,000$), костным возрастом ($r = -0,4711$, $p = 0,001$), HAZ ($r = -0,6013$, $p = 0,000$), BAZ ($r = -0,6915$, $p = 0,000$), ФСГ ($r = -0,4258$, $p = 0,002$), тестостероном ($r = -0,3074$, $p = 0,030$), ДГЭА-сульфатом ($r = -0,5064$, $p = 0,000$), 17ОНР ($r = -0,3355$, $p = 0,017$) и слабая обратная корреляционная связь с ЛГ ($r = -0,2985$, $p = 0,035$), инсулином ($r = -0,2846$, $p = 0,045$).

При оценке антропометрических данных была установлена статистически значимая связь в группах с BAZ ($p < 0,001$) и HAZ ($p = 0,042$). Следует отметить, что Z-score BAZ является основным показателем для оценки нутритивного статуса у детей, а снижение Z-score HAZ может отражать наиболее тяжелые формы недостаточности питания. В связи с тем, что Z-score WAZ определяют у детей только от 0 до 10 лет, показатель в исследовании не рассчитывали в связи с малым количеством наблюдений данного возрастного периода. В группе детей с отклонениями в половом развитии наблюдались: снижение BAZ ниже -2 – у 23 детей (71,9 %), что характеризует наличие у данных пациентов недостаточности питания; избыточная масса тела (BAZ выше $+1$) – у 1 (3,1 %) ребенка; ожирение (BAZ выше $+2$) – у 1 (3,1 %) ребенка; нормальные величины – у 7 (21,9 %) детей. Снижение HAZ ниже -2 в данной группе было у 12 (37,5 %) детей, у 2 (6,3 %) детей HAZ был более $+1$, а у остальных 18 (56,3 %) детей находился в пределах нормы.

В группе детей с нормальным половым развитием у 14 (77,8 %) пациентов BAZ и у 16 (88,9 %) пациентов HAZ находились в пределах нормы, у 1 (5,6 %) пациента наблюдалось снижение BAZ и HAZ ниже -2 , что свидетельствует о недостаточности питания, у 2 (11,1 %) паци-

ентов отмечалась избыточная масса тела (BAZ выше $+1$) и у 1 (5,6 %) пациента ожирение (BAZ выше $+2$, HAZ ниже $+1$). При проведении сравнительного анализа все антропометрические показатели (BAZ, HAZ) у детей с отклонениями в половом развитии были статистически значимо ниже ($p = 0,000$, $p = 0,000$ соответственно), чем у детей с нормальным половым развитием. Таким образом, мы диагностировали выраженное снижение нутритивного статуса у детей с наиболее тяжелой степенью тяжести клинических проявлений ВБЭ, большая часть которых входили в группу детей с отклонениями в половом развитии.

При исследовании уровня гонадотропных и половых гормонов была выявлена статистически значимая связь в исследуемых группах с ЛГ, эстрадиолом, тестостероном ($p < 0,001$, $p = 0,007$, $p = 0,007$ соответственно). При проведении сравнительного анализа базальные уровни ФСГ и ЛГ были достоверно ниже у детей с отклонениями в половом развитии по сравнению с детьми с нормальным половым развитием ($p = 0,000$, $p = 0,001$ соответственно), уровни эстрадиола и тестостерона также были статистически значимо снижены у детей с отклонениями в половом развитии по сравнению с детьми с нормальным половым развитием ($p = 0,002$, $p = 0,000$ соответственно). Морфометрические параметры развития матки и яичников у девочек и яичек у мальчиков были статистически значимо ниже у детей с отклонениями в половом развитии (табл. 3, 4).

Выявлена статистически значимая связь в исследуемых группах со стадией полового развития по шкале Таннера ($p = 0,032$). Среди всех пациентов с ВБЭ ($n = 50$), ЗПР была диагностирована у 7 (14 %) пациентов, при этом все пациенты страдали РДБЭ и имели низкий базальный уровень ЛГ, сниженные значения эстрадиола и тестостерона, что позволило установить им диагноз гипогонадизма.

Была выявлена статистически значимая связь в исследуемых группах с костным возрастом ($p < 0,001$). В группе пациентов с отклонениями в половом развитии отставание костного возраста от календарного было выявлено у 24 (48,0 %) пациентов, соответствие костного возраста календарному – у 9 (28,1 %) пациентов, и опережение костного возраста календарного – у 1 (3,1 %) пациента. В группе пациентов с нормальным половым развитием соответствие костного возраста календарному наблюдалось у 13 (72,2 %), отставание – у 2 (11,1 %), опережение – у 3 (16,7 %) детей. При проведении сравнительного анализа костный возраст у пациентов с отклонениями в половом развитии был достоверно ниже, чем у пациентов с нормальным половым развитием ($p = 0,000$).

При проведении психолого-педагогического обследования детей было показано, что вербальная составляющая когнитивных функций у детей, оцененная с помощью теста Д. Векслера, была несколько ниже в группе детей с отклонениями в половом развитии ($p = 0,041$), в то время как статистически значимых различий в невербальной части и общем уровне развития не наблюдалось. Статистически значимых различий в группах по уровню кортизола, 17ОНР, АКТИ, пролактина, ТТГ, Т3, Т4, результатам психолого-педагогического обследования (опросник С. Бэм, методика «рисунок человека» К. Махвер) выявлено не было.

Заключение

Пациентам с ВБЭ, особенно при тяжелых клинических формах ВБЭ, необходимо контролировать антропометрические показатели развития, костный возраст, при достижении возраста 13 лет у девочек и 14 лет у мальчиков – уровни гонадотропных (ФСГ, ЛГ) и половых гормонов (эстрадиол, тестостерон), УЗИ ОМТ – у девочек и УЗИ ОМ – у мальчиков.

У пациентов с наиболее тяжелыми клиническими формами ВБЭ, сопровождающимися развитием декомпенсированной недостаточности питания многофакторного генеза, развивается вторичный (симптоматический) по отношению к основному заболеванию гипоГГ со снижением продукции гонадотропных (ФСГ, ЛГ) и половых гормонов (эстрадиол, тестостерон).

Поскольку у данных пациентов гипоГГ является следствием основной патологии, необходимо проводить мероприятия, направленные на своевременную диагностику, профилактику и компенсацию белково-энергетической недостаточности и дефицита микроэлементов у пациентов, а также борьбу с рецидивирующими инфекциями кожи.

Для ряда пациентов данные мероприятия могут быть недостаточными, и для индукции полового созревания и достижения состояния половой зрелости им может потребоваться гормонозаместительная терапия путем введения гонадотропинов и (или) половых стероидов, однако тактика выбора лечения определяется актуальным состоянием пациента и командой специалистов различного профиля (детский эндокринолог, диетолог и т.д.), поэтому данный вопрос остается открытым в детской практике.

Также всем пациентам с ВБЭ показано проведение психолого-педагогического консультирования с целью определения индивидуальных психологических и возрастных потребностей ребенка для реализации комплексной реабилитации. Включение психолого-педагогической помощи в процесс лечения направлено на социальную адаптацию пациентов и формирование комплаентного поведения ребенка в соответствии с актуальными психоэмоциональными возможностями и способствует повышению качества жизни ребенка и его окружения.

Список литературы / References

1. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Jun; 70 (6): 1103–26. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.01.903. Epub 2014 Mar 29. PMID: 24690439.
2. Has C, Fischer J. Inherited epidermolysis bullosa: New diagnostics and new clinical phenotypes. *Exp Dermatol*. 2019 Oct; 28 (10): 1146–1152. DOI: 10.1111/exd.13668. Epub 2018 Jun 28. PMID: 29679399.
3. Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling MC, et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol*. 2020 Oct; 183 (4): 614–627. DOI: 10.1111/bjd.18921. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32017015.
4. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Sep; 61 (3): 367–84; quiz 385–6. DOI: 10.1016/j.jaad.2009.03.052. PMID: 19700010.
5. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part II. Other organs. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Sep; 61 (3): 387–402; quiz 403–4. DOI: 10.1016/j.jaad.2009.03.053. PMID: 19700011.
6. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н., Епишев П.В., Чумбадзе Т.Р., Петровская М.И., Митюшин И.А. Коррекция нутритивного статуса в комплексной терапии детей, страдающих дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (6): 577–86.
Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S., Murashkin N.N., Epishev P.V., Chumbadze T.R., Petrovskaya M.I., Mityushin I.A. Correction of nutritional status in the complex therapy of children suffering from a dystrophic form of congenital epidermolysis bullosa. *Pediatric Pharmacology*. 2016; 13 (6): 577–86.
7. Simon D. Puberty in chronically diseased patients. *Horm Res*. 2002; 57 Suppl 2: 53–6. DOI: 10.1159/000058102. PMID: 12065928.
8. Palmert MR, Dunkel L. Clinical practice. Delayed puberty. *N Engl J Med*. 2012 Feb 2; 366 (5): 443–53. DOI: 10.1056/NEJMcpl109290. PMID: 22296078.
9. Dye AM, Nelson GB, Diaz-Thomas A. Delayed Puberty. *Pediatr Ann*. 2018 Jan 1; 47 (1): e16–e22. DOI: 10.3928/19382359-20171215-01. PMID: 29323692.
10. Wolf RM, Long D. Pubertal Development. *Pediatr Rev*. 2016 Jul; 37 (7): 292–300. DOI: 10.1542/pir.2015-0065. PMID: 27368360.
11. Tang C, Zafar Gondal A, Damian M. Delayed Puberty. 2021 Aug 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 31335042.
12. Young J, Xu C, Papadakis GE, Acicmo JS, et al. Clinical Management of Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism. *Endocr Rev*. 2019 Apr 1; 40 (2): 669–710. DOI: 10.1210/er.2018-00116. PMID: 30698671.
13. Wei C, Davis N, Honour J, et al. The investigation of children and adolescents with abnormalities of pubertal timing. *Ann Clin Biochem*. 2017 Jan; 54 (1): 20–32. DOI: 10.1177/0004563216668378. Epub 2016 Sep 28. PMID: 27555666.
14. Martinez AE, Allgrove J, Brain C. Growth and pubertal delay in patients with epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin*. 2010 Apr; 28 (2): 357–9. XII. DOI: 10.1016/j.def.2010.01.007. PMID: 20447503.
15. Loh CC, Kim J, Su JC, Daniel BS, et al. Development, reliability, and validity of a novel Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index (EBDASI). *J Am Acad Dermatol*. 2014 Jan; 70 (1): 89–97. e1–13. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.09.041. PMID: 24355263.
16. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 752 с. ISBN 978–5–9704–2471–1.
Endocrinology. National guidelines. Short edition. Ed. I.I. Dedov, G.A. Melnichenko. M.: GEOTAR-Media, 2013. 752 p. ISBN 978–5–9704–2471–1.

Статья поступила / Received 03.11.22
Получена после рецензирования / Revised 07.11.22
Принята в печать / Accepted 10.11.22

Сведения об авторах

Леонова Мария Алексеевна, м.н.с. лаборатории патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии¹, ассистент кафедры дерматовенерологии². ORCID: 0000-0001-5739-0941
Мурашкин Николай Николаевич, д.м.н., проф., врач-дерматовенеролог, рук. НИИ детской дерматологии, зав. отделением дерматологии с группой лазерной хирургии, зав. лабораторией патологии кожи у детей¹, проф. кафедры педиатрии и детской ревматологии³, проф. кафедры дерматовенерологии и косметологии⁴, президент⁵. ORCID: 0000-0003-2252-8570

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва
²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва
⁴ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва
⁵МОО «Общество детских дерматологов», Москва

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

Для цитирования: Леонова М.А., Мурашкин Н.Н. Состояние полового развития у детей с врожденным буллезным эпидермолизом. *Медицинский алфавит*. 2022; (27): 50–56. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-50-56>.

About authors

Leonova Maria A., junior researcher at Laboratory of Skin Pathology in Children of Department of Scientific Research in Pediatrics¹, assistant at Dept of Dermatovenereology². E-mail: dr.maria.leonova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5739-0941
Murashkin Nikolai N., DM Sci (habil.), professor, dermatovenereologist, head of Research Institute for Pediatric Dermatology, head of Dept of Dermatology with a group of laser surgery, head of Laboratory of Skin Pathology¹, professor at Dept of Pediatrics and Rheumatology³, professor at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology⁴, president⁵. ORCID: 0000-0003-2252-8570

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

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

³First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

⁴Central State Medical Academy of the Administration of the President of Russian Federation, Moscow, Russia

⁵Interregional Public Organization 'Society for Pediatric Dermatologists', Moscow, Russia

Corresponding author: Leonova Maria A. E-mail: dr.maria.leonova@gmail.com

For citation: Leonova M.A., Murashkin N.N. State of sexual development in children with congenital epidermolysis bullosa. *Medical alphabet*. 2022; (27): 50–56. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-50-56>.

