

Федеральное государственное автономное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ЛЕОНОВА МАРИЯ АЛЕКСЕЕВНА

**СОСТОЯНИЕ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ
С ВРОЖДЕННЫМ БУЛЛЕЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ**

3.1.21 - Педиатрия
3.1.23 - Дерматовенерология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук,
профессор Мурашкин Николай Николаевич

доктор медицинских наук,
профессор Дворников Антон Сергеевич

Москва 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	4
Введение.....	7

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....14

1.1. Этиология и эпидемиология, патогенез, классификация врожденного буллезного эпидермолиза.....	14
1.2. Основные клинические формы врожденного буллезного эпидермолиза.....	16
1.3. Внекожные осложнения врожденного буллезного эпидермолиза.....	19
1.4. Оценка степени тяжести клинических проявлений врожденного буллезного эпидермолиза.....	22
1.5. Диагностика врожденного буллезного эпидермолиза.....	24
1.6. Лечение врожденного буллезного эпидермолиза.....	25
1.7. Состояние полового развития у детей с врожденным буллезным эпидермолизом.....	26
1.8. Половые гормоны и кожа.....	31
1.9. Методы оценки состояния полового развития у детей.....	35

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....45

2.1. Объем исследования.....	45
2.2. Дизайн исследования.....	49
2.3. Методы исследования состояния полового развития у детей с врожденным буллезным эпидермолизом.....	50
2.3.1. Клинические методы исследования.....	50
2.3.2. Лабораторные методы исследования.....	52
2.3.3. Инструментальные методы исследования.....	53
2.3.4. Статистические методы исследования.....	54

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ.....	57
3.1. Клинико-статистическая характеристика групп.....	57
3.2. Взаимосвязь соответствия полового развития возрастной норме у детей с врожденным буллезным эпидермолизом со степенью тяжести течения заболевания.....	69
3.3. Оценка антропометрических показателей у детей с врожденным буллезным эпидермолизом.....	72
3.4. Определение стадии полового развития у детей с врожденным буллезным эпидермолизом с помощью шкалы Таннера и оценка соответствия полового развития возрастной норме.....	76
3.5. Особенности показателей гонадотропных и половых гормонов у детей с врожденным буллезным эпидермолизом, их взаимосвязь с показателями антропометрических индексов и степенью тяжести заболевания.....	84
3.6. Оценка морфометрических параметров развития гонад у детей с врожденным буллезным эпидермолизом.....	86
3.7. Оценка костного возраста и его соответствия календарному возрасту у детей с врожденным буллезным эпидермолизом.....	88
3.8. Особенности полового развития при основных клинических формах врожденного буллезного эпидермолиза.....	89
ГЛАВА 4.	
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	92
ВЫВОДЫ.....	97
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	99
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	100
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	122

Список сокращений:

АМГ - антимюллеров гормон

БЭК - буллезный эпидермолиз Киндлер

БЭ - буллезный эпидермолиз

БЭ-невусы - невусы буллезного эпидермолиза

ВБЭ - врожденный буллезный эпидермолиз

ВОЗ - всемирная организация здравоохранения

ДБЭ - дистрофический буллезный эпидермолиз

ДДБЭ - доминантный дистрофический буллезный эпидермолиз

ГиперГ - гипергонадотропный гипогонадизм

ГипоГ - гипогонадотропный гипогонадизм

ГзППР - гонадотропин-зависимое преждевременное половое развитие

ГнзППР - гонадотропин-независимое преждевременное половое развитие

ГнРГ - гонадотропин-рилизинг-гормон

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ЗПР - задержка полового развития

ИАК - иммунофлюоресцентное антигенное картирование

ИЛ - интерлейкин

ИМТ - индекс массы тела

ИФА - иммуноферментный анализ

ЛГ - лютеинизирующий гормон

МРТ - магнитно-резонансная томография

НИИ - научно-исследовательский институт

ОМ - органы мошонки

ОМТ - органы малого таза

ПБЭ - простой буллезный эпидермолиз

ПгрБЭ - пограничный буллезный эпидермолиз

ПК - персональный компьютер

ППП - пакет прикладных программ

ППР - преждевременное половое развитие

ПРК - плоскоклеточный рак кожи

РДБЭ - рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз

РФ - Российская Федерация

ТТГ - тиреотропный гормон

Т4 св. - тироксин

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России - Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФНО- α - фактор некроза опухоли α

ФСГ - фолликулостимулирующий гормон

EBDASI - The Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index (индекс активности и рубцевания БЭ)

УЗИ - ультразвуковое исследование

ЦНС - центральная нервная система

BAZ - z-score BMI for age (z-score ИМТ/возраст)

BMI - body mass index (ИМТ)

COL17A1 - коллаген 17 типа

COL7A - коллаген 7 типа

DST - декстрин

FERMT1 - фермитин-1

HAZ - z-score height for age (z-score рост (длина тела) для возраста)

ITGA6 - альфа 6 субъединица интегрина

ITGB4 - бета 4 субъединица интегрина

ITGA3 - гамма 3 субъединица интегрина

KLHL24 - келл-подобный наследственный фактор 24

KRT14 - кератин 14 типа

KRT5 - кератин 5 типа

LAMA3 - альфа 3 субъединичная цепь ламинина 333

LAMB3 - бета 3 субъединичная цепь ламинина 332

LAMC2 - гамма 2 субъединичная цепь ламинина 332

Me - медиана

n - объем выборки (число обследованных детей)

PLEC - плектин

SD - standart deviation (стандартное отклонение)

WAZ - z-score weight for age (z-score масса тела для возраста)

Z-score - отклонение значений индивидуального показателя от среднего значения для данной популяции, деленное на стандартное отклонение среднего значения

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Согласно определению Fine J.D. и соавт.: «Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) представляет собой группу редких (орфанных) наследственных заболеваний кожи, основным клиническим признаком которой является образование пузырей на коже и (или) слизистых оболочках при минимальной механической или химической травматизации или же спонтанно в результате мутации генов, кодирующих синтез структурных белков кожи, с последующим нарушением связи между клетками в эпидермисе и эпидермально-дермальном сочленении» [2, 52, 73, 101].

Исходя из последних представлений о классификации ВБЭ (2020 г.) выделяют четыре основные клинические формы заболевания [2, 32, 71, 106]:

1. простой буллезный эпидермолиз (ПБЭ);
2. пограничный буллезный эпидермолиз (ПгрБЭ);
3. дистрофический буллезный эпидермолиз (ДБЭ);
4. буллезный эпидермолиз Киндлер (БЭК).

Все основные клинические формы ВБЭ, за исключением БЭК, подразделяются на 35 различных подтипов [71].

Распространенность ВБЭ во многих странах варьирует в пределах от 9,6 до 11,1 на 1 миллион населения с отсутствием различий по гендерному признаку и этническим группам [53, 71]. В Российской Федерации (РФ) распространенность ВБЭ (2015 г.) составляет 3,6 на 1 миллион населения, однако, по последним данным, представленным Н.Н. Мурашкиным и соавт., среди детского населения в нашей стране в период с 2015 г. по 2019 г. в НИИ детской дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России проходили обследование и лечение более 480 пациентов в возрасте от 2 месяцев до 17 лет 11 месяцев с диагнозом ВБЭ, подтвержденного методом молекулярно-генетического исследования, что указывает на большую распространенность заболевания чем предполагалось ранее [3, 7].

При различных клинических формах и подтипах ВБЭ, особенно

сопровождающихся тяжелым течением, могут наблюдаться внекожные осложнения с нарушением множества физиологических процессов, которые включают в себя поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), стоматологические осложнения, рефрактерную железодефицитную анемию, рецидивирующие вторичные инфекции кожи, поражения опорно-двигательного аппарата, вторичную остеопению и остеопороз, поражения органа зрения, поражения органа зрения, мочеполовой, дыхательной, сердечно-сосудистой систем, развитие злокачественных новообразований кожи, психологические нарушения [3, 55, 56].

В связи с отсутствием этиопатогенетической терапии вопрос о тактике ведения и лечении пациентов с ВБЭ представляет актуальную проблему для медицинского сообщества. В настоящее время, все лечение пациентов с ВБЭ направлено на реэпителизацию эрозивно-язвенных дефектов кожи и (или) слизистых оболочек и профилактику появления новых пузырей, лечение осложнений [67].

По данным литературных источников известно, что у детей, страдающих тяжелыми хроническими заболеваниями, отмечается задержка полового развития (ЗПР) многофакторной этиологии, которая в свою очередь оказывает влияние на физическое развитие и психологическое состояние пациентов [77].

О состоянии полового развития у детей с ВБЭ из исследований практически ничего не известно, хотя согласно отдельным клиническим наблюдениям (А. Martinez и С. Brain, 2010 г.), ЗПР по типу гипогонадотропного гипогонадизма (гипоГ) встречается у детей с наиболее тяжелыми клиническими формами ВБЭ, сопровождающимися развитием недостаточности питания [11, 56, 104], которая, как доказали Мурашкин Н.Н. и соавт., имеет как экзогенный, так и эндогенный характер и тяжело поддаются диетотерапии [3, 11, 15].

Обзор современной литературы, посвященной проблеме ВБЭ, свидетельствует о большом количестве исследований в области разработки

новых методов лечения заболевания и оптимизации уже существующих подходов к ведению таких пациентов. В то же время, отсутствуют научные работы о влиянии ВБЭ на половое развитие детей, что представляет интерес для изучения с целью организации индивидуального терапевтического подхода и увеличению продолжительности жизни данных пациентов.

Степень разработанности темы

Врожденный буллезный эпидермолиз является тяжелым генодерматозом с манифестацией клинических проявлений в неонатальном или грудном возрасте с поражением различных органов и систем при некоторых подтипах [2, 52, 73, 101]. В настоящее время нет эффективных методов лечения заболевания и все существующие терапевтические мероприятия носят преимущественно превентивный и симптоматический характер [77]. У детей, страдающих тяжелыми хроническими заболеваниями, наблюдается задержка полового развития многофакторной этиологии, которая может быть упущена из виду в связи с выраженностью клинических проявлений основного заболевания и наличия множества осложнений [11, 128]. Одним из таких заболеваний является ВБЭ, при котором влияние основной патологии на половое развитие остается неизученным.

Отсутствие в мировой практике и РФ работ по изучению влияния ВБЭ на половое развитие детей, недостаточный объем помощи пациентам, страдающим ВБЭ и их семьям, определяют данное диссертационное исследование как актуальную, научно и практически целесообразную работу.

Цель работы: изучить состояние полового развития у детей с различными типами врожденного буллезного эпидермолиза с помощью клинических, лабораторных и инструментальных методов диагностики.

Задачи исследования:

1. Оценить состояние полового развития детей с различными типами врожденного буллезного эпидермолиза с использованием шкалы Таннера;
2. Оценить уровень взаимосвязи соответствия полового развития

возрастной норме у детей различными типами врожденного буллезного эпидермолиза со степенью тяжести течения заболевания;

3. Определить наличие задержки полового развития у детей с различными типами врожденного буллезного эпидермолиза и наличие отклонений в половом развитии у детей препубертатного возраста (определение уровня гонадотропных и половых гормонов, костного возраста и его соответствия календарному, морфометрических параметров развития гонад) с различными типами врожденного буллезного эпидермолиза;
4. Изучить функциональное развитие и морфометрические параметры гонад у детей с различными клиническими типами врожденного буллезного эпидермолиза методом ультразвуковой диагностики;
5. Определить состояние костного возраста у детей с различными типами врожденного буллезного эпидермолиза с помощью рентгенологического исследования кистей;

Научная новизна:

Впервые в мировой практике изучено состояние полового развития у детей с различными типами ВБЭ с помощью клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования.

Впервые в мировой практике изучена взаимосвязь соответствия полового развития у детей с различными типами врожденного буллезного эпидермолиза возрастной норме со степенью тяжести течения заболевания;

Впервые в мировой практике у детей с различными типами ВБЭ изучено соответствие календарного, а также костного возраста развитию вторичных половых признаков.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты исследования позволили установить влияние степени тяжести клинических проявлений ВБЭ на половое развитие у детей с данным заболеванием. Результаты исследования позволили оптимизировать существующие подходы и разработать практические рекомендации детям с ВБЭ, направленные на определение отставания полового развития от

хронологического возраста и возможные пути снижения негативного влияния задержки полового развития на организм, что оказывает значительные положительный эффект на качество и увеличение продолжительности жизни пациентов, имеет высокую социальную значимость.

Внедрение результатов работы в практику

Основные положения диссертационной работы внедрены и используются в клинической практике государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер» (ГАУЗ «РККВД» г. Казань), государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клинический кожно-венерологический диспансер» министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «ККВД» г. Краснодар) и государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Областная детская клиническая больница» (ГБУ РО «ОДКБ» г. Ростов-на-Дону), а также внедрены в учебный процесс на кафедре педиатрии и детских инфекционных болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский Университет) и кафедре дерматовенерологии и косметологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации.

Методология и методы исследования

В данном открытом проспективном исследовании были применены актуальные доказательные клинико-статистические методы, проведена оценка полового развития детей с различными типами врожденного буллезного эпидемиолиза с помощью шкалы Таннера, определение уровня гонадотропных и половых гормонов, костного возраста и его соответствия

календарному, морфометрических параметров развития гонад, показателей физического развития детей, определение влияния степени тяжести клинических проявлений основного заболевания на состояние полового развития.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У детей с генерализованным тяжелым простым буллезным эпидермолизом, генерализованным среднетяжелым пограничным буллезным эпидермолизом, буллезным эпидермолизом Киндлер, рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом наблюдается отставание полового развития от хронологического возраста. У детей с локализованным простым буллезным эпидермолизом, генерализованным среднетяжелым простым буллезным эпидермолизом, доминантным дистрофическим буллезным эпидермолизом половое развитие в большинстве случаев соответствует возрастной норме.
2. У детей с генерализованным тяжелым простым буллезным эпидермолизом, генерализованным среднетяжелым пограничным буллезным эпидермолизом, буллезным эпидермолизом Киндлер, рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом имеется достоверная связь отставания полового развития от хронологического возраста с тяжестью клинических проявлений основного заболевания и недостаточностью питания.

Степень достоверности результатов

Исходя из редкости врожденного буллезного эпидермолиза в обе исследовательские группы включено достаточное количество пациентов, и они являются статистически сопоставимыми, что подтверждает достоверность результатов диссертационной работы. В ходе проведения работы выполнен необходимый объем клинико-лабораторных, инструментальных и статистических методов, что определяет сформулированные по результатам исследования выводы и практические

рекомендации как статистически значимые и достоверные.

Апробация работы

Материалы диссертационной работы продемонстрированы на I научно-практической онлайн конференции дерматовенерологов и педиатров Республики Татарстан «Актуальные вопросы детской дерматологии», II научно-практической конференции Южного федерального округа «Дерматологические чтения в педиатрии» (Краснодар, 2021), II научно-практической конференции дерматовенерологов и педиатров Республики Татарстан «Дерматологические чтения в педиатрии» (Казань, 2022), I научно-практической конференции дерматовенерологов и педиатров Алтайского края и Республики Алтай (Барнаул, 2022).

Публикации по теме работы:

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, из них 5 публикаций в журналах, включенных в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, и 1 публикация в журнале, цитируемом в базе данных SCOPUS.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания методов и объема проведенных исследований, 1 главы собственных исследований, заключения, основных выводов по работе, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 163 источника, среди которых 25 отечественных и 142 иностранных. Работа иллюстрирована 11 таблицами и 21 рисунком.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Этиология и эпидемиология, патогенез, классификация врожденного буллезного эпидермолиза

Fine J.D. и соавт. в своих работах дали всеобъемлющее определение заболевания: «Врожденный буллезный эпидермолиз представляет собой группу редких (орфанных) генетически обусловленных заболеваний кожи с широким спектром клинических проявлений, основным симптомом которой является образование пузырей на коже и (или) слизистых оболочках при незначительном воздействии физических и (или) химических факторов, а также спонтанно вследствие нарушения межклеточных контактов в эпидермисе или зоне базальной мембраны» [2, 52, 73, 101].

Основная клиническая форма, подтип и степень тяжести клинических проявлений ВБЭ зависят от патогенного варианта гена, типа мутации (гомо- или гетерозиготность), количества (моногенное, полигенное наследование) и локализации мутации (-ий) в гене или сегменте гена, являющихся причиной нарушения образования структурных белков кожи (снижение экспрессии, полное отсутствие продукции, синтез функционально неполноценных белков) и приводящих к значительной генетической гетерогенности со сложными корреляциями генотип-фенотип у пациентов [48, 90, 142, 144, 146].

Согласно современной классификации (2020 г.) ВБЭ включает в себя простую, пограничную, дистрофическую формы и буллезный эпидермолиз Киндлер [2, 32, 71, 106].

В свою очередь, основные клинические формы ВБЭ подразделяются на 35 различных подтипов (*приложение 1*) с аутосомно-доминантным или аутосомно-рецессивным типом наследования (14 ПБЭ, 9 ПгрБЭ, 11 ДБЭ, 1 БЭК) [71, 144].

Как правило, наиболее тяжелые клинические формы и подтипы ВБЭ характеризуются аутосомно-рецессивным наследованием, и клиническая манифестация заболевания наступает в том случае, если каждый из родителей

больного ребенка является носителем патогенного варианта гена. Существует 25% вероятность рождения ребенка с данной патологией и 25 % вероятность рождения клинически и генетически здорового ребенка, при этом 50% детей будут являться бессимптомными носителями заболевания. При аутосомно-доминантном наследовании патогенный вариант гена передается в каждом поколении и имеется 50% вероятность наличия мутации у детей при носительстве у одного из родителей, и 100% вероятность при носительстве у обоих родителей. Также имеются данные о появлении мутаций *de novo* (новых, возникших впервые), которые возникают спонтанно и не имеют наследственной отягощенности [3, 76].

Распространенность ВБЭ во многих странах (Австралия, Норвегия, Канада, Италия, Хорватия, США) варьирует в пределах от 9,6 до 11,1 на 1 миллион населения с отсутствием различий по гендерному признаку и этническим группам [53, 71]. Однако в ряде стран распространенность заболевания может быть значительно ниже (например, в Японии - 4,5, Румынии - 4,4, России - 3,6 на 1 миллион населения, что, возможно, обусловлено дефектами в диагностике редких заболеваний, или, напротив, выше (например, в Шотландии 49 случаев на 1 миллион населения) [7, 53, 71]. Согласно опубликованным данным (США) распространенность ПБЭ составляет 6,00 на 1 миллион населения, ПгрБЭ 0,49 на 1 миллион населения, доминантного ДБЭ (ДДБЭ) 1,49 на 1 миллион населения, рецессивного ДБЭ (РДБЭ) 1,35 на 1 миллион населения, также выявлено около 250 случаев БЭК во всем мире [11, 53, 71].

По последним данным, представленным Н.Н. Мурашкиным и соавт., в РФ с 2015 по 2019 год наблюдалось более 480 пациентов с ВБЭ (во всех случаях диагноз был подтвержден результатами генетического исследования) в возрастном диапазоне от 2 месяцев до 17,11 лет (на момент обследования средний возраст составлял 6,5 +/- 4,2 года). Простая форма была установлена у 178 пациентов, дистрофическая у 289 пациентов, пограничная у 8 пациентов и буллезный эпидермолиз Киндлер у 6 пациентов. Преобладающее

количество пациентов были девочками (60%), мальчиков было несколько меньше (40%). Полученные данные свидетельствует о большей распространенности ВБЭ на территории РФ чем предполагалось ранее [3].

1.2. Основные клинические формы врожденного буллезного эпидермолиза

1.2.1. Простой буллезный эпидермолиз

Простой буллезный эпидермолиз наследуется преимущественно аутосомно-доминантным путем (имеются данные о некоторых редких аутосомно-рецессивных подтипах) [7, 8, 32] и проявляется пузырями на коже (редко на слизистых оболочках) вследствие расщепления эпидермиса на уровне базального слоя кератиноцитов [71]. Как правило, пузыри и эрозии при ПБЭ заживают без формирования рубцов, но в процессе их разрешения могут образовываться стойкая гиперпигментация, невусы врожденного буллезного эпидермолиза (БЭ-невусы) [135].

Распространенные подтипы ПБЭ вызваны моноаллельными мутациями в генах, кодирующих кератин 5 или 14 типов (*KRT5*, *KRT14*) [2, 55, 56, 71, 133]:

- локализованный ПБЭ (ранее известный как тип Вебера-Коккейна) с преимущественным поражением кожи ладоней и стоп;
- генерализованный среднетяжелый ПБЭ (ранее известный как тип Кёбнера) с негерпетиформным образованием пузырей практически на любом участке кожного покрова (ладони и подошвы часто остаются интактными). В редких случаях в ротовой полости образуются единичные пузыри, на коже при разрешении высыпаний могут оставаться милиумы, рубцы, наблюдаться дистрофические изменения ногтевых пластин;
- генерализованный тяжелый ПБЭ (ранее известный как герпетиформный или тип Доулинга-Меара) с формированием сгруппированных пузырей в виде дуг и гирлянд, атрофических рубцов и милиумов. У пациентов могут наблюдаться поражение

слизистых оболочек, ладонно-подошвенная кератодермия, дистрофические изменения ногтевых пластин и (или) анонихии, рубцовая алопеция и базально-клеточный рак кожи во взрослом возрасте. У небольшой части пациентов есть риск раннего летального исхода.

Редкие подтипы ПБЭ являются клинически и генетически неоднородными (*приложение 1*) [29, 43, 71].

1.2.2. Пограничный буллезный эпидермолиз

При пограничном буллезном эпидермолизе наблюдается аутосомно-рецессивный тип наследования с образованием на коже и реже слизистых оболочках пузырей на уровне светлой пластинки базальной мембраны.

Выделяют два основных подтипа ПгрБЭ, значительно различающихся между собой по степени тяжести клинических проявлений [2, 71, 101]:

- генерализованный тяжелый ПгрБЭ (ранее известный как тип Херлитца), связанный с ранней летальностью в первые 6-24 месяцев жизни ребенка;
- генерализованный среднетяжелый ПгрБЭ (ранее известный как тип не-Херлитца).

В основе патогенеза ПгрБЭ лежат биаллельные мутации в одном из трех генов, кодирующих субъединичные цепи ламинина 332 (*LAMA3*, *LAMB3*, *LAMC2*), генах интегрина альфа-6 и -бета-4 (*ITGA6*, *ITGB4*) и гене коллагена XVII типа (*COL17A1*) [32].

При генерализованном тяжелом ПгрБЭ у ребенка в неонатальном периоде образуются множественные пузырьные элементы. При генерализованном среднетяжелом ПгрБЭ может наблюдаться легкий фенотип с преимущественным образованием пузырей на коже кистей и стоп, в области разгибателей, после периода новорожденности возможна спонтанная ремиссия заболевания. Патогномоничным признаком для ПгрБЭ является образование грануляционной ткани вокруг естественных отверстий, в области околоногтевых валиков, верхних дыхательных путей с развитием

трахеоларингеальной обструкции и нарушения дыхания. Другие диагностические находки включают в себя милиумы, дистрофические изменения ногтевых пластин и (или) анонихии, рубцовую алопецию, гипоплазию эмали. У некоторых пациентов наблюдаются врожденные аномалии развития мочеполовой системы, внекожные осложнения ВБЭ [83, 94, 160]. Редкие подтипы ПгрБЭ являются фенотипически и генетически гетерогенными (*приложение 1*) [32].

1.2.3. Дистрофический буллезный эпидермолиз

Дистрофический буллезный эпидермолиз характеризуется образованием генерализованных пузырей вследствие расщепления кожи на уровне плотной пластинки базальной мембраны и наследуется аутосомно-доминантным или аутосомно-рецессивным путем. РДБЭ протекает более тяжело, чем ДДБЭ, однако между данными подтипами существует значительное фенотипическое сходство. Все подтипы ДБЭ вызываются мутациями в гене, кодирующем коллаген VII типа (*COL7A1*), являющегося основным компонентом якорных фибрилл [2, 71].

Основные подтипы ДБЭ включают [2, 71]:

- локализованный ДБЭ;
- генерализованный среднетяжелый ДДБЭ (ранее известный как генерализованный тип ДДБЭ);
- генерализованный среднетяжелый РДЭБ (ранее известный как тип не-Аллопо-Сименса РДЭБ);
- генерализованный тяжелый РДЭБ (ранее известный как тип Аллопо-Сименса РДБЭ).

Также выделяют ряд более редких подтипов ДБЭ (*приложение 1*).

Отличительной чертой ДБЭ является образование рубцов и множественных милиумов после заживления пузырей. Для ДБЭ, особенно генерализованного тяжелого РДБЭ, характерно развитие тяжелых внекожных осложнений (перечислены в соответствующем разделе) и как следствие, высокого риска инвалидизации и ранней смертности [71].

1.2.4. Буллезный эпидермолиз Киндлер

Буллезный эпидермолиз Киндлер (ранее известный как синдром Киндлер) является аутосомно-рецессивным заболеванием с образованием пузырей на коже на разных уровнях эпидермиса и частым поражением слизистых оболочек [2, 71].

В основе патогенеза БЭК лежат патологические изменения в гене *FERMT1*, кодирующем белок локальной адгезии киндлин-1 (гомолог семейства ферметинов-1) [30, 72, 92, 93].

БЭК характеризуется акральными пузырями, выраженной светочувствительностью, атрофией кожи, прогрессирующей пойкилодермией и стенозирующими процессами в урогенитальном и желудочно-кишечном трактах [32].

1.3. Внекожные осложнения врожденного буллезного эпидермолиза

У пациентов с ВБЭ достаточно часто развиваются симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, особенно при рецессивной дистрофической форме, и может быть поражена практически любая его часть, кроме желчного пузыря, печени и поджелудочной железы [55].

Пузыри и болезненные эрозии могут формироваться на слизистой оболочке полости рта, пищевода, тонкой и толстой кишок, прямой кишки и ануса [54, 55].

Характерными проявлениями ВБЭ в полости рта является образование пузырей и болезненных эрозий, которые могут приводить к образованию рубцовых осложнений (особенно у пациентов с генерализованным тяжелым РДБЭ и генерализованным тяжелым ПгрБЭ) - заращению вестибулярных складок, анкилоглоссии и микростомии. Среди стоматологических проблем у пациентов с ВБЭ встречаются недоразвитие зубочелюстной системы, скученность зубов, гипоплазия эмали (является патогномичным симптомом для пациентов с ПгрБЭ), которые в совокупности с болезненными пузырями и эрозиями еще более затрудняют гигиену полости рта у пациентов

и способствуют развитию множественного кариеса, ранней частичной или полной адентии [56].

Пузыри и болезненные эрозии в полости рта, рубцовые осложнения и стоматологические проблемы могут усугубить у пациента нежелание принимать пищу и вызвать сокращение ее потребления [54, 55].

При хроническом рецидивирующем процессе на слизистой оболочке пищевода в результате реэпителизации эрозий образуются рубцы, которые приводят к формированию стриктур (86,7% пациентов с инверсным РДБЭ, 79,1% пациентов с генерализованным тяжелым РДБЭ, 37,2% пациентов с генерализованным среднетяжелым РДЭБ, 14,3% пациентов с генерализованным тяжелым ПгрБЭ и значительно реже при остальных подтипах ВБЭ), сопровождающихся дисфагией (поперхивание, затруднение глотания, гиперсаливация) и эзофагодинией [54, 55, 115]. Также одним из этиологических факторов формирования стриктур пищевода является наличие хронического воспалительного процесса в слизистой оболочке [28, 49].

При наиболее тяжелых подтипах ВБЭ (75,4% пациентов с РДБЭ, 28,6% пациентов с генерализованным среднетяжелым ПгрБЭ, 25% пациентов с генерализованным тяжелым ПБЭ и 11,1% пациентов с генерализованным тяжелым ПгрБЭ) развивается гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь [57].

Согласно данным Макаровой С.Г. и соавт., при нарушении адекватного перорального приема пищи у пациентов с ВБЭ наблюдается снижение нутритивного статуса (недостаточное поступление с пищей необходимого ребенку количества калорий, макро- и микроэлементов), что в свою очередь приводит к задержке физического и психического развития [13].

Распространенные и стойкие эрозии в кишечнике приводят к потере белка, серозной жидкости и крови, что способствует развитию гипоальбуминемии, гипопроteinемии, умеренной или тяжелой мальабсорбции, развитию многофакторной рефрактерной железодефицитной анемии и как следствие, задержке физического развития [54, 55]. В редких

случаях, у пациентов с ПБЭ и ДЭБ были отмечены воспалительные заболевания кишечника неизвестной этиологии [54, 130].

Биохимические нарушения (дефицит белка, железа, селена, цинка, витаминов А, В6, В12, С и тд.) у пациентов с тяжелыми клиническими формами ВБЭ способствуют ухудшению заживления ран и угнетению функций иммунной системы. Формирование стриктур прямой кишки и ануса может привести к хроническим запорам, каловым завалам и мегаколону, а образование пузырей и болезненных эрозий в аногенитальной области, болезненная дефекация могут еще больше усугубить хронический запор и нежелание пациента принимать пищу [54, 55].

При анализе данных Национального регистра буллезного эпидермолиза США Fine J.D. и соавт. установили, что: «Задержка роста и физического развития отмечается у 52,6% пациентов с генерализованной тяжелой формой ПгрБЭ (в возрасте до 2 лет), 79,4% пациентов с генерализованной тяжелой РДБЭ (к возрасту 20 лет) и значительно реже при других формах болезни» [54].

Рецидивирующие вторичные инфекции кожи характерны для всех клинических форм и подтипов ВБЭ, особенно для генерализованного тяжелого РДБЭ и генерализованный тяжелого ПгрБЭ. Наиболее грозным осложнением является развитие вторичной септицемии вплоть до летального исхода [56].

При ВБЭ, преимущественно при генерализованном тяжелом РДБЭ, может поражаться опорно-двигательный аппарат с образованием деформаций кистей в виде частичных или полных псевдосиндактилий по типу “варежки” (mitten deformities) и образованием сгибательных контрактур верхних конечностей, а также стоп с развитием разгибательных контрактур. Деформации конечностей приводят к выраженным нарушениям функции кисти и трудностям в передвижении, в связи с чем многие пациенты нуждаются в хирургическом и ортопедическом лечении. Среди осложнений также нередко встречается формирование анкилоза суставов, торакального и

тораколлюмбального сколиоза [56].

При наиболее тяжелых клинических формах ВБЭ (особенно при ДБЭ) у пациентов могут формироваться вторичные остеопения и остеопороз, что связано со снижением минеральной плотности костной ткани в связи с ограничением физической активности (эрозивно-язвенный процесс на коже, псевдосиндактилии и контрактуры суставов, хроническая железодефицитная анемия); нарушением фосфорно-кальциевого обмена и витамина D из-за поражения ЖКТ, ограничения пребывания на свежем воздухе и использования перевязочного материала; состоянием хронического воспаления и персистирующей бактериальной колонизации кожи [17, 56].

Среди прочих осложнений при тяжелых формах ВБЭ, особенно при генерализованном тяжелом РДБЭ и генерализованном тяжелом ПгрБЭ, 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), сердечно-сосудистой системы (дилатационная кардиомиопатия) и развитие злокачественных новообразований кожи (повышенный риск развития плоскоклеточного рака кожи при РДБЭ) [55, 56].

1.4. Оценка степени тяжести клинических проявлений врожденного буллезного эпидермолиза

Степень тяжести клинических проявлений ВБЭ значительно варьируется между основными клиническими формами и подтипами заболевания и отражает степень поражения кожи и слизистых оболочек, наличия внекожных осложнений, а также риск ранней смертности [32].

Для определения степени тяжести клинических проявлений ВБЭ предложены 4 оценочные системы [38, 100, 108, 135]:

1. японские индексы;

2. Бирмингемская шкала тяжести буллезного эпидермолиза (БЭ);
3. метод оценки результатов клинических исследований БЭ - iscorEB (the Instrument for Scoring Clinical Outcomes of Research for Epidermolysis Bullosa);
4. индекс активности и рубцевания БЭ - EBDASI (the Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index).

Первые три системы оценки ограничены в возможности выявлять изменения в степени тяжести клинических проявлений ВБЭ с течением времени из-за их сочетания характеристик потенциально модифицируемой активности заболевания, поддающейся лечению, и признаков хронического повреждения, вызванных его длительным течением [81].

EBDASI подтвердил свою более высокую чувствительность и лучшую способность различать степень тяжести заболевания по всем подтипам ВБЭ и в настоящее время рекомендован для проведения клинических исследований [123].

Преимущество EBDASI заключается в том, что это первый валидизированный метод, позволяющий определять степень активности заболевания отдельно от признаков хронического повреждения, а также подходит для использования у пациентов всех возрастов при всех подтипах ВБЭ. EBDASI (*приложение 2*) разделен на компоненты активности заболевания и хронического повреждения для 5 анатомических локализаций (кожа, скальп, слизистые оболочки, ногти, другие эпителизированные ткани и органы) и позволяет определять количество и размер патологических очагов, что обеспечивает более достоверный результат по сравнению с процентной оценкой поражения кожного покрова [100].

Диапазоны суммарных баллов EBDASI 0-42, 43-106 и 107-506 соответствуют легкой, средней и тяжелой степени тяжести заболевания соответственно. Снижение активности по шкале EBDASI на 9 баллов и более указывает на клинически значимое улучшение, а увеличение активности на 3 балла и более указывает на ухудшение течения заболевания.

Некоторые особенности хронического течения ВБЭ, такие как развитие плоскоклеточного рака кожи и формирование псевдосиндактилий, требуют значительного времени и, вероятно, способствуют более низкой оценке степени хронического повреждения. Следовательно, низкий показатель EBDASI у ребенка с ВБЭ должен интерпретироваться клиницистами с осторожностью [81].

1.5. Диагностика врожденного буллезного эпидермолиза

В 2014 году был предложен метод диагностики ВБЭ по типу «луковой шелухи» (Onion skin), согласно которому постановка окончательного диагноза складывается из нескольких последовательных этапов с помощью определения [52, 143]:

- 1 из 4 основных клинических форм ВБЭ в зависимости от фенотипических особенностей, присутствующих у пациента (локализованное или генерализованное поражение кожного покрова, наличие диагностически полезных находок);
- типа наследования (аутосомно-доминантное или аутосомно-рецессивное);
- ультраструктурного уровня образования пузырей и выявления белка-мишени методом иммунофлюоресцентного антигенного картирования (ИАК) с использованием ВБЭ-специфических моноклональных антител. Метод трансмиссионной электронной микроскопии в настоящее время широко не используется;
- патогенного варианта гена и типа мутации с помощью молекулярно-генетического исследования. В некоторых случаях возможно проведение молекулярно-генетической диагностики без предварительного результата ИАК.

Материалом для проведения генетического анализа ВБЭ служат образцы крови, полученные у пациентов и их родителей, что позволяет снизить травматизацию кожного покрова и негативное воздействие на пациента, в связи с чем данный метод исследования является

предпочтительным в педиатрии. Для пациентов с генетической гетерогенностью или в случаях с нехарактерными диагностическими находками при отсутствии четкого гена-кандидата рекомендуется генетическое исследование методом секвенирования нового поколения. Метод секвенирования по Сэнгеру стал первым диагностическим методом для выявления конкретных мутаций при ВБЭ [74, 75].

Информация о точной клинической форме ВБЭ и мутации важна для проведения генетического консультирования семей на предмет риска рождения детей с ВБЭ в том же или последующих поколения, формирования основы для пренатального тестирования и предимплантационной генетической диагностики. Также на современном этапе проведение генетической диагностики представляет ценность для применения индивидуальных схем терапии и участия пациентов с ВБЭ в программах разработки новых методов лечения [143].

1.6. Лечение врожденного буллезного эпидермолиза

На данный момент лечение врожденного буллезного эпидермолиза осуществляется проведением симптоматической терапии: обработка пузырей и эрозий, профилактика их образования, ранозаживление, коррекцией рубцовых изменений, снижение болевого синдрома, борьба со вторичными инфекциями кожи, организацией рациональной нутритивной поддержки, а также предупреждением и лечением внекожных осложнений [77].

Активно разрабатываются новые экспериментальные методы лечения ВБЭ, среди которых:

- клеточная терапия - инъекции аутологичных и аллогенных фибробластов [109, 113, 148, 156], внутридермальное или внутривенное введение мезенхимальных стромальных (стволовых) клеток [42, 83, 114, 120], введение стволовых клеток пуповинной крови [97, 98], аутологичная трансплантация ревертантных мозаичных клеток [105, 107, 140];
- трансплантация костного мозга [26, 149];

- генная терапия - введение аутологичных фибробластов и (или) кератиноцитов после процедуры генного редактирования [138], CRISPR/Cas редактирование генов [86, 89], транс-сплайсинг РНК и замена комплементарной ДНК [88], терапия подавления нонсенс-мутаций, в том числе гентамицином [91, 99, 157];
- заместительная белковая терапия [78, 158];
- новое медикаментозное лечение - противовоздушные препараты [141], лозартан [116, 122, 145] и руксолитиниб с антифиброзирующей целью [80, 82]; диацерин с целью подавления хронического воспаления [27, 150]; кателицидин в сочетании с кальципотриолом для ускорения заживления ран [69].

1.7. Состояние полового развития у детей с врожденным буллезным эпидермолизом

Известно, что у детей, страдающих хроническими заболеваниями, часто отмечается задержка полового развития, сопровождающаяся сокращением продолжительности и интенсивности пубертатного скачка роста и нарушением фертильности независимо от пола пациента [128]. Одним из таких заболеваний является ВБЭ.

Во время внутриутробного развития яичники у девочек не проявляют гормональной активности, в то время как яички у мальчиков синтезируют антимюллеров гормон (АМГ), вызывая регресс мюллеровых протоков, тестостерон и его метаболит дигидротестостерон, что приводит к формированию внутренних и наружных половых органов, опущению яичек в мошонку. К моменту рождения у мальчиков наблюдается физиологическое снижение уровня половых гормонов, а с 6-7 дня неонатального периода происходит транзиторное повышение уровня гонадотропных и половых гормонов в сыворотке крови (период минипубертата). У новорожденных мальчиков максимальное увеличение концентрации гонадотропных гормонов, преимущественно лютеинизирующего гормона (ЛГ), приходится на период 3-12 недель жизни, затем наблюдается медленное их снижение до

препубертатных значений к возрасту 6 месяцев. Пиковая концентрация тестостерона у мальчиков отмечается на 4-12 неделе жизни со снижением до препубертатного уровня к 6-9 месяцам жизни. У мальчиков период минипубертата взаимосвязан с увеличением объема яичек и пролиферацией клеток Сертоли и Лейдига [65, 161]. У девочек в период новорожденности пик секреции ЛГ менее выражен, но отмечается повышение концентрации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в период 2-12 недель жизни. Начиная примерно с 4 месяца жизни уровень ФСГ у девочек начинает снижаться (может оставаться до 3-4 лет в определяемых концентрациях) [41]. Высокий уровень эстрадиола у девочек наблюдается до 6-9 месяцев жизни (период минипубертата) и характеризуется развитием фолликулов яичников [85].

Период временной активации гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы переходит в ювенильную паузу, когда уровень половых гормонов характеризуется допубертатными значениями. Половое созревание приводит к состоянию половой зрелости индивидуума и его репродуктивной способности. Достижение половой зрелости требует нормального функционирования гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы и предвестником его начала является возобновление импульсной секреции гипоталамусом гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), вначале в ночное время с последующим увеличением амплитуды его импульсной секреции [65, 132].

В пубертатный период (девочки 8-13 лет, мальчики 9-14 лет), ГнРГ стимулирует гонадотропные клетки передней доли гипофиза секретировать ЛГ и 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 в первую очередь стимулирует рост фолликулов яичников, производящих эстрадиол, ингибин В и гаметы (яйцеклетки) у девочек или развитие семенных канальцев, производящих ингибин В и сперматозоиды у

мальчиков. Данные половые гормоны отвечают за развитие вторичных половых признаков, которые ассоциируются с половым созреванием и становлением репродуктивной функции [50, 111].

Продукция эстрадиола приводит к развитию молочных желез и росту скелета. Во время менархе эстрадиол подготавливает эндометрий матки к имплантации яйцеклетки. У мальчиков продукция тестостерона приводит к увеличению яичек, росту полового члена, лобковому и аксиллярному оволосению, огрублению голоса и увеличению мышечной массы [155].

В клинической практике для оценки стадии полового развития ребенка на основе изменений вторичных половых признаков используется шкала Таннера. У девочек первым признаком 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 и более [137, 155].

Bradley S.H., Gangat M. и соавт. в своих работах определили, что: «При преждевременном половом развитии (ППР) у ребенка признаки полового созревания проявляются раньше возрастной нормы (девочки до 8 лет у девочек, мальчики до 9 лет)» [37, 58].

Выделяют гонадотропин-зависимую (центральную, истинную), гонадотропин-независимую (периферическую) и парциальную формы ППР (*приложение 3*). Гонадотропин-зависимое ППР (гзППР) обусловлено преждевременной активацией центрального звена гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, при которой повышение секреции половых стероидов является результатом стимуляции половых желез гонадотропными гормонами гипофиза. Гонадотропин-независимое ППР (гнзППР) может быть обусловлено синтезом половых гормонов гонадами или новообразованиями, избыточной продукцией андрогенов надпочечниками. Парциальная форма ППР представляют собой преждевременное изолированное увеличение молочных желез у девочек (телархе) и развитие полового оволосения [16, 96, 124].

Tang C., Wolf R.M., Seppa S., Young J. и соавт. в своих научных трудах

установили, что: «Диагноз задержки полового развития (ЗПР) можно установить при отсутствии вторичных половых признаков у детей пубертатного возраста (деочки 13 лет, мальчики 14 лет) [137, 155], а также случае отсутствия менархе при достижении возраста 15 лет (первичная аменорея)» [125, 161].

Причины ЗПР можно условно разделить на две категории на основании типа нарушения гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы: гипергонадотропный гипогонадизм (гиперГ) и гипогонадотропный гипогонадизм (гипоГ), каждый из которых в свою очередь подразделяется на врожденный и приобретенный (*приложение 4*). Единственным исключением из этой классификации является конституциональная задержка роста и полового созревания, являющаяся наиболее частой причиной и всегда диагнозом исключения [50].

Конституциональная задержка роста и полового созревания является разновидностью нормального развития, когда начало полового развития происходит на верхней границе возрастной нормы или несколько позже [61, 151].

ГиперГ характеризуется повышенным уровнем гонадотропных гормонов, но с недостаточностью продукции половых стероидов гонадами (первичный гипогонадизм) [50, 61, 152].

ГипоГ является вторичным по отношению к задержке активации или недостаточности гипоталамо-гипофизарной системы (вторичный гипогонадизм) и характеризуется сниженным уровнем гонадотропных и половых гормонов [50, 61, 152].

ГипоГ подразделяется на перманентный гипоГ (характеризуется низкими уровнями ЛГ и ФСГ вследствие гипоталамических или гипофизарных расстройств) и транзиторный (симптоматический) гипоГ, при котором задержка полового созревания обусловлена задержкой созревания гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы и вторична по отношению к основному заболеванию [111, 152].

Практически у любого ребенка с тяжелым хроническим заболеванием может развиваться задержка полового созревания [117, 118].

В настоящий момент, фактическая частота встречаемости ЗПР, обусловленной хроническими заболеваниями неизвестна. Степень влияния заболевания на половое развитие и рост ребенка зависит не только от основного диагноза и индивидуальных особенностей ребенка, но и от таких факторов, как возраст начала заболевания, его продолжительность и тяжесть; чем раньше наступила и чем тяжелее болезнь, тем сильнее влияние на половое развитие и рост. По этой причине правильное ведение пациентов с ЗПР становится все более важным аспектом в современной медицине [11, 12, 118].

О состоянии полового развития у детей с ВБЭ из исследований практически ничего не известно, хотя согласно отдельным клиническим наблюдениям, ЗПР часто встречается у детей с наиболее тяжело протекающими клиническими формами ВБЭ, сопровождающимися недостаточностью питания многофакторного генеза [11, 12, 56].

Недостаточность питания является хорошо известной причиной ЗПР и может оказывать влияние на созревание гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, вызывая задержку начала импульсной секреции ГнРГ, начала полового созревания и последующего пубертатного скачка роста [94, 118].

Мурашкин Н.Н. и соавт. установили, что причины развития недостаточности питания у детей с ВБЭ (особенно с ДБЭ) имеют многофакторный генез и с трудом поддаются диетотерапии в связи с [3, 11, 15]:

1. недостаточным поступлением нутриентов в организм из-за снижения аппетита и отказа ребенка от приема пищи вследствие наличия болезненных пузырей и эрозий, симптомов дисфагии и эзофагодии;
2. нарушением процесса приема пищи (откусывания и пережевывания) вследствие наличия стоматологических проблем;
3. расстройствами функций ЖКТ;

4. развитием хронических запоров, каловых завалов и болезненной дефекации, которые усугубляют нежелание ребенка принимать пищу;
5. повышенными потребностями ребенка в нутриентах вследствие обширного эрозивно-язвенного процесса на коже и (или) слизистых оболочках и персистирующей вторичной инфекцией кожи.

По данным клинических наблюдений А. Martinez и С. Brain, у пациентов с тяжелыми клиническими формами ВБЭ имеется гипоГ с низкими уровнями ЛГ и ФСГ, возможным этиологическими факторами которого также могут являться недостаточность питания и хроническое воспаление, индуцирующее избыточное образование провоспалительных цитокинов (интерлейкинов-1, 6, фактор некроза опухоли α (ФНО- α)) с последующими нарушениям регуляции оси «гормон роста - инсулиноподобный фактор роста 1» (соматотропная ось) с частичной резистентностью рецепторов в тканях-мишенях к гормону роста и модификацией гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы с развитием гипоГ посредством механизма обратной связи [12, 104].

1.8. Половые гормоны и кожа

Воспалительные и иммунные клетки (преимущественно макрофаги, нейтрофилы и тучные клетки) экспрессируют рецепторы для половых гормонов, которые влияют на их хемотаксис в область патологического очага, активацию и секрецию целого ряда провоспалительных цитокинов. [68].

При повреждении тканей макрофаги мигрируют в данную область с помощью хемотаксиса и под влиянием сигнальных молекулярных соединений дифференцируются на: классически-активированные макрофаги (M1 фенотип) и альтернативно-активированные макрофаги (M2 фенотип). Классически-активированные макрофаги индуцируют воспалительную реакцию за счет синтеза провоспалительных цитокинов ИЛ-1b, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-23, ФНО- α , синтезируют противовоспалительный

цитокин ИЛ-10, обладают бактерицидной активностью за счет образования свободных радикалов азота и кислорода, а также проявляют репаративные свойства путем синтеза VEGF (стимуляция неоангиогенеза и образования грануляционной ткани). При альтернативном пути активирования макрофаги делятся на 3 подтипа: M2a подавляют воспалительную реакцию и стимулируют репарацию путем синтеза хемокина CCL2, который является хемоаттрактантом для предшественника фиброцитов, секретирующих факторы для ремоделирования соединительной ткани. M2b стимулируют продукцию антител, способствуют развитию Th2-иммунного ответа за счет синтеза хемокина CCL1, продуцируют оксид азота и некоторые провоспалительные цитокины. Однако, для данного типа характерен высокий синтез противовоспалительного цитокина ИЛ-10 и сниженная продукция ИЛ-12. M2c обладают супрессивными свойствами за счет торможения активации и пролиферации CD4⁺-лимфоцитов, продуцируют незначительное количество ИЛ-10, факторы роста и хемокины [19].

В настоящее время доказано влияние половых гормонов на течение воспалительного процесса при повреждении кожи и слизистых оболочек. Прогестерон и эстрадиол увеличивают образование альтернативно-активированных макрофагов в области патологического очага. Эстрадиол также дополнительно снижает количество классически-активированных макрофагов, нейтрофилов, CD15 и CD163, а также уровни нескольких ключевых медиаторов воспаления. Андрогены же напротив усиливают воспаление в области повреждения тканей за счет экспрессии воспалительными клетками андрогенного рецептора (AR) и последующей андрогенной индукции синтеза ФНО- α [68].

О влиянии прогестерона на воспалительный процесс при повреждении тканей известно мало. В предварительных результатах исследований на лабораторных кроликах сообщается об увеличении проницаемости сосудов в области дефекта тканей, местно обработанного

прогестероном. Такая реакция указывает на усиление процессов воспаления, что подтверждается увеличением локального количества воспалительных клеток в области имплантированных тefлоновых цилиндров лабораторным крысам, подвергшихся овариэктомии и системно получавших прогестерон. Однако, также было установлено и ускоренное заживление поврежденных тканей у лабораторных мышей с овариэктомией, получавших системное лечение прогестероном, которое сопровождалось соответствующим увеличением альтернативно-активированных макрофагов и уменьшением продукции ФНО- α [68].

В 1997 году Ashcroft и соавт. была установлена связь между менопаузой и замедленным заживлением ран у пожилых женщин, что привело к многочисленным исследованиям по определению роли эстрогенов в воспалительном процессе. Ускорение заживления ран у пожилых женщин наблюдалось при местном применении эстрадиола и сопровождалось уменьшением числа CD15. В то же время, лечение эстрадиолом *in vitro* снижало хемотаксис нейтрофилов и макрофагов к fMLP и поверхностную экспрессию молекулы адгезии L-селектина. Заместительная терапия эстрогеном у грызунов, подвергшихся овариэктомии, заметно снижала процессы воспаления в области раны, снижая локальное количество нейтрофилов, CD163 и макрофагов (при увеличении популяции альтернативно-активированных макрофагов), а также уровня ИЛ-6, ФНО- α , эластазы и фактора, ингибирующего миграцию макрофагов (MIF), а также предполагаемого рецептора MIF - CD74. Связь между эстрогенами и процессами воспаления в области повреждения тканей подтверждается генетическими исследованиями, которые установили связь между полиморфизмом в гене ESR2 и развитием венозных трофических язв [51, 68].

У пожилых мужчин реакция на эстроген значительно снижена по сравнению с женщинами, что позволяет предположить участие других факторов помимо влияния сниженного уровня эстрогенов, одним из

которых является потенциальная роль андрогенов в заживлении ран и регуляции воспалительного процесса. С увеличением возраста у мужчин наблюдается постепенное снижение уровня андрогенов, которые являются ключевыми медиаторами местного и гуморального иммунного ответа во многих патофизиологических процессах. Андрогены оказывают про- и противовоспалительное действие как на системном, так и на клеточном уровне, модулируя синтез ИЛ-1, ИЛ-2 и ИЛ-6 в различных типах клеток, включая фибробласты, макрофаги (увеличивая ИЛ-6), клетки Купфера (уменьшая ИЛ-6), спленоциты и остеобласты. Более того, недавние исследования *in vivo* показали, что при кастрации лабораторных крыс после ожоговой травмы значительно снижается уровень ФНО- α , и что выработка макрофагами *in vitro* ИЛ-1 и ФНО- α ингибируется андростендиолом. Вместе взятые данные свидетельствуют о том, что андрогены могут оказывать как противовоспалительное, так и провоспалительное действие, которое зависит от типа клеток, животной модели и дозировки препарата при заместительной терапии [47].

В целом, восстановление или улучшение синтеза белка, необходимого для заживления ран, является результатом двух процессов. Первым является ослабление катаболических эффектов при гормональных изменениях в организме в ответ на травму. Было показано, что все анаболические гормоны обладают антикортизоловой активностью. Этот эффект уменьшает катаболический эффект кортизола, но не влияет на его противовоспалительное действие. Вторым является усиление анаболической активности как в целом, так и в области повреждения тканей, что приводит к улучшению заживления ран [47].

Очевидно, что тестостерон необходим для нормального процесса заживления ран, поскольку достаточный уровень тестостерона необходим для выработки инсулиноподобного фактора роста-1, который является ранозаживляющим агентом. Однако нет достоверных данных о том, что повышение уровня тестостерона выше нормы улучшает заживление ран

[47].

Ингибирующая роль тестостерона в реакции заживления ран была продемонстрирована в результате исследования взаимосвязи между площадью раны и уровнем тестостерона. У пожилых мужчин наблюдалась значительное замедление заживления ран с увеличением уровня тестостерона при заместительной терапии, что указывает на то, что этот гормон является прямым или косвенным модулятором репарации ран [47].

Существует все больше доказательств того, что андрогены усиливают процессы воспаления раны. Gulliver и соавт. показали, что воспалительные клетки в области раневого дефекта экспрессируют андрогенный рецептор (AR), а ускоренное заживление ран у кастрированных грызунов характеризуется снижением локального уровня ФНО- α и количества макрофагов. Андрогенная индукция экспрессии ФНО- α в макрофагах *in vitro* частично блокируется лечением антагонистом андрогенного рецептора - флуамидом [68].

1.9. Методы оценки состояния полового развития у детей

Клиническая оценка включает в себя сбор подробного семейного анамнеза и анамнеза жизни пациентов, физикальный осмотр с оценкой состояния кожного покрова, антропометрию, оценку полового развития с помощью шкалы Таннера. Лабораторная оценка включает в себя исследование в соответствии с возрастом пациентов на момент обследования уровней гонадотропных гормонов (ФСГ, ЛГ), половых гормонов (тестостерон, эстрадиол), ТТГ, Т4 св., пролактина. К инструментальным методам исследования относятся УЗИ ОМ и ОМТ, оценка костного возраста методом рентгенографии кистей. В соответствии с выявленными показаниями после выполнения основного плана обследования проводят исследование уровня АМГ (мальчикам в период минипубертата с подозрением на анорхизм, крипторхизм), стимуляционные пробы (с гонадолиберином для дифференциальной диагностики гипоГ и конституциональной ЗПР, с человеческим хорионическим гонадотропином (ХГЧ) у мальчиков с целью

определения функциональной активности яичек, антагонистами ГнРг при подозрении на гипоГ у детей (у подростков применяют редко), с прогестероном у девочек для установления эстрогенной насыщенности организма), денситометрию, магнитно-резонансную томографию головного мозга (исключение патологии центральной нервной системы) [11, 22, 151].

1.9.1. Клинические методы оценки состояния полового развития

При сборе семейного анамнеза уточняют этническую принадлежность, степень родства родителей, соответствие полового развития возрасту у родителей пациента в детском и подростковом возрасте, наличие бесплодия у ближайших родственников. При сборе анамнеза жизни пациента обращают внимание на перенесенные травмы, оперативные вмешательства, наличие хронических заболеваний и проводимую по их поводу терапию. Оценка состояния кожного покрова и слизистых оболочек проводят с помощью общепринятых методов осмотра [22].

Антропометрия

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 2006 году для оценки основных параметров физического развития (рост, масса тела и индекс массы тела) представила международные стандарты антропометрических показателей и параметров развития детей в возрасте до 5 лет, а затем в 2007 г. детей в возрасте от 5 до 19 лет, согласно которым: «Стандарты были разработаны на основании результатов многоцентрового исследования антропометрических данных детей в 6 странах 5 континентов, получавших необходимые условия для реализации генетического потенциала для нормального роста и развития - грудное вскармливание, должный уровень ухода, удовлетворительные санитарно-гигиенические условия и качество оказания медицинской помощи, что позволило устранить влияние экзогенных факторов, сделать полученные параметры эталонными (желательными, а не средними показателями роста и развития детей в данное время в указанных странах) и унифицировать методику оценки физического развития» [40, 46, 64, 162].

Макарова С.Г. и соавт. описали, что: «Расчитанные с помощью данных компьютерных программ WHO Anthro (для детей до 5 лет) и Anthro plus (для детей от 5 до 19 лет) антропометрические данные ребенка представлены величинами трех z-score, характеризующих отклонения полученных значений индивидуальных показателей ребенка от средних значений для данной популяции, поделенных на стандартное отклонение среднего значения показателя: масса тела для возраста - WAZ (Weight-for-Age z-score), длина (рост) тела для возраста - HAZ (Height-for-Age z-score), индекс массы тела для возраста - BAZ (BMI-for-Age z-score)» [9, 14].

В свою очередь, de Onis M. подчеркнул: «Отличительной особенностью антропометрических z-score является то, что при их расчете используют точный возраст ребенка. HAZ и BAZ рассчитывают у детей от 0 до 19 лет, а WAZ - только у детей до 10 лет. Это связано с тем, что в подростковый период (после 10 лет) трудно дифференцировать увеличение массы тела как таковой и увеличение массы тела высокорослого ребенка для данного возраста» [46].

Таблица 1

Диагностическое значение

Z-score антропометрических показателей [14]

Критерий	Показатель	Диагностическое значение
WAZ (z-score массы тела для возраста)	Z-score < -2	Отражает острое недоедание с задержкой прибавки массы тела
HAZ (z-score длина тела для возраста)	Z-score > +1	Свидетельствует об избыточной массе или ожирении
	Z-score < -2	Характеризует низкорослость, может свидетельствовать о хронической белково- энергетической недостаточности
BAZ (z-score ИМТ для возраста)	Z-score < -2	Недостаточность питания
	Z-score > +1	Избыточная масса тела
	Z-score > +2	Ожирение

Согласно классификации ВОЗ, недостаточность питания подразделяется на умеренную при WAZ в интервале от -2 до -3 SD и тяжелую при WAZ > -3 SD [112, 127], однако в клинической практике также

выделяется недостаточность питания легкой степени, при которой WAZ находится в диапазоне от -1 до -2 SD [6].

Шкала Таннера

Для оценки состояния полового развития у детей используется шкала Таннера, также известная как стадии половой зрелости по Таннеру, представляющая собой объективную систему классификации для определения и отслеживания последовательности появления и развития половых признаков у детей (полового члена, мошонки и яичек у мальчиков; молочных желез у девочек; лобкового оволосения у обоих полов) в период полового созревания. Согласно определению Tanner J.M & Marshall W.A.: «Стадия Таннера I соответствует препубертатному возрасту, при котором признаки полового развития отсутствуют. В норме инициация полового созревания у девочек происходит после 8 лет, у мальчиков несколько позже - после 9 лет. Первым признаком начала истинного полового созревания у девочек является развитие молочных желез (телархе), а у мальчиков - увеличение размеров яичек, что соответствует стадии Таннера II» [34, 102, 103].

Reinehr и соавт. в своей научной работе описали, что: «У мальчиков увеличение объема яичек до 3 мл и более является наиболее надежным маркером начала полового созревания, которое следует оценивать с помощью орхидометра Прадера или ультразвукового исследования органов мошонки» [121].

В многочисленных исследованиях по изучению полового созревания Tanner J.M & Marshall W.A. установили: «Спустя 3-12 месяцев после появления первых признаков начала полового созревания у детей начинает формироваться вторичное половое оволосение. Оволосение подмышечных впадин происходит значительно позже лобкового. Промежуточные этапы полового созревания у детей характеризуются стадиями Таннера II-IV. Середине полового созревания соответствует стадия Таннера III, которая определяется всплеском уровня половых гормонов (эстрадиола у девочек,

тестостерона у мальчиков). Завершающим этапом полового развития у девочек считают появление менструаций - менархе. Столь четкий критерий у мальчиков отсутствует, так как сперматогенез начинается в среднем в возрасте 11-15 лет, задолго до завершения развития вторичных половых признаков. Стадия Таннера V означает состояние полной половой зрелости индивидуума» [34, 102, 103].

Таблица 2

**Стадии развития молочных желез
и лобкового оволосения у девочек (шкала Таннера) [22]**

Стадия	Молочные железы	Лобковое оволосение
I	Молочные железы препубертатные, возвышение только ареол сосков.	Оволосение отсутствует (пушковое оволосение на лобке так же развито, как и на животе)
II	Молочные железы и соски слегка выступают, ареола увеличивается в диаметре.	Рост редких длинных (прямых или слегка вьющихся) тонких слабопигментированных волос вдоль половых губ.
III	Дальнейшее увеличение и возвышение железистой ткани и ареолы без отграничения их контуров.	Волосы значительно темнее, грубее и сильнее выются; довольно редкие, но распространяются по лобковому сочленению.
IV	Отграничение ареолы и соска с формированием их выступания над поверхностью молочной железы.	Рост волос по женскому типу, но зона роста существенно меньше, чем у взрослых (не распространяются на медиальную поверхность бедер.
V	Зрелая форма: сглаживание ареолы и выступание только соска.	По виду и количеству волосы не отличаются от взрослых, их рост в виде треугольника вершиной вниз и по внутренней поверхности бедер.

**Стадии развития половых органов
и лобкового оволосения у мальчиков (шкала Таннера) [22]**

Стадия	Половые органы	Лобковое оволосение	Объем яичек
I	Яички, мошонка и половой член имеют пропорции и размеры, как у детей младшего возраста.	Оволосение отсутствует (пушковое оволосение на лобке так же развито, как и на животе)	2-3 мл
II	Мошонка и яички увеличиваются, меняется консистенция яичек, темнеет кожа мошонки (краснеет), размеры полового члена не меняются или незначительно увеличиваются.	Рост редких длинных (прямых или слегка вьющихся) тонких слабо пигментированных волос у основания полового члена	4 мл
III	Увеличение полового члена преимущественно в длину, увеличение размеров яичек и мошонки, мошонка начинает приобретать складчатость	Волосы значительно темнее, грубее и сильнее вьются; довольно редкие, но распространяются по лобковому сочленению	10 мл
IV	Увеличение всех размеров полового члена (формирование головки), яичек и мошонки, потемнение мошонки	Рост волос по мужскому типу, но зона роста существенно меньше, чем у взрослых (не распространяются на медиальную поверхность бедер)	От 12 мл
V	Соответствие размеров и формы гениталий норме (взрослому мужчине)	По виду и количеству волосы не отличаются от взрослых, их рост в виде треугольника вершиной вверх и по внутренней поверхности бедер (без распространения вверх по белой линии живота, что происходит позже)	От 15 мл

1.9.2. Лабораторные методы оценки

состояния полового развития

Исследование уровня гормонов

Для определения начала центрального полового созревания, дифференциальной диагностики гиперГ и гипоГ при наличии клинических признаков ЗПР необходимо определение базальных уровней гонадотропных гормонов (ЛГ и ФСГ). ГипоГ характеризуется низким уровнем гонадотропных гормонов (ЛГ, ФСГ), а повышение их уровня выше возрастных норм при сниженных значениях половых гормонов (тестостерон,

эстрадиол) позволяет диагностировать гиперГ [111].

Повышение концентрации ЛГ $> 0,3$ МЕ/л означает начало центрального полового созревания, в то время как повышение уровня ФСГ не является надежным критерием [155]. У девочек старше 13 лет и у старше мальчиков 14 лет базальный уровень ЛГ $> 0,65$ ЕД/л свидетельствует о конституциональной задержке полового развития. У мальчиков базальный уровень ФСГ $< 1,2$ ЕД/л, ЛГ $< 0,6$ ЕД/л и тестостерона $< 2,0$ нмоль/л характеризует наличие гипоГ [36, 63, 70, 110, 126, 147, 134]. У девочек базальный уровень ЛГ в сыворотке крови $< 2,5$ Ед/л, неопределяемый или низкий уровень эстрадиола также являются критериями гипоГ [36, 134].

Дополнительно у мальчиков для оценки полового развития определяют уровни ингибина В и АМГ, а у девочек только ингибина В. У мальчиков содержание ингибина В < 35 пг/мл на стадии Таннера I и < 65 пг/мл на стадии Таннера II указывает на наличие гипоГ [44]. У девочек содержание ингибина В < 20 пг/мл характерно для гипоГ [59].

При наличии показаний у мальчиков при достижении костного возраста > 12 лет и у девочек > 11 лет с целью дифференциальной диагностики гипоГ и конституциональной задержки полового развития проводят стимуляционную пробу с аналогом ГнРг. При проведении пробы определяется базальный уровень ЛГ и ФСГ, затем вводится один из вышеперечисленных препаратов с последующим определением уровней ЛГ и ФСГ на фоне стимуляции. Повышение ЛГ > 8 Ед/л исключает диагноз гипоГ, значение ЛГ < 5 Ед/л подтверждает гипоГ, а промежуточное значение показателя означает начало центрального полового созревания с необходимостью проведения дополнительного обследования пациента и динамического наблюдения [31, 39, 129, 147, 154].

Определение уровня пролактина, ТТГ, Т4 св. проводится с целью выявления сопутствующих нарушений, которые могут приводить к транзиторному (симптоматическому) гипоГ [151].

1.9.3. Инструментальные методы оценки состояния полового развития

Оценка костного возраста методом рентгенографии кистей

Половые гормоны (преимущественно эстрадиол) оказывают влияние на созревание костной ткани, поэтому с помощью определения костного возраста пациента и его соответствия календарному можно косвенно оценить степень половой зрелости индивидуума. Костный возраст определяется методом сопоставления результатов полученных рентгенограмм кистей с захватом лучезапястного сустава (фазы и стадии остеогенеза) с соответствующими стандартными нормативами. Достижение мальчиками и девочками стадии полового развития Таннера II соответствует костному возрасту 13-14 лет и 10-11 лет соответственно [23].

Для определения костного возраста широко используются методы Greulich-Pale и Tanner-Whitehouse [45, 151].

Метод Greulich & Pyle представляет собой способ определения костного возраста путем сравнения полученных рентгенограмм левого запястья пациентов с ближайшими эталонными рентгенограммами в радиографическом атласе развития скелета кисти и запястья, являющихся стандартными для разных возрастов [62].

Метод Tanner-Whitehouse был первоначально разработан в 1930-е годы на основании исследования костного возраста детской популяции Европы. Вторая модификация метода (TW2), основанная на данных за 1950-60 гг. была опубликована в 1983 году и обновлена на основании данных за 1980-90 гг. в 2001 г. как третья модификация (TW3) [45]. В основе метода Tanner-Whitehouse лежит определение стадии развития (A, B, C, D) для 20 отдельных зон исследования с последующей суммацией и расчетом общего показателя скелетной шкалы зрелости с учетом акселерации [136].

На территории нашей страны широко используется метод оценки костного возраста Жуковского М.А. и Бухмана А.И. [4].

Также для оценки костного возраста существуют цифровые атласы (к

примеру, атлас Gilsanz & Ratib) [60] и специализированные программы (такие как BoneXpert) [138, 139].

Диагностически значимым считается отставание костного возраста от календарного на 2 года и более. Задержка костного возраста не является диагностическим признаком конституциональной задержки роста и полового развития и может возникать у пациентов с тяжелыми хроническими заболеваниями, гипоГ или гиперГ [111].

Ультразвуковое исследование органов малого таза и мошонки

Ультразвуковое исследование органов малого таза у девочек и органов мошонки у мальчиков является методом оценки развития гонад и динамики полового созревания. У мальчиков оценивается размер и объем яичек, у девочек - размеры, объем матки и яичников, фолликулярный аппарат [22]. Объем гонады в мл рассчитывается по формуле: $0,523 * \text{переднезадний размер (см)} * \text{верхне-нижний размер (см)} * \text{толщина (см)}$ [131]. Основным ультразвуковым признаком начала полового созревания у мальчиков является увеличение объема яичек более 3 мл. Объем яичка у мальчиков менее 3 мл в возрасте от 14 лет и старше является критерием ЗПР. Основным ультразвуковым признаком начала полового созревания у девочек является мультифолликулярное строение яичника, а ЗПР - гипоплазия матки и яичников со скудно развитым фолликулярным аппаратом (таблица 4) [22].

Таблица 4

Размеры матки и яичников в зависимости от стадии полового развития по Таннеру [22]

Стадия	Объем матки (мл)	Объем яичника (мл)
I	0,5-1,5	0,2-0,9
II	1,5-3,0	0,9-1,5
III	3,0-10,0	1,5-2,5
IV	10,0-30,0	2,5-3,0
V	30,0-80,0	3,0-10,0

Тяжесть течения заболевания, ассоциированная с развитием внекожных осложнений на фоне существующего эрозивно-язвенного процесса на коже и (или) слизистых оболочках, развитие недостаточности питания, отсутствие этиопатогенетической терапии и доступных методов лечения, необходимость оказания психолого-педагогической помощи и социальной поддержки делают актуальной проблему оптимизации стратегии оказания медицинской помощи пациентам с ВБЭ.

В настоящее время о влиянии ВБЭ на половое развитие у детей практически ничего не известно, что представляет интерес для организации индивидуальной терапии с целью повышения качества и увеличения продолжительности жизни пациентов с данной патологией.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Объем исследования

Работа была выполнена в период с декабря 2020 г. по апрель 2022 г. в отделении дерматологии с группой лазерной хирургии НИИ детской дерматологии (руководитель - д.м.н., профессор Н.Н. Мурашкин) федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор - д.м.н., профессор А.П. Фисенко).

Лабораторные исследования проведены в централизованной клиничко-диагностической лаборатории ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (заведующая лабораторией, д.м.н. Е.Л. Семикина), лаборатории медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (заведующий лабораторией, д.б.н. К.В. Савостьянов).

Инструментальные методы исследования были выполнены в отделении ультразвуковой диагностики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (заведующая отделением Д.В. Хазыкова), рентгеновском отделении с ангиографическим кабинетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (заведующая отделением, д.м.н. Е.Н. Цыгина).

Осмотр детским эндокринологом, диетологом проводился в Центре профилактической педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (руководитель, д.м.н. С.Г. Макарова).

Всего в исследование было включено 50 детей мужского и женского пола возрастом от 8 до 18 лет, страдающих различными клиническими формами ВБЭ:

- простой буллезный эпидермолиз;
- пограничный буллезный эпидермолиз;
- дистрофический буллезный эпидермолиз;
- буллезный эпидермолиз Киндлер.

Далее все пациенты с ВБЭ (n=50) были разделены на 2 исследовательские группы по результатам проведенного им обследования:

- 1 группа - пациенты с нормальным половым развитием (n=18);
- 2 группа - пациенты с отклонениями в половом развитии (n=32).

Критерии включения пациентов в группу пациентов с отклонениями в половом развитии:

- стадия Таннера I у мальчиков в возрасте от 14 лет и старше, у девочек от 13 лет и старше;
- отсутствие менархе (первичная аменорея) у девочек от 15 лет и старше;
- у мальчиков в возрасте от 9 до 14 лет и девочек от 8 до 13 лет: несоответствие полученных значений ФСГ, ЛГ, эстрадиола, тестостерона общего возрастной норме; несоответствие полученных значений морфометрических показателей развития органов репродуктивной системы (яичек у мальчиков и матки, яичников, фолликулярного аппарата у девочек) возрастной норме; отставание костного возраста от календарного на 2 года и более для пациентов обоего пола.

На проведение исследования было получено разрешение Локального независимого этического комитета ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России № 3 от 25 марта 2021 года.

Критерии включения пациентов в исследование:

- пациенты с установленным диагнозом ВБЭ;
- возраст от 8 до 18 лет для девочек;
- возраст от 9 лет до 18 лет для мальчиков;
- согласие родителей (законных представителей) пациента на участие в исследовании;
- подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии «включения» пациентов в исследование

Критерии включения	Пациенты с нормальным половым развитием (n=18)	Пациенты с отклонениями в половом развитии (n=32)
Установленный диагноз одной из основных клинических форм ВБЭ: ПБЭ, ПгрБЭ, ДБЭ, БЭК	+	+
Возраст от 8 до 18 лет для девочек и от 9 до 18 лет для мальчиков	+	+
Согласие родителей (законных представителей) ребенка на участие в исследовании и выполнение требований исследования	+	+
Подписание информированного согласия родителями (законными представителями)	+	+

Критерии исключения пациентов из исследования:

- пациенты с установленным диагнозом гиперГ;
- пациенты с установленным диагнозом гипоГ (врожденный, приобретенный при патологии ЦНС);
- пациенты, получавшие терапию половыми стероидами и (или) гонадотропинами;
- наличие у пациентов хронических соматических заболеваний, не обусловленных осложнениям основного диагноза ВБЭ;
- отказ родителей (законных представителей) ребенка от участия в исследовании и выполнении требований исследования;
- отказ от подписания родителями (законными представителями ребенка) информированного согласия.

В соответствии с дизайном исследования были определены и оценены все исследуемые признаки:

- физикальный осмотр пациента, сбор анамнеза;
- оценка степени тяжести клинических проявлений врожденного буллезного эпидермолиза по шкале EBDASI;
- оценка антропометрических показателей (z-score): WAZ, HAZ, BAZ;
- определение стадии полового созревания по шкале Таннера;

- определение уровня гонадотропных (ФСГ, ЛГ) и половых (эстрадиол, тестостерон общий) гормонов;
- оценка костного возраста методом рентгенографии кистей и его соответствия календарному возрасту и развитию вторичных половых признаков;
- оценка морфометрических параметров развития органов репродуктивной системы (яичек у мальчиков, матки и яичников, фолликулярного аппарата у девочек) с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) органов мошонки (ОМ) или малого таза (ОМТ);
- молекулярно-генетическое исследование.

Таблица 6

Объем исследований, проведенных пациентам с ВБЭ

№	Методы исследования	Число обследованных пациентов	Количество исследований
1	Физикальный осмотр, сбор анамнеза	50	50
2	Оценка степени тяжести клинических проявлений врожденного буллезного эпидермолиза по шкале EBDASI	50	50
3	Оценка антропометрических показателей (z-score): HAZ, BAZ	50	50
4	Оценка полового созревания по шкале Таннера	50	50
5	Определение уровня гонадотропных (ФСГ, ЛГ) и половых (тестостерон общий, эстрадиол) гормонов	50	50
6	Рентгенологическое исследование кистей (оценка костного возраста)	50	50
7	УЗИ ОМ	18	18
8	УЗИ ОМТ	32	32
9	Консультация детского эндокринолога, диетолога	50	50
10	Молекулярно-генетическое исследование	50	50

Дизайн исследования: открытое проспективное исследование

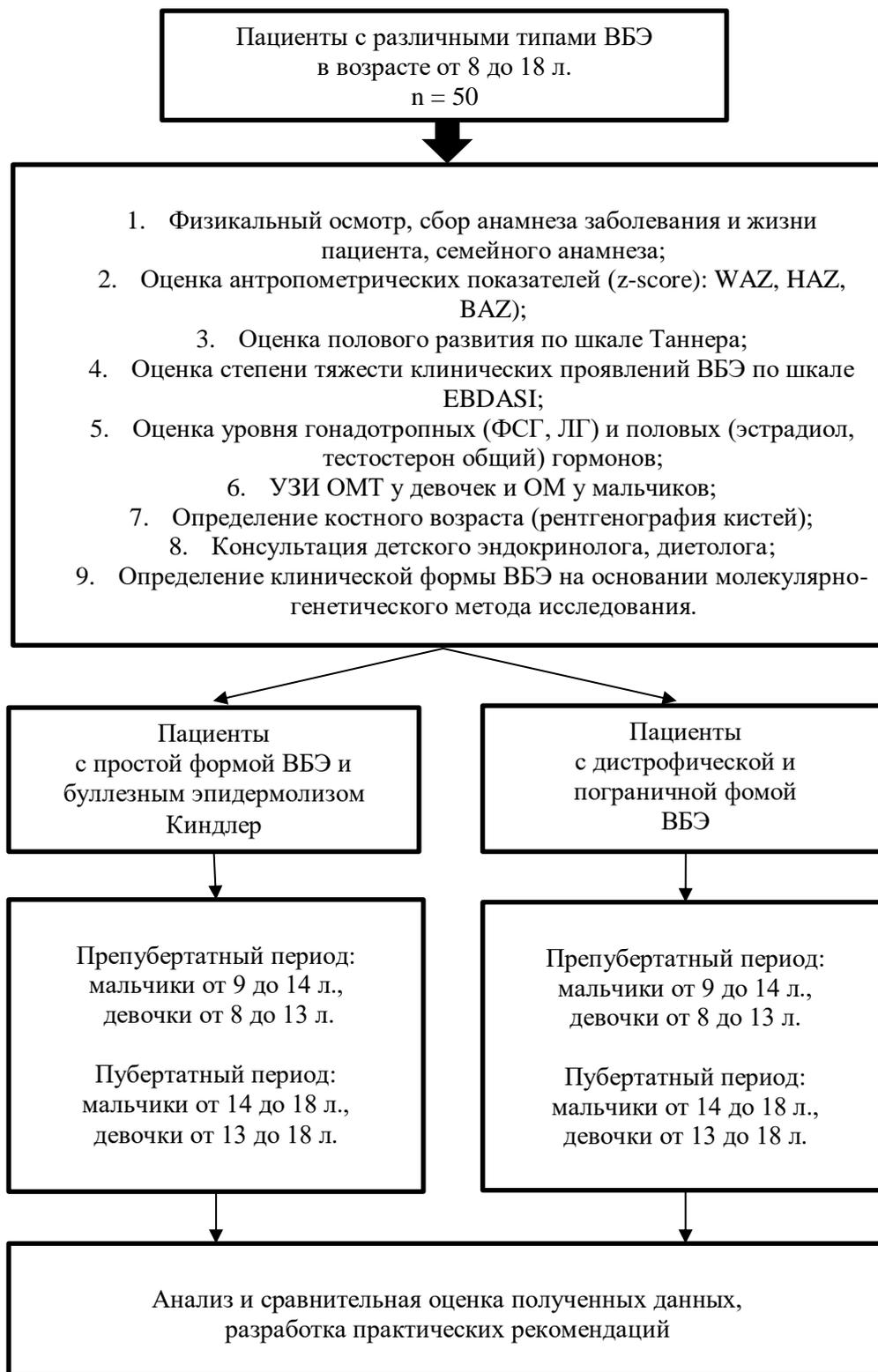


Рисунок 1. Дизайн исследования

2.3. Методы оценки состояния полового развития у детей с врожденным буллезным эпидермолизом

В рамках плановой госпитализации на стационарное лечение всем пациентам с установленным диагнозом ВБЭ проводилось обследование в соответствии с единым стандартом оказания помощи детям с ВБЭ и дизайном данного исследования, которые включали в себя физикальный осмотр, сбор анамнеза заболевания и жизни пациента, семейного анамнеза, выполнение лабораторных и инструментальных исследований.

Диагноз ВБЭ и его основной клинической формы устанавливался на основании клинической картины заболевания, наличия характерных внекожных осложнений и был подтвержден результатами молекулярно-генетического исследования [34, 54].

Обследование пациентов в соответствии с выявленными показаниями проводилось с участием узких специалистов различного профиля: детского эндокринолога, диетолога, дефектолога, генетика, хирурга, эндоскописта, офтальмолога, стоматолога и др.

2.3.1. Клинические методы исследования Сбор анамнеза и физикальный осмотр

При сборе анамнеза учитывали характер предъявляемых пациентом жалоб, возраст манифестации клинических проявлений основного заболевания, взаимосвязь между травматизацией кожи и появлением типичных для ВБЭ высыпаний, динамику показателей физического (массы тела и роста) и полового развития пациента и его родителей, наличие в анамнезе у родственников признаков кожных заболеваний.

При оценке клинической картины оценивали локальный статус кожного патологического процесса, состояние лимфатических узлов и опорно-двигательного аппарата.

Определение локального статуса кожного патологического процесса проводилось с учетом определения первичных и вторичных морфологических элементов, характера кожной сыпи, особенностей

локализации, распространенности и симметричности высыпаний, наличия полезных диагностических находок и субъективной симптоматики (интенсивность кожного зуда, болевой синдром и др.).

У всех пациентов оценивали наличие характерных внекожных осложнений, обусловленных тяжестью течения клинических проявлений ВБЭ.

Оценка степени тяжести клинических проявлений ВБЭ по шкале EBDASI

Степень тяжести клинических проявлений ВБЭ оценивалась при помощи индекса активности и рубцевания БЭ EBDASI (*приложение 2*), основанного на оценке клинических признаков активности заболевания отдельно от признаков хронического повреждения в пяти областях (кожа, скальп, слизистые оболочки, ногти, другие эпителизированные органы и ткани) и расчета суммарной степени тяжести заболевания (итоговый показатель 0-42, 43-106 и 107-506 баллов позволяет установить легкую, среднюю и тяжелую степень тяжести соответственно) [10, 11, 12, 81, 100, 123].

Оценка полового развития по шкале Таннера

Оценку полового развития детей с ВБЭ проводили на основании визуального осмотра детского эндокринолога и классификации стадий полового развития по шкале Таннера (*таблицы 2, 3*), основанной на динамике изменения внешних первичных и вторичных половых признаков у мальчиков и девочек, а также с помощью результатов УЗИ ОМ (размеры и объем яичек) у мальчиков [11, 35, 102, 103].

Оценка антропометрических показателей физического развития

Массу тела и рост пациентов определяли с применением стандартных откалиброванных весов и ростомера. У 3 детей рост определяли с использованием медицинской сантиметровой ленты из-за наличия выраженных контрактур и анкилоза суставов.

Оценка физического развития детей проводилась с помощью специализированной программы ВОЗ Anthro Plus (версия 1.0.4) [9, 46, 153] и расчета показателей: длина тела (рост) для возраста HAZ (Height-for-age Z-score), индекс массы тела для возраста BAZ (BMI-for-age Z-score) [9, 13].

В связи с тем, что значение веса к возрасту WAZ определяют только у детей в возрастном периоде от 0 до 10 лет, данный показатель в исследовании не рассчитывали в связи с малым количеством наблюдений, попадающих под данный возрастной критерий.

У пациентов полученные значения $HAZ > +2 SD$ характеризовали высокий рост, $HAZ > +1 SD$ ожирение или избыточную массу тела, $HAZ < -2 SD$ низкорослость и (или) тяжелую недостаточность питания. Показатель $BAZ > +2 SD$ указывал на наличие ожирения, $BAZ > +1 SD$ избыточной массы тела, $BAZ < -2 SD$ недостаточности питания [9, 13].

2.3.2. Лабораторные методы исследования

Взятие венозной крови для лабораторных исследований осуществляли в плановом порядке при заборе материала для осуществления плана обследования пациента в соответствии с протоколом оказания специализированной медицинской помощи детям с ВБЭ без дополнительной венепункции после осмотра врачом-дерматовенерологом при поступлении ребенка в стационар.

Для определения уровней ФСГ, ЛГ, эстрадиола, тестостерона общего в автоматическом режиме была использована аппаратура Cobas e 411 (Roche Diagnostics, Швейцария).

После взятия образцов венозной крови в утренние часы их подвергали центрифугированию в течение 10-15 мин при скорости 2000-3000 оборотов в минуту для получения сыворотки крови на аппарате HETTICH Rotanta 460 (Hettich Lab Technology, Andreas Hettich GmbH & Co), затем переносили материал в пробирки для транспортировки и доставляли в лабораторию для проведения исследования с соблюдением всех правил транспортировки и необходимых температурных условий.

Молекулярно-генетическая диагностика

Диагноз и основная клиническая форма ВБЭ были верифицированы на основании молекулярно-генетического исследования методом массового параллельного секвенирования с помощью секвенатора нового поколения Ion S5 (Thermo Fisher Scientific, США) в лаборатории медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (заведующий лабораторией, д.б.н. Савостьянов К.В.) в соответствии с протоколами и рекомендациями производителя.

Для проведения поиска нуклеотидных последовательностей генов использовалась биоинформационная база данных NCBI (National Center for Biotechnological Information, США), консервативных участков - программа BLAST [35]. Подбор последовательностей олигонуклеотидов проводился с помощью программы Beacon Designer 8.10., проверка специфичности пар праймеров осуществлялась с помощью программы Primer-BLAST [119].

Новые нуклеотидные замены, ранее не описанные в научных исследованиях, подверглись биоинформатическому анализу с помощью программ Alamut Focus и Alamut Visual (Interactive Biosoftware, Франция) на предмет наличия потенциальной патогенности и были валидированы методом секвенирования по Сэнгеру.

Для проведения метода секвенирования по Сэнгеру исходная геномная ДНК была подтверждена амплификации с помощью оборудования ProFlex™ PCR System (Thermo Fisher Scientific, США). Полученные продукты амплификации были отсекуены с помощью набора реактивов BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Thermo Fisher Scientific, США) на оборудовании ABI 3500XL (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с протоколами и рекомендациями производителя.

2.3.3. Инструментальные методы исследования

Рентгенография кистей

Определение и анализ костного возраста детей проводилось методом рентгенографии кистей с захватом лучезапястных суставов в прямой

проекции, выполненной на рентгеновском аппарате Luminos dRF Max (Siemens, Germany) при помощи программы «Auxology» 20 bone и атласа костного возраста Жуковского М.А. и Бухмана А.И. [4].

Ультразвуковое исследование

органов малого таза у девочек и мошонки у мальчиков

Форму, положение, размеры и объем матки, а также количество, структуру, размеры и объем, фолликулярный аппарат яичников у девочек оценивали при помощи трансабдоминального ультразвукового исследования органов малого таза на аппарате GE Vivid E9 (GE Healthcare, USA) в режиме «Pelvic» в утренние часы натощак с наполнением мочевого пузыря.

Положение, количество, размеры яичек у мальчиков оценивали при помощи ультразвукового исследования органов мошонки на аппарате GE Vivid E9 (GE Healthcare, USA) в режиме «Scrotal» без предварительной подготовки к исследованию. Объем яичек рассчитывался по формуле $V = 0,523 * \text{переднезадний размер (см)} * \text{верхне-нижний размер (см)} * \text{толщина (см)}$ [131].

2.3.4. Статистические методы исследования

Ввод полученных данных исследования, их накопление и сортировка для последующих математико-статистической обработки и анализа осуществлялись с использованием ПК и ППП Excel.

Математико-статистическая обработка и анализ полученных данных исследования были выполнены на базе операционной системы Windows 10 (Microsoft, США) с использованием модулей «Анализ данных» и «Мастер диаграмм» табличного редактора Microsoft Excel 2019 (Microsoft, США), а также пакета программ по статистической обработке данных Statistica for Windows [1, 19, 21].

Ввиду малого числа выборок оценка соответствия распределения изученных показателей нормальному закону не проводилась и были применены непараметрические методы статистики.

Математико-статистическая обработка данных исследования включала

в себя [1, 5, 24, 25]:

- описание исследовательских групп;
- оценку значимости различия средних значений и частоты встречаемости признаков в исследовательских группах;
- изучение связей между признаками.

Математико-статистический анализ был построен на следующих методах:

- частота встречаемости и структурная характеристика показателей;
- построение таблиц сопряженности;
- расчет средних значений показателей (среднего арифметического значения, моды, медианы);
- определение колебаний исследуемых признаков (дисперсионный анализ, среднее квадратическое отклонение, верхний и нижний квартили);
- расчет стандартных ошибок средних значений и относительных частот, доверительных интервалов;
- корреляционный анализ;
- представление результатов с помощью построения графиков и таблиц.

Оценка значимости различия средних значений и частоты проявления признаков в исследовательских группах из-за малого числа выборок проводилась с помощью:

- непараметрического метода Манна-Уитни;
- непараметрического критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера (при числе наблюдений в ячейке меньше 5);
- LSD теста из модуля «Дисперсионный анализ».

Результат считался статистически значимым при величине показателя уровня значимости (p) $< 0,05$.

Изучение связи между признаками осуществлялось с помощью

непараметрического коэффициента корреляции r Спирмена.

Описание количественных переменных было представлено:

- числом пациентов (n);
- средним арифметическим значением (M);
- медианой (Me);
- верхним и нижним квартилем ($Q_{25\%}$, $Q_{75\%}$)
- величиной стандартной ошибки (SE);
- стандартным отклонением среднего (σ).

Качественные переменные были представлены абсолютными (число наблюдений [n]) и относительными частотами (процентами [%]).

Согласно вышеизложенным данным, положения, выносимые на защиту, и выводы, основанные на результатах настоящего исследования, базируются на основе разносторонних и адекватных материалам исследования математико-статистических методах, а также применении современных вычислительных средств и их программного обеспечения.

ГЛАВА 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Клинико-статистическая характеристика групп

В данное открытое проспективное исследование было включено 50 детей с установленным диагнозом ВБЭ, находившихся на плановой госпитализации в отделении детской дерматологии с группой лазерной хирургии НИИ детской дерматологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России в период с декабря 2020 года по апрель 2022 года.

В исследование были включены дети с простой, пограничной, дистрофической формами буллезного эпидермолиза и буллезным эпидермолизом Киндлер в возрасте от 8,9 и до 17,6 лет у девочек и от 9,3 и до 17,11 лет у мальчиков, средний возраст пациентов составил $13,50 \pm 2,92$ лет.

Среди пациентов, включенных в исследование, преобладали девочки - 27 (54%), мальчиков было 23 (46%). При распределении детей на исследовательские группы по полу статистически значимая связь с исследуемыми признаками отсутствовала, в связи чем деление пациентов по гендерному признаку в данном исследовании было неприменимо.



Рисунок 2. Распределение пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом (n=50) по полу.

По результатам проведенного обследования все пациенты (n=50) были распределены на 2 исследовательские группы, статистически сопоставимые

по возрасту:

- 1 группа - пациенты с нормальным половым развитием (n=18);
- 2 группа - пациенты с отклонениями в половом развитии (n=32).

Группу с нормальным половым развитием составили 6 детей с ПБЭ (33,3%), из них 3 ребенка с локализованной формой и 3 ребенка с генерализованной среднетяжелой формой, 1 ребенок с ПгрБЭ (5,6%), 11 детей с ДДБЭ (61,1%), детей с диагнозами РДБЭ и БЭК в группе не наблюдалось (0%).

Среди детей в группе с отклонениями в половом развитии диагноз генерализованного тяжелого ПБЭ был установлен у 2 детей (6,3%), ПгрБЭ у 2 детей (6,3%), ДДБЭ ни у одного ребенка (0%), РДБЭ у 26 детей (81,3%), БЭК у 2 детей (6,3%).

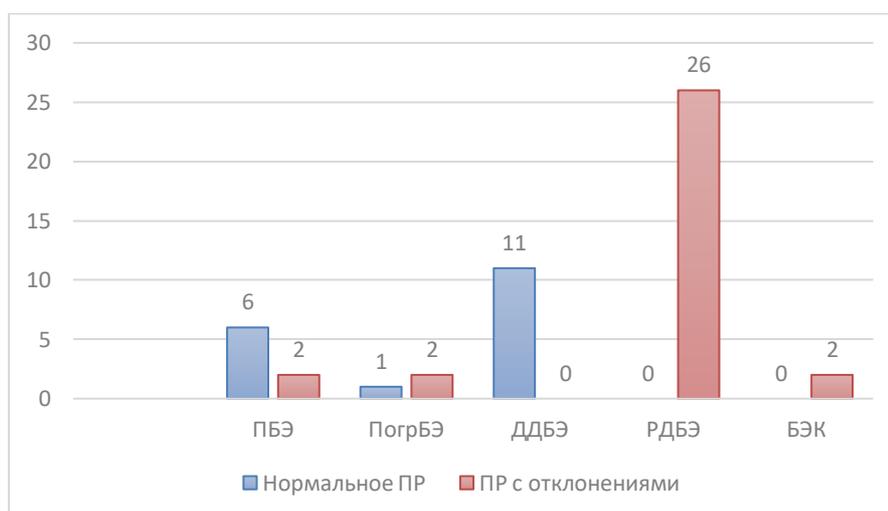


Рисунок 3. Распределение пациентов (n=50) в группах по клиническим формам врожденного буллезного эпидермолиза.

В группе пациентов с нормальным половым развитием находились 12 девочек (66,7%) и 6 мальчиков (33,3%), средний возраст детей в данной группе составил $13,9 \pm 3,05$ лет.

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

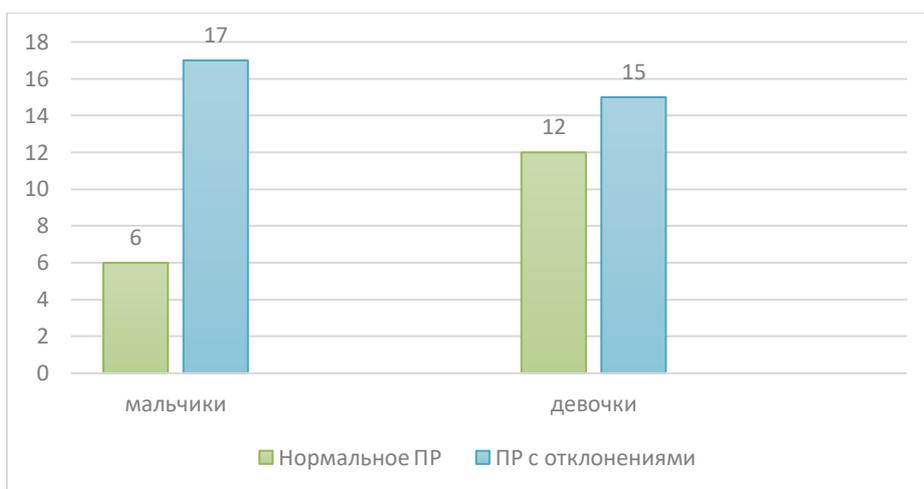


Рисунок 4. Распределение пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом (n=50) в исследуемых группах по полу.

Клинический диагноз простой, пограничной, доминантной дистрофической, рецессивной дистрофической форм буллезного эпидермолиза или буллезного эпидермолиза Киндлер был установлен на основании данных физикального осмотра при поступлении в стационар с учетом фенотипических особенностей, присутствующих у пациентов (локализованный или генерализованный характер поражения кожного покрова, тяжесть кожного патологического процесса, наличие полезных диагностических находок), личного анамнеза жизни и заболевания, семейного анамнеза, наличия внекожных осложнений ВБЭ и подтвержден результатами молекулярно-генетического анализа.

Процесс при ПБЭ в зависимости от подтипа данной клинической формы носил локализованный (при локализованном ПБЭ, ранее тип Вебера-Коккейна) или распространенный (при генерализованном среднетяжелом ПБЭ, ранее тип Кёбнера или генерализованном тяжелом ПБЭ, ранее тип Доулинга-Меара) симметричный характер.

У всех 3 пациентов с локализованным ПБЭ (ранее известный как тип Вебера-Коккейна) на коже в местах, испытывающих наибольшее механическое давление (преимущественно в области подошв и ладоней), отмечались высыпания, представленные первичными морфологическими элементами в виде эритематозных пятен; пузырей, располагающихся

изолированно друг от друга на гиперемизированном фоне или на видимо неизменной коже, диаметром от 5-6 мм до 2-3 см, с дряблой или плотной покрывкой, серозным или серозно-геморрагическим содержимым; вторичными морфологическими элементами в виде эрозий с обрывками покрывки пузырей по периферии, реже язв, серозных и серозно-геморрагических корочек, чешуек, единичных атрофических и (или) нормотрофических рубцов. На коже в области подошв у пациентов наблюдались участки гиперкератоза. Ногтевые пластины кистей и стоп дистрофически изменены.

При распространенном поражении у пациентов с ПБЭ (у 3 пациентов был установлен диагноз генерализованного среднетяжелого ПБЭ, ранее тип Кёбнера и у 2 пациентов диагноз генерализованного тяжелого ПБЭ, ранее тип Доулинга-Меара) на коже туловища, верхних и нижних конечностей, особенно в местах, наиболее подверженных трению, отмечались высыпания, представленные эритематозными пятнами, изолированными (негерпетиформное образование пузырей при генерализованном среднетяжелом ПБЭ, ранее тип Кёбнера) или сгруппированными (при генерализованном тяжелом ПБЭ, ранее тип Доулинга-Меара) в виде дуг, полуокружностей пузырями от 5-6 мм до 2-3 см в диаметре с тонкой или плотной покрывкой, эрозиями с обрывками эпидермиса по периферии элементов, серозными и серозно-геморрагическими корочками, чешуйками, атрофическими и/или нормотрофическими рубцами, невусами врожденного буллезного эпидермолиза (БЭ-невусы), очагами поствоспалительной гипопигментации или гиперпигментации. У 2 пациентов с тяжелым генерализованным ПБЭ (ранее тип Доулинга-Меара) имелись ладонно-подошвенная кератодермия, дистрофические изменения ногтей, в местах разрешения рецидивирующих пузырей наблюдались очаги поверхностной атрофии кожи и милиумы. В единичных случаях, у пациентов с распространенным поражением при обоих подтипах ПБЭ на слизистой оболочке полости рта и в аногенитальной области отмечались пузырьки от 1-2 мм до 5 мм и пузыри

от 5-6 мм до 1-2 см в диаметре и (или) эрозии, располагающиеся на эритематозном фоне. У 1 пациента с генерализованным среднетяжелым ПБЭ (ранее тип Кёбнера) отмечались синехии половых губ.



Рисунок 5. Герпетиформные высыпания при простом буллезном эпидермолизе (генерализованный тяжелый ПБЭ, ранее тип Доулинга-Меара).

При пограничном буллезном эпидермолизе (среднетяжелый генерализованный ПгрБЭ, ранее тип не-Херлитца) у пациентов (n=3) кожный патологический процесс носил распространенный характер и был представлен эритематозными пятнами, пузырями от 5-6 мм до 1-2 см в диаметре, эрозиями, серозными и серозно-геморрагическими корочками, чешуйками, атрофическими и нормотрофическими рубцами, очагами поверхностной атрофии кожи, поствоспалительной гипо- и гиперпигментации. Ногтевые пластины кистей и стоп дистрофически изменены. На волосистой части головы отмечались очаги рубцовой алопеции. У пациентов наблюдалась единичные пузыри и эрозии в полости рта. Патогномоничной находкой у данных пациентов являлось наличие гипоплазии эмали в виде точечных углублений на поверхности зубов. Также при осмотре ротовой полости выявлены множественный кариес зубов, частичная адентия.

В данном исследовании все пациенты с дистрофической формой буллезного эпидермолиза (n=37) разделены на два ее основных подтипа - доминантный дистрофический буллезный эпидермолиз и рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз, в связи с тем, что не смотря на фенотипическую схожесть, тяжесть течения клинических проявлений заболевания при данных подтипах имела значительные различия. Наиболее тяжелое течение заболевания было характерно для рецессивного дистрофического буллезного эпидермолиза, при доминантном дистрофическом буллезном эпидермолизе поражение кожи и слизистых оболочек выражено в меньшей степени.

При доминантном дистрофическом буллезном эпидермолизе (n=11) наблюдалось распространенное поражение кожного покрова с вовлечением в патологический процесс слизистых оболочек полости рта, реже аногенитальной области. Высыпания были представлены эритематозными пятнами, пузырями диаметром от 5-6 мм до 2-3 см, эрозиями, реже язвами, серозными и (или) серозно-геморрагическими корками, чешуйками, атрофическими (реже гипертрофическими) рубцами, множественными милиумами. У пациентов отмечались дистрофия ногтевых пластин кистей и стоп и (или) анонихии, в ряде случаев сгибательные контрактуры пальцев кистей. На коже волосистой части головы локализовались очаги рубцовой алопеции. Среди внекожных проявлений наблюдались рубцовые стриктуры пищевода с явлениями дисфагии и эзофагодии, железодефицитная анемия легкой и средней степени тяжести, дефицит витамина D.



Рисунок 6. Эрозивно-язвенные дефекты, чешуйки, серозно-геморрагические корки, БЭ-невусы, поствоспалительная гиперпигментация при доминантном дистрофическом буллезном эпидермолизе.

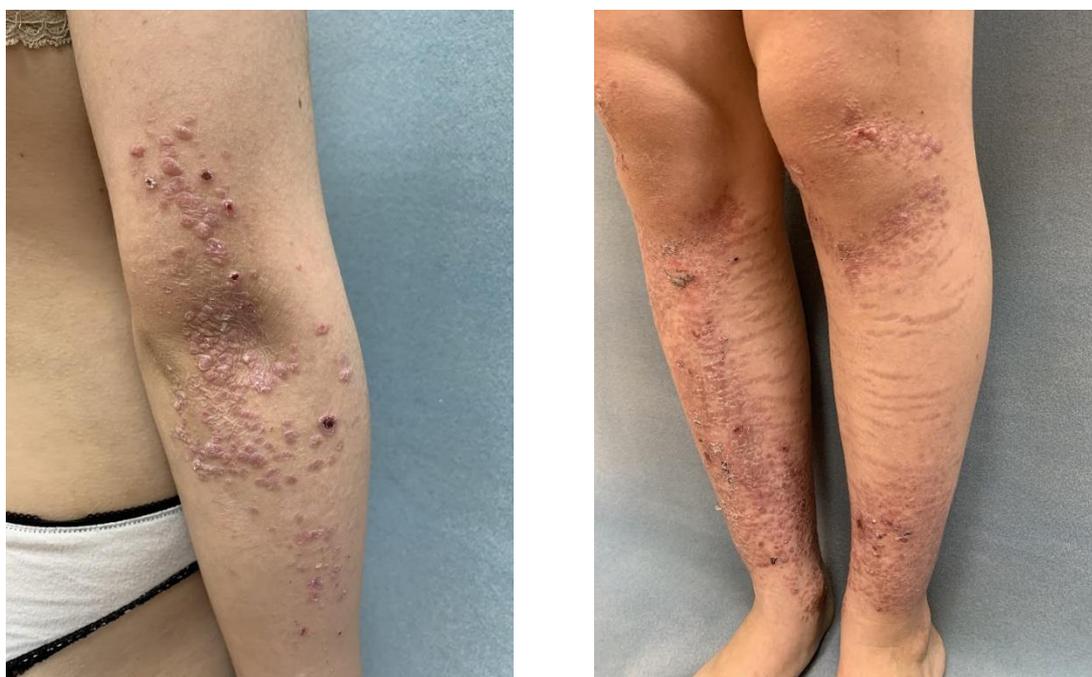


Рисунок 7. Пругиго-подобные папулы, пузыри, эрозии, чешуйки, серозно-геморрагические корки, линейные атрофические рубцы при доминантном дистрофическом буллезном эпидермолизе (пругигиозная форма).



Рисунок 8. Дистрофические изменения ногтевых пластин и анонихия при доминантном дистрофическом буллезном эпидермолизе.

У пациентов с рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом ($n=26$) наблюдалось диффузное или универсальное поражение кожного покрова с вовлечением в патологический процесс слизистых оболочек полости рта, глаз, носа и аногенитальной области. На значительной площади кожного покрова у пациентов имелись быстро увеличивающиеся в диаметре пузыри с серозным, серозно-геморрагическим содержимым, симптом Никольского был резко положительный, обширные эрозивно-язвенные дефекты с выраженной кровоточивостью, серозные и серозно-геморрагические корки, атрофические и рубцовые изменения кожи, множественные милиумы. У пациентов отмечались дистрофические изменения и отсутствие ногтевых пластин на кистях и стопах, деформации кистей в виде частичных или полных псевдосиндактилий со сращением всех пальцев по типу “варежки” (mitten deformities) и сгибательных контрактур и деформации стоп с разгибательными контрактурами пальцев, эквинусными и кавусными деформациями, частичными или полными псевдосиндактилиями. На коже волосистой части головы имелись очаги рубцовой алопеции и диффузного поредения волос. У пациентов определялись пузыри и эрозии на

конъюнктиве, эктропион век, пузыри и паннус роговицы. В полости рта у пациентов наблюдались пузыри и эрозии, заращение вестибулярных складок, анкилоглоссия и микростомия, скученность зубов, множественный кариес, частичная или полная адентия. Характерной особенностью являлось наличие рубцовых стриктур пищевода, приводящих к дисфагии и эзофагодии. В связи с тем, что появление пузырей и эрозий отмечалось на слизистой оболочке прямой кишки и в аногенитальной области, у пациентов формировались рубцовые стриктуры, сопровождающиеся запорами и каловыми завалами. Из внекожных осложнений у пациентов также наблюдалась рефрактерная железодефицитная анемия средней и тяжелой степени тяжести, дефицит витамина D. Части пациентов были выполнены баллонная дилатация пищевода (в том числе повторная при рецидивирующих стриктурах), наложение гастростомы, хирургическое лечение заболеваний зубов и слизистой оболочки рта, оперативное лечение деформаций кистей и стоп, выполненные с целью лечения осложнений ВБЭ.



Рисунок 9. Обширные эрозивно-язвенные дефекты кожи, серозно-геморрагические корочки, чешуйки, кровоточивость, атрофия кожи, рубцы, БЭ-невусы при рецессивном дистрофическом буллезном эпидермолизе.



Рисунок 9. Обширные эрозивно-язвенные дефекты кожи, интактные пузыри с дряблой крышкой и серозно-геморрагическим содержимым, чешуйки, серозно-геморрагические корки, стойкая поствоспалительная гиперпигментация при рецессивном дистрофическом буллезном эпидермолизе.



Рисунок 11. Деформации кистей и стоп, контрактуры суставов при рецессивном дистрофическом буллезном эпидермолизе.

У пациентов с буллезным эпидермолизом Киндлер (n=2) (ранее синдром Киндлер) имелись жалобы на высыпания на слизистой оболочке полости рта, носа, коже лица и шеи, туловища, верхних и нижних конечностей, сопровождающиеся умеренным зудом, затруднение приема пищи в связи с болезненностью и частым поперхиванием при приеме твердой пищи, эпизодически болезненное мочеиспускание, запоры и болезненность при дефекации, повышенную светочувствительность с усилением признаков кожного патологического процесса при длительном воздействии солнечных лучей. Кожный патологический процесс имел генерализованный характер и был представлен единичными пузырями (диаметр от 5 мм до 1,5 см) на слизистой оболочке полости рта, коже в области боковой поверхности пальцев и ладонной поверхности кистей, разгибательной поверхности обоих локтевых суставов; пойкилодермией, особенно выраженной на коже в области лица и шеи, тыльной поверхности обеих кистей, сгибательной поверхности локтевых суставов, внутренней поверхности обоих плеч и подмышечных впадин с отсутствием роста волос, паховых складок; гипогидрозом, атрофией кожи, БЭ-невусами, эрозиями и серозно-геморрагическими корочками, ладонно-подошвенной кератодермией, уплотнением и побелением в области дистальных фаланг пальцев, сгибательной контрактурой пальцев, дистрофическими изменениями ногтевых пластин, нерезко выраженным двусторонним эктропионом, микростомией, анкилоглоссией, частичной вторичной адентией и кариесом. Среди внекожных осложнений у пациентов наблюдалась стриктуры в верхней трети пищевода и была проведена их баллонная дилатация. 1 пациенту была произведена меатотомия в связи со стенозом наружного отверстия уретры и затруднением мочеиспускания [9].



Рисунок 12. Пойкилодермия, пузыри, эрозии и серозно-геморрагические корки при буллезном эпидермолизе Киндлер.



Рисунок 13. Пойкилодермия, побеление дистальных фаланг пальцев, дистрофические изменения ногтевых пластин при буллезном эпидермолизе Киндлер.

Для верификации диагноза ВБЭ и его клинической формы всем пациентам (n=50) выполнено молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования по Сэнгеру. Диагноз простого буллезного

эпидермолиза устанавливался при наличии мутации в генах *KRT5*, *KRT14*, *EXPH5*, *KLHL24*, *PLEC*, *DST*, *CD151*; пограничного при наличии мутации в генах *LAMA3*, *LAMB3*, *LAMC2*, *COL17A1*, *ITGA6*, *ITGB4*, *ITGA3*; дистрофического буллезного эпидермолиза (доминантного и рецессивного подтипов) при наличии различных мутаций в гене *COL7A1*, буллезного эпидермолиза Киндлер при мутации в гене *FERMT1*.

3.2. Взаимосвязь соответствия полового развития возрастной норме у детей с врожденным буллезным эпидермолизом со степенью тяжести течения заболевания

Определение степени тяжести клинических проявлений ВБЭ проводилось с применением индекса активности и рубцевания буллезного эпидермолиза EBDASI (The Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index).

У пациентов с отклонениями в половом развитии наблюдались более высокие значения показателей степени активности, хронического повреждения и суммарного балла степени тяжести клинических проявлений буллезного эпидермолиза по шкале EBDASI. Значение медианы (Me) суммарного балла степени тяжести клинических проявлений буллезного эпидермолиза по шкале EBDASI в этой группе составило 176,00 с величиной стандартной ошибки (SE) 13,21; в то время как значение Me данного показателя в группе пациентов с нормальным половым развитием составило 65,50 с величиной SE 13,89 (*таблица 7*) [11].

Показатели степени активности, хронического повреждения и суммарного балла степени тяжести клинических проявлений буллезного эпидермолиза по шкале EBDASI оказались статистически значимо более высокими в группе пациентов с отклонениями в половом развитии ($p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,000$ соответственно) (*таблица 7*) [11].

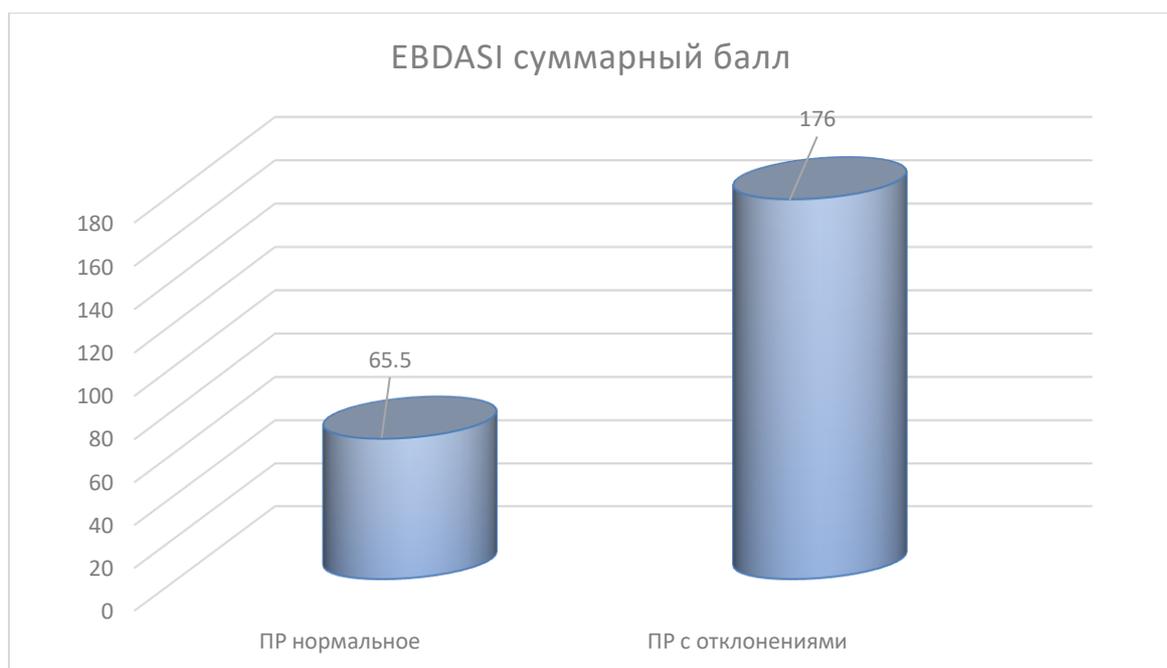


Рисунок 14. Средний балл показателя степени тяжести клинических проявлений ВБЭ (EBDASI) у детей с врожденным буллезным эпидермолизом.

Таблица 7

Сравнительная характеристика показателей EBDASI у пациентов с нормальным половым развитием и отклонениями в половом развитии

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	
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

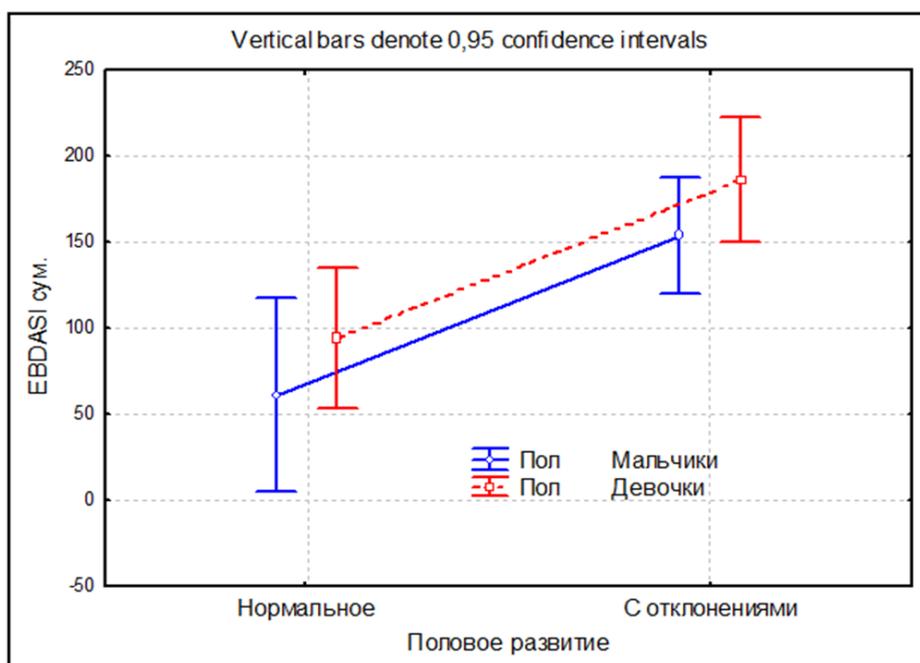


Рисунок 15. Значения показателя суммарной степени тяжести клинических проявлений врожденного буллезного эпидермолиза по шкале EBDASI у мальчиков и девочек в группах пациентов с нормальным половым развитием и с отклонениями в половом развитии.

В группе пациентов с отклонениями в половом развитии тяжелая степень тяжести ВБЭ была установлена у 21 ребенка (65,6%), средняя у 11 детей (34,4%), пациентов с легкой степенью тяжести в группе не наблюдалось (0%).

В группе пациентов с нормальным половым развитием находилось 3 детей (16,7%) с тяжелой степенью тяжести ВБЭ, 11 детей (61,1%) со средней степенью тяжести и 4 детей (22,2%) с легкой степенью тяжести.

Выявлена статистически значимая связь развития отклонений в половом развитии у детей с ВБЭ со степенью тяжести клинических проявлений заболевания по шкале EBDASI ($p < 0,001$). Представленные данные свидетельствуют в пользу того, что у детей с тяжелым течением ВБЭ наблюдается повышенный риск развития отклонений в половом развитии от возрастной нормы [11].

3.3. Оценка антропометрических показателей у детей с врожденным буллезным эпидермолизом

При оценке антропометрических показателей, характеризующих полученные индексы массы тела для возраста BAZ (BMI-for-Age Z-score) и длины тела (роста) для возраста HAZ (Height-for-Age Z-score), в группах была установлена статистически значимая связь состояния полового развития со значениями BAZ ($p < 0,001$) и HAZ ($p = 0,042$).

Индекс BAZ относится к основным показателям оценки для диагностики белково-энергетической недостаточности у детей и подростков, а низкие значения индекса HAZ могут указывать на задержку роста, возникающую при самых тяжелых ее формах.

В группе пациентов с отклонениями в половом развитии выявлены: снижение BAZ < -2 SD у 23 детей (71,9 %), что характеризует наличие у них недостаточности питания; избыточная масса тела (BAZ $> +1$ SD) у 1 ребенка (3,1%); ожирение (BAZ $> +2$ SD) у 1 ребенка (3,1%) и нормальные значения показателя – у 7 детей (21,9%). Снижение HAZ < -2 SD в данной группе наблюдалось у 12 детей (37,5%), что характеризовало задержку роста и недостаточность питания; у 2 детей (6,3%) значение HAZ было $> +1$ SD, что свидетельствовало о высокорослости; у остальных 18 детей (56,3%) показатель имел нормальные значения.

В группе пациентов с нормальным половым развитием у 14 детей BAZ (77,8%) и у 16 детей HAZ (88,9%) находились в пределах возрастной и гендерной нормы; у 1 пациента (5,6%) наблюдалось снижение BAZ и HAZ < -2 SD, что свидетельствует о задержке роста и наличии недостаточности питания; у 2 пациентов (11,1 %) отмечалась избыточная масса тела (BAZ $> +1$ SD) и у 1 пациента (5,6%) ожирение (BAZ $> +2$ SD, HAZ $> +1$ SD) [11].

**Сравнительная характеристика
антропометрических показателей у детей с ВБЭ [11]**

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

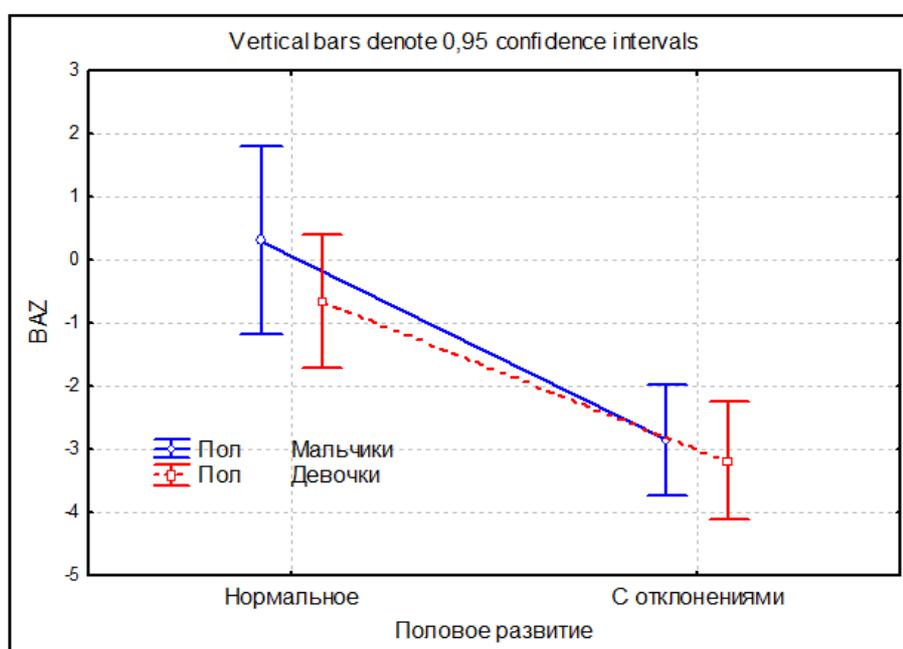


Рисунок 16. Значения антропометрического показателя BAZ у детей с врожденным буллезным эпидермолизом в группах пациентов с нормальным половым развитием и с отклонениями в половом развитии.

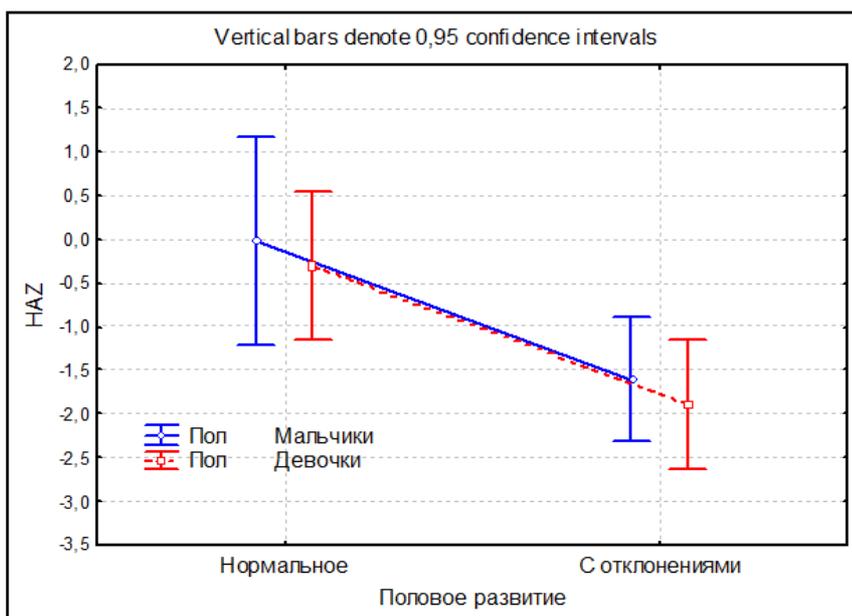


Рисунок 17. Значения антропометрического показателя HAZ у детей с врожденным буллезным эпидермолизом в группах пациентов с нормальным половым развитием и с отклонениями в половом развитии.

При сравнении антропометрических показателей у пациентов обеих исследовательских групп, значения которых приведены в *таблице 8*, выявлены статистически значимые различия полученных значений BAZ ($p=0,000$) и HAZ ($p=0,000$). В группе пациентов с отклонениями в половом развитии выявлена достоверно более высокая частота пониженных значений антропометрических индексов BAZ и HAZ, что отражает развитие недостаточности питания у данных пациентов [11].

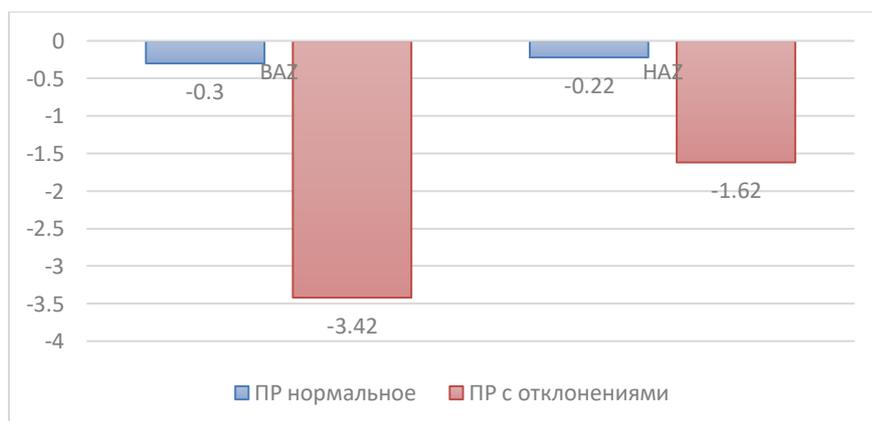


Рисунок 18. Средние показатели основных антропометрических индексов в группах детей с нормальным половым развитием и с отклонениями в половом развитии.

Связь полученных значений суммарного балла степени тяжести клинических проявлений ВБЭ по шкале EBDASI оказалась обратной умеренной ($r=-0,69$) статистически значимой ($p=0,000$) с индексом BAZ (рисунок 19), обратной умеренной ($r=-0,60$) статистически значимой ($p=0,000$) с индексом HAZ (рисунок 20) [11].

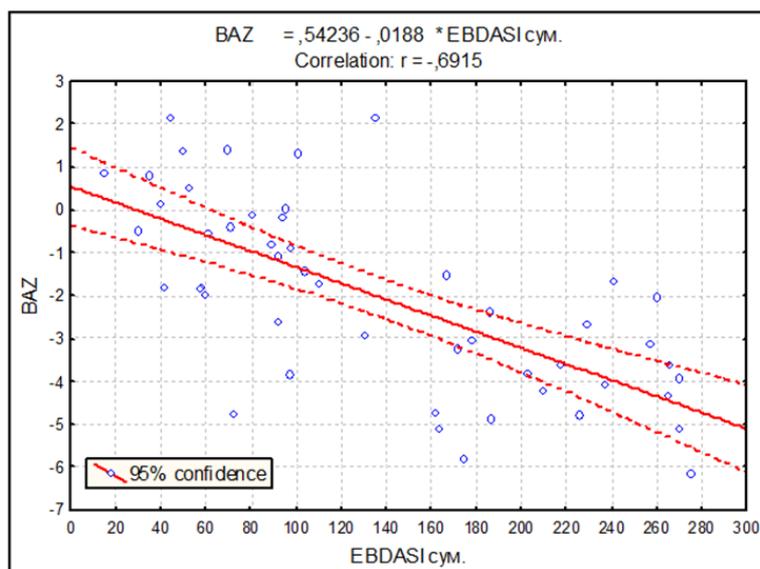


Рисунок 19. Корреляция между степенью тяжести клинических проявлений ВБЭ по шкале EBDASI и антропометрическим индексом BAZ.

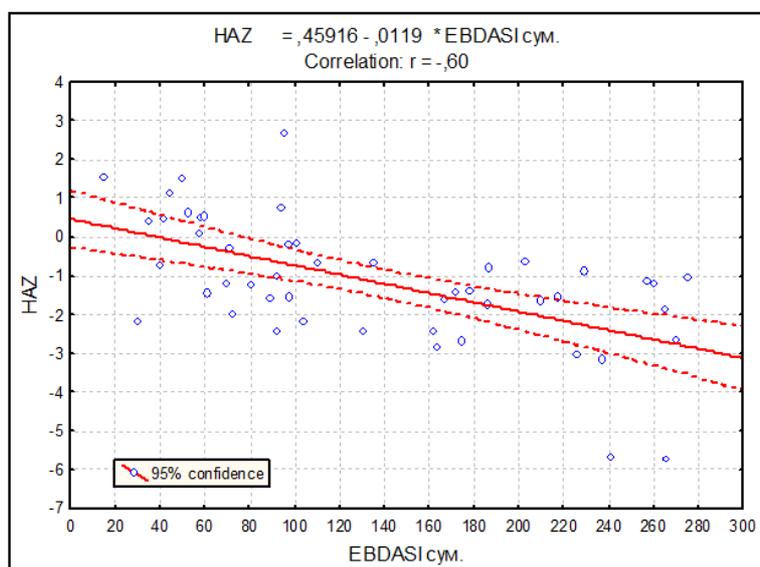


Рисунок 20. Корреляция между степенью тяжести клинических проявлений ВБЭ по шкале EBDASI и антропометрическим индексом HAZ.

Таким образом, степень тяжести клинических проявлений ВБЭ, рассчитанная с помощью индекса EBDASI, имела обратную корреляцию с

антропометрическими индексами ВAZ и HAZ, что говорит о тесной взаимосвязи степени тяжести клинических проявлений ВБЭ и нутритивного статуса детей.

С увеличением степени тяжести клинических проявлений ВБЭ у детей наблюдалось снижение показателей, характеризующих физическое развитие и нутритивный статус пациентов, развитие у них недостаточности питания и отставание в физическом развитии.

3.4. Определение стадии полового развития у детей с врожденным буллезным эпидермолизом с помощью шкалы Таннера и оценка соответствия полового развития возрастной норме

В обеих исследовательских группах установлены статистически значимые различия в соответствии стадии полового развития по шкале Таннера календарному возрасту пациентов ($p=0,000$).

Пациентов пубертатного возраста было 20 человек (мальчики от 14 до 18 лет, девочки от 13 до 18 лет), препубертатного 30 человек (мальчики от 9 до 14 лет, девочки от 8 до 13 лет).

Среди всех пациентов с ВБЭ ($n=50$), задержка полового развития диагностирована у 8 пациентов (40% от всех 20 пациентов пубертатного возраста с ВБЭ, 16% от всех 50 включенных в исследование детей с ВБЭ), из них 7 пациентов с диагнозом РДБЭ (35% от всех 20 детей пубертатного возраста с ВБЭ, 100% всех детей пубертатного возраста с РДБЭ) и 1 пациент с генерализованным среднетяжелым ПгрБЭ (5% от всех 20 детей пубертатного возраста с ВБЭ, 100% всех детей пубертатного возраста с ПгрБЭ). Среди пациентов с ЗПР, страдающих РДБЭ, было 4 мальчика и 3 девочки, ПгрБЭ 1 мальчик. У всех 8 детей с ЗПР (стадия Таннера I) отмечалась, тяжелая степень клинических проявлений основного заболевания, задержка роста, недостаточность питания, а также низкие уровни ФСГ, ЛГ, сниженные значения эстрадиола и тестостерона, дополнительно у всех 3 девочек отсутствовало менархе (из них у 2 девочек 15,8 и 16,4 лет установлен диагноз первичной аменореи), что позволило

установить ЗПР по типу гипогонадотропного гипогонадизма.

Среди пациентов с ВБЭ препубертатного возраста у 24 детей (80% от всех 30 детей препубертатного возраста с ВБЭ, 48% детей от всех 50 обследованных пациентов с ВБЭ) были выявлены отклонения исследуемых показателей (уровни гонадотропных и половых гормонов, морфометрические параметры развития органов репродуктивной системы, диагностически значимое отставание костного возраста от календарного) от возрастной нормы. Из них у 19 детей был установлен диагноз РДБЭ (63,3% от всех 30 детей препубертатного возраста с ВБЭ, 100% детей препубертатного возраста с РДБЭ), у 1 ребенка ПгрБЭ (3,3% от всех 30 детей препубертатного возраста с ВБЭ, 100% детей препубертатного возраста с ПгрБЭ), у 2 детей ПБЭ (6,6% от всех 30 детей препубертатного возраста с ВБЭ, 66,6% от 3 детей препубертатного возраста с ПБЭ), у 2 детей БЭК (6,6% от всех 30 детей препубертатного возраста с ВБЭ, 100% детей препубертатного возраста с БЭК). У всех детей на момент осмотра была установлена стадия Таннера I.

Установлена статистически значимая умеренная обратная корреляционная связь степени тяжести ВБЭ по шкале EBDASI со стадией полового развития по шкале Таннера ($r=-0,5090$, $p=0,000$), в связи с чем можно сделать вывод, что с увеличением степени тяжести заболевания возрастает частота случаев отставания полового развития от хронологического возраста.

Из 12 пациентов пубертатного возраста с нормальным половым развитием (60% от всех 20 пациентов пубертатного возраста с ВБЭ, 24% от всех 50 обследованных детей с ВБЭ) было 6 пациентов с ДДБЭ (30% от всех 20 детей пубертатного возраста с ВБЭ, 100% всех детей пубертатного возраста с ДДБЭ), 1 ребенок с ПгрБЭ (5% от всех 20 пациентов пубертатного возраста с ВБЭ, 50% всех 2 детей пубертатного возраста с ПгрБЭ), 5 детей с ПБЭ (25% от всех 20 пациентов пубертатного возраста с ВБЭ, 100% всех детей пубертатного возраста с ПБЭ). Среди пациентов с

ДДБЭ было 2 мальчика (стадия Таннера IV - у 2 детей) и 4 девочки (стадия Таннера III, менархе в момент обследования - у 1 ребенка; стадия Таннера IV, неустойчивый менструальный цикл - у 2 детей; стадия Таннера IV, регулярный менструальный цикл - у 1 ребенка), с ПгрБЭ 1 девочка (стадия Таннера IV, регулярный менструальный цикл), с ПБЭ 2 мальчика (стадия Таннера IV - у 1 ребенка, стадия Таннера V - у 1 ребенка) и 3 девочки (стадия Таннера III, менархе в момент обследования - у 1 ребенка; стадия Таннера IV - 1 девочка с менархе в момент обследования и 1 девочка с регулярным менструальным циклом).

Среди 6 пациентов препубертатного возраста с нормальным половым развитием (20% от всех 30 пациентов препубертатного возраста с ВБЭ, 12% от всех 50 обследованных детей с ВБЭ) было 5 пациентов с ДДБЭ (16,6% от всех 30 детей препубертатного возраста с ВБЭ, 100% всех детей препубертатного возраста с ДДБЭ), 1 ребенок с ПБЭ (3,3% от всех 30 пациентов препубертатного возраста с ВБЭ, 33,3% от всех 3 детей препубертатного возраста с ПБЭ). Среди пациентов с ДДБЭ был 1 мальчик (стадия Таннера I) и 4 девочки (стадия Таннера I, нет менархе в момент обследования - у 2 девочек, стадия Таннера II, нет менархе в момент обследования - у 2 девочек), ПБЭ 1 мальчик (стадия Таннера I).

Клинический пример 1

Девочка Л., 15 лет 8 месяцев.

Основной диагноз: Q81.2 Рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз, генерализованная тяжелая форма.

Сопутствующий диагноз: белково-энергетическая недостаточность. Тяжелая железодефицитная анемия. Дефицит витамина D. Миопия слабой степени обоих глаз. Хронический периодонтит, резорбция корней зубов, глубокий кариес зубов.

Жалобы при поступлении: на высыпания на коже лица, волосистой части головы, шеи, туловища, верхних и нижних конечностей, аногенитальной области, затруднение приема пищи.

Анамнез заболевания: от 4-ой беременности, 4 родов, без осложнений, масса тела при рождении - 2200 кг, рост - 45 см. С рождения находилась на искусственном вскармливании. Прикорм введен с 5 месяцев. Перенесенные заболевания: ОРВИ, ветряная оспа. Аллергологический анамнез без особенностей. При рождении у пациентки на коже лица, туловища, обеих нижних конечностей имелись пузыри и эрозии. Консультирована врачом-дерматовенерологом, установлен диагноз: Врожденный буллезный эпидермолиз. Получала терапию наружными регенерирующими, антисептическими и антибактериальными средствами, неадгезивным перевязочным материалом, системную антибиотикотерапию, иммунную терапию, физиотерапевтические процедуры (дерматологические ванны, поляризованный свет), санаторно-курортное лечение. Были проведены 2 баллонные дилатация пищевода, санация полости рта и удаление зубов под общим наркозом.

Status praesens objectivus: при поступлении состояние тяжелое. Положение активное. Рост 143 см, вес 23 кг.

Status localis: кожный патологический процесс распространенный и симметричный, представлен воспалительными пятнами, пузырями от 0,5 см до 3 см в диаметре, эрозиями, серозно-геморрагическими корками, чешуйками, атрофическими и нормотрофическими рубцами, множественными милиумами. На волосистой части головы диффузное поредение волос, очаги рубцовой алопеции в 2-х квадрантах. Ногти кистей и стоп дистрофически изменены или отсутствуют. Субъективно беспокоит болезненность в местах локализации пузырей и эрозий. На слизистой оболочке полости рта многочисленные пузырьки от 0,1 см до 0,5 см в диаметре, пузыри от 0,5 см до 1,5 см в диаметре, эрозии.

Консультация детского эндокринолога, диетолога:

Z-score HAZ (рост к возрасту) -2,84 SD; Z-score BAZ (ИМТ) -5,1 SD.

При визуальном осмотре - стадия Таннера I (BI, PI), менархе - нет.

Степень тяжести ВБЭ по шкале EBDASI:

EBDASI активность - 102 балла, EBDASI повреждение - 152 балла, EBDASI суммарно - 254 балла.

При обследовании:

Иммунологический анализ крови: ФСТ 3,36 ЕД/мл, ЛГ 0,05 ЕД/л, эстрадиол 21 пмоль/л, тестостерон общий 0,45 нмоль/л.

Общий анализ крови: НСТ 29 % (должные значения: 37-49%), HGB 74 г/л (должные значения: 120-160 г/л), MCH 17,5 пг (должные значения: 25-35 пг), MCHC 255 г/л (должные значения: 320-353 г/л), MCV 68,4 фл (должные значения: 78-100 фл), RBC 4,24 10^9 /л (должные значения: 4,5-5,3 10^9 /л), RDW-CV 18,1% (должные значения: 12-15%), СОЭ 78 мм/час (должные значения: 2-20 мм/час).

Общий анализ мочи в пределах нормальных значений.

Биохимический анализ крови: Fe 2,72 г/л (должные значения: 9,3 - 23,6 г/л), СРБ 103,95 мг/л (должные значения: < 5 мг/л), альбумин 24,98 г/л (должные значения: 32-45 г/л), белок общий 94,97 г/л (должные значения: 60-80 г/л), холестерин 2,78 ммоль/л (должные значения: 3,3-6,5 ммоль/л), IgE общий 1059 (должные значения: < 200 Ед/мл), витамин D 10 нг/мл (должные значения: 30-100 нг/мл).

УЗИ органов малого таза: ультразвуковая картина несоответствия размеров матки и яичников возрасту (длина тела матки - 30 мм, ширина тела матки - 9 мм, передне-задний размер тела матки - 12 мм, длина левого яичника - 15 мм, ширина левого яичника - 10 мм, передне-задний размер левого яичника - 10 мм, длина правого яичника - 15 мм, ширина правого яичника - 10 мм, передне-задний размер правого яичника - 10 мм, объем матки - 1,69 см³, объем левого яичника - 0,78 см³, объем правого яичника - 0,78 см³).

Рентгенологическое исследование кистей: костный возраст соответствует 11 годам и отстает на 4 года 8 месяцев от календарного.

Заключение: у пациентки с генерализованным тяжелым рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом имеется тяжелая степень

клинических проявлений ВБЭ (EBDASI суммарно - 254 балла), низкорослость и тяжелая недостаточность питания (z-score HAZ -2,84, z-score BAZ к возрасту -5,1). Пациентке установлен диагноз задержки полового развития на основании стадии Таннера I (BI, PI) и отсутствия менархе в возрасте 15 лет 8 месяцев. При исследовании уровня гонадотропных гормонов были выявлены сниженные значения ФСГ (3,36 ЕД/л), ЛГ (0,05 ЕД/л), а также половых гормонов - эстрадиола (21 пмоль/л), тестостерона общего (0,45 нмоль/л), что позволило установить задержку полового развития по типу гипогонадотропного гипогонадизма (у девочек от 13 лет и старше уровень ЛГ < 2,5 ЕД/л, низкий или неопределяемый уровень эстрадиола свидетельствует в пользу гипогонадотропного гипогонадизма). Также о несоответствии полового развития хронологическому возрасту свидетельствовали сниженные значения параметров развития матки и яичников, отставание костного возраста от календарного на 4 года 8 месяцев.

Клинический пример 2

Мальчик В., 14 лет.

Диагноз основной: Q81.2 Рecessивный дистрофический буллезный эпидермолиз, генерализованная тяжелая форма

Диагноз сопутствующий: Хронические запоры, субкомпенсированные. Тяжелая железодефицитная анемия. Легкая белково-энергетическая недостаточность. Задержка роста. Дистрофия роговицы обеих глаз. Множественный кариес зубов.

Жалобы при поступлении: на высыпания на коже лица, волосистой части головы, шеи, туловища, верхних и нижних конечностей, аногенитальной области, отсутствие ногтей на руках и ногах, затруднение приема пищи, трудность в передвижении и нарушение походки.

Анамнез заболевания: от 2-ой беременности, без осложнений, масса тела при рождении - 3750 кг, рост - 52 см. С рождения находился на искусственном вскармливании. Прикорм введен с 5 месяцев. Перенесенные заболевания: ОРВИ, грипп. Аллергологический анамнез без особенностей. На

вторые сутки после рождения после обработки пуповины и активных движений у пациента на коже туловища и обеих нижних конечностей появились пузыри и обширные эрозии. Консультирован врачом-дерматовенерологом, установлен диагноз: Врожденный буллезный эпидермолиз. Получал терапию наружную терапию, перевязки ран атравматичным материалом, гипосенсибилизирующую терапию, антигистаминные препараты, системную антибиотикотерапию, физиотерапевтические процедуры (дерматологические ванны, поляризованный свет), лечение зубов под местной анестезией.

Status praesens objectivus: при поступлении состояние тяжелое, состояние питания пониженное. Рост 120 см, вес 23 кг.

Status localis: кожный патологический процесс носит распространенный симметричный характер и представлен эритематозными пятнами, пузырями от 0,5 см до 3 см в диаметре с обрывками эпидермиса по периферии, обильно кровоточащими эрозиями, серозно-геморрагическими корками, чешуйками, атрофическими и нормотрофическими рубцами, множественными милиумами. На волосистой части головы диффузное поредение волос, очаги рубцовой алопеции в 2-х квадрантах. Ногти на пальцах кистей и стоп отсутствуют. Субъективно беспокоит болезненность, выраженный зуд в местах локализации пузырей и эрозий. На слизистой оболочке полости рта многочисленные пузырьки от 0,1 см до 0,5 см в диаметре, пузыри от 0,5 см до 2 см в диаметре, эрозии.

Консультация детского эндокринолога, диетолога:

Z-score HAZ (рост к возрасту) -5,66 SD; Z-score BAZ (ИМТ) -1,67 SD.

При визуальном осмотре - стадия Таннера I.

Степень тяжести ВБЭ по шкале EBDASI:

EBDASI активность - 96 баллов, EBDASI повреждение - 146 баллов, EBDASI суммарно - 241 балл.

При обследовании:

Иммунологический анализ крови: ФСГ 0,42 ЕД/л, ЛГ 0,03 ЕД/л, эстрадиол 121 пмоль/л, тестостерон общий 0,44 нмоль/л.

Общий анализ крови: НСТ 25,5% (должные значения: 37-49 %), HGB 60 (должные значения: 120-160 г/л), MCH 14,3 пг (должные значения: 25-35 пг), MCHC 235 (должные значения: 320-353 г/л), MCV 60,9 фл (должные значения: 78-100 фл), RBC 4,19 10^9 /л (должные значения: 4,5-5,3 10^9 /л), RDW-CV 19,6 (должные значения: 12-15%), базофилы 0,7% (должные значения: 0-0,5%), лимфоциты 26,1% (должные значения: 0-45%), СОЭ 56 мм/час (должные значения: 2-20 мм/час).

Общий анализ мочи без патологии.

Биохимический анализ крови: Fe 2,32 г/л (должные значения: 9,3-23,6 г/л), СРБ 100,98 мг/л (должные значения: < 5 мг/л), альбумин 27,6 г/л (должные значения: 32-45 г/л), амилаза 19,71 Ед/л (должные значения: 28-100 Ед/л), белок общий 94,75 г/л (должные значения: 60-80 г/л), креатинин 25,41 ммоль/л (должные значения: 44-88 ммоль/л), мочевиная кислота 220,5 мкмоль/л (должные значения: 262-452 мкмоль/л), холестерин 2,41 ммоль/л (должные значения: 3,3-6,5 ммоль/л).

УЗИ органов мошонки: ультразвуковая картина несоответствия размеров яичек возрасту (длина правого яичка - 16,8 мм, ширина правого яичка - 9,1 мм, толщина правого яичника - 9,8 мм, объем левого яичника - 0,78 см³, объем правого яичника - 0,78 см³, длина левого яичка - 16,8 мм, ширина левого яичка - 9,1 мм, толщина левого яичника - 9,8 мм).

Рентгенологическое исследование кистей: костный возраст соответствует 12 годам и отстает на 2 года от календарного.

Заключение: у пациента с тяжелым генерализованным рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом имеется тяжелая степень клинических проявлений ВБЭ (EBDASI суммарно - 241 балла), задержка роста и белково-энергетическая недостаточность (z-score HAZ -5,66, z-score BAZ к возрасту -1,67). Пациенту установлен диагноз задержки полового

развития на основании стадии Таннера I при визуальном осмотре и допубертатного объема яичек по данным УЗИ органов мошонки (объем правого яичка - 0,78 см³, левого яичка - 0,78 см³). При исследовании уровня гонадотропных гормонов были выявлены сниженные значения ФСГ (0,42 ЕД/л), ЛГ (0,03 ЕД/л), а также половых гормонов - тестостерона общего (0,48 нмоль/л), что позволило установить задержку полового развития по типу гипогонадотропного гипогонадизма (у мальчиков от 14 лет и старше уровень ФСГ < 1,2 Ед/л, ЛГ < 0,6 Ед/л, тестостерона общего < 2,0 нмоль/л свидетельствует в пользу гипогонадотропного гипогонадизма). Также о несоответствии полового развития хронологическому возрасту свидетельствовало отставание костного возраста от календарного на 2 года.

3.5. Особенности показателей гонадотропных и половых гормонов у детей с врожденным буллезным эпидермолизом, их взаимосвязь с показателями антропометрических индексов

и степени тяжести заболевания

При исследовании уровня гонадотропных (ФСГ, ЛГ) и половых (эстрадиол, тестостерон общий) гормонов в обеих исследовательских группах выявлена статистически значимая связь отклонений в половом развитии у пациентов с уровнями ЛГ, эстрадиола, тестостерона общего ($p < 0,001$, $p = 0,007$, $p = 0,007$ соответственно) [11].

В группе пациентов с нормальным половым развитием уровни ФСГ, ЛГ и эстрадиола соответствовали норме у 18 детей (100%); уровень тестостерона общего был в норме у 15 детей (83,3%), повышен у 3 детей (16,7%).

Среди пациентов с отклонениями в половом развитии уровень ФСГ у 29 детей (90,6%) соответствовал норме, у 2 детей (6,3%) снижен, у 1 ребенка (3,1%) повышен; уровень ЛГ был в норме у 12 пациентов (37,5%), низкие концентрации ЛГ определялись у 19 детей (59,4%), повышенное значение у 1 ребенка (3,1%); уровень эстрадиола был в пределах нормы у 19 детей (59,4%), снижен у 12 детей (37,5%), повышен у 1 ребенка (3,1%); уровень тестостерона общего был в норме у 24 детей (75%), снижен у 8 детей (25%).

Согласно полученным данным, представленным в *таблице 9*, статистически достоверные различия в обеих исследовательских группах продемонстрировали такие показатели как: ФСГ ($p=0,000$), ЛГ ($p=0,001$), эстрадиол ($p=0,002$) и тестостерон общий ($p=0,000$).

Таблица 9

Сравнительная характеристика уровней гонадотропных (ФСГ, ЛГ) и половых (эстрадиол, тестостерон общий) гормонов у пациентов с нормальным половым развитием и отклонениями в половом развитии [11]

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	
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 общий	1,01 (0,69; 4,28)	2,17	0,45 (0,35; 0,57)	0,70	0,000

Установлена статистически значимая умеренная обратная корреляционная связь степени тяжести клинических проявлений ВБЭ по шкале EBDASI с уровнями ФСГ ($r=-0,4258$, $p=0,002$), тестостерона общего ($r=-0,3074$, $p=0,030$) и слабая обратная корреляционная связь с уровнем ЛГ ($r=-0,2985$, $p=0,035$).

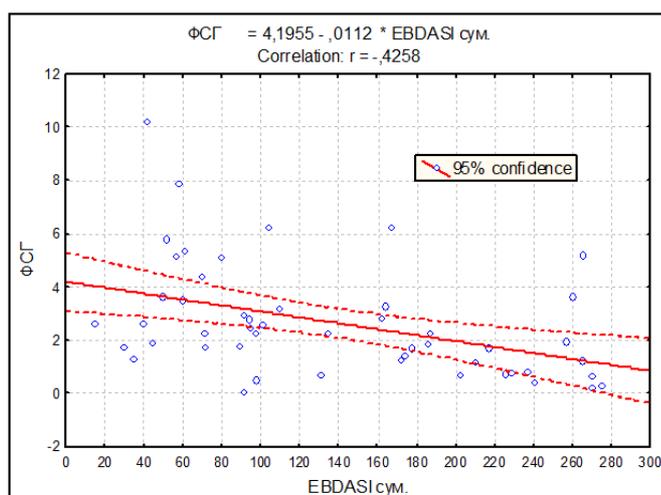


Рисунок 21. Корреляция между степенью тяжести клинических проявлений ВБЭ по шкале EBDASI и уровнем ФСГ.

Исходя из представленных данных можно сделать вывод о наличии обратной корреляции степени тяжести клинических проявлений ВБЭ по шкале EVDASI с уровнями гонадотропных гормонов (ФСГ, ЛГ) и половых гормонов (тестостерон общий), что свидетельствует о тесной взаимосвязи между степенью тяжести клинических проявлений ВБЭ, активацией гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы и началом истинного полового созревания.

Чем более выраженный характер носят клинические проявления ВБЭ, тем более выражено снижение значений концентраций гонадотропных (ФСГ, ЛГ) и уровня половых гормонов (эстрадиол, тестостерон общий) у пациентов относительно возрастной нормы с развитием вторичной по отношению к основному заболеванию ЗПР по типу гипоГ.

При проведении сравнительного анализа получены достоверные различия уровня ФСГ в зависимости от пола ребенка ($p=0,034$), у мальчиков базальные концентрации ФСГ оказались достоверно ниже, чем у девочек.

3.6. Оценка морфометрических параметров развития гонад у детей с врожденным буллезным эпидермолизом

В группе пациентов, страдающих врожденным буллезным эпидермолизом, с отклонениями в половом развитии морфометрические параметры развития матки и яичников у девочек (*таблица 10*) и яичек у мальчиков (*таблица 11*) были статистически значимо снижены по сравнению с группой пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом с нормальным половым развитием. Представленные данные свидетельствуют о наличии ультразвуковых признаков задержки полового развития у пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом в группе с отклонениями в половом развитии [11].

Таблица 10

**Сравнительная характеристика морфометрических параметров
развития матки и яичников у девочек с ВБЭ [11]**

Показатели	Пациенты с нормальным половым развитием (n=12) Me возраста - 13,6 лет		Пациенты с отклонениями в половом развитии (n=15) Me возраста - 12,4 лет		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

**Сравнительная характеристика морфометрических параметров
развития яичек у мальчиков с ВБЭ [11]**

Показатели	Пациенты с нормальным половым развитием (n=6) Me возраста - 14,35 лет		Пациенты с отклонениями в половом развитии (n=17) Me возраста - 13,21 лет		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 по УЗИ ОМ	4,00 (1,00; 5,00)	0,76	1,00 (1,00; 1,00)	0,09	0,002

**3.7. Оценка костного возраста
и его соответствия календарному возрасту у детей
с врожденным буллезным эпидермолизом**

В обеих исследовательских группах выявлена статистически значимая связь состояния полового развития пациентов с костным возрастом ($p < 0,001$) [11].

У пациентов с нормальным половым развитием соответствие костного возраста календарному наблюдалось у 13 (72,2%), отставание - у 2 (11,1%), опережение - у 3 (16,7%) пациентов.

В группе пациентов с отклонениями в половом развитии отставание костного возраста от календарного было выявлено у 22 пациентов (68,8%), соответствие костного возраста календарному у 9 пациентов (28,1%) и опережение костного возраста календарного у 1 пациента (3,1%).

При проведении сравнительного анализа костного возраста у пациентов с отклонениями в половом развитии было выявлено достоверно значимое отставание костного возраста от календарного ($p=0,000$) [11].

Установлена статистически значимая умеренная обратная корреляционная связь отставания костного возраста пациентов от календарного с тяжестью клинических проявлений ВБЭ по шкале EBDASI ($r=-0,4711$, $p=0,001$), что свидетельствует в пользу того, что с увеличением степени тяжести заболевания у пациентов увеличивается степень отставания костного возраста от календарного.

3.8. Особенности полового развития у пациентов с основными клиническими формами врожденного буллезного эпидермолиза

Среди 8 пациентов с простой формой ВБЭ, было 2 пациента с выявленными отклонениями в половом развитии (у обоих детей установлен диагноз генерализованного тяжелого ПБЭ, наблюдалось диагностически отставание костного возраста от календарного, сниженные уровни тестостерона общего у мальчика и эстрадиола у девочки по отношению к возрастной норме, несоответствие размеров матки и яичников возрастной норме у девочки) и 6 пациентов с нормальным половым развитием (3 пациента с локализованной формой и 3 пациента с генерализованной среднетяжелой формой ПБЭ), диагноза ЗПР пациентам с ПБЭ установлено не было в связи с препубертатным возрастом всех пациентов на момент обследования (диагноз задержки полового развития можно установить мальчикам по достижению возраста 14 лет и девочкам 13 лет, имеющих стадию Таннера I, также девочкам 15 лет при отсутствии менархе).

Из 3 пациентов с пограничной формой ВБЭ, было 2 пациента с выявленными отклонениями в половом развитии (оба пациента страдали

генерализованным среднетяжелым ПгрБЭ), из них 1 пациенту установлен диагноз ЗПР (мальчик по достижению возраста 14 лет, имеющий стадию Таннера I и объем яичек менее 3 мл, сниженные уровни гонадотропных гормонов и тестостерона общего, диагностически значимое отставание костного от календарного), 2 пациент препубертатного возраста имел диагностически отставание костного возраста от календарного, сниженный уровень тестостерона общего по сравнению с возрастной нормой, и 1 пациент имел нормальное половое развитие (генерализованная среднетяжелая форма ПгрБЭ).

Среди пациентов 11 пациентов с доминантной дистрофической формой ВБЭ, у всех 11 пациентов наблюдалось нормальное половое развитие, диагноза ЗПР пациентам с ПБЭ установлено не было.

Из 26 пациентов с рецессивной дистрофической формой ВБЭ, все 26 пациентов имели отклонения в половом развитии, из них диагноз ЗПР был установлен у 7 пациентам (100% детей пубертатного возраста с РДБЭ), все 19 детей препубертатного возраста имели диагностически значимое отставание костного возраста от календарного, сниженные уровни эстрадиола у девочек и тестостерона общего у мальчиков по сравнению с возрастной нормой, несоответствие размеров матки и яичников возрастной норме).

Среди 2 пациентов с буллезным эпидермолизом Киндлер все 2 ребенка имели отклонения в половом развитии (диагностически значимое отставание костного возраста от календарного, сниженный уровень тестостерона общего по сравнению с возрастной нормой), диагноза ЗПР пациентам с буллезным эпидермолизом Киндлер установлено не было в связи с препубертатным возрастом пациентов на момент обследования.

На основании вышеизложенных данных можно сделать вывод о том, что наиболее часто отставание полового развития от хронологического возраста наблюдается у детей с генерализованным тяжелым РДБЭ и генерализованным среднетяжелым ПгрБЭ, тяжелом генерализованном ПБЭ

и БЭК.

При локализованной и генерализованной среднетяжелой форме ПБЭ, ДДБЭ половое развитие в большинстве случаев соответствовало возрастной норме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врожденный буллезный эпидермолиз представляет собой группу генетически-обусловленных заболеваний и является прототипом классического механобуллезного дерматоза с появлением первых клинических признаков заболевания сразу после рождения или раннем детском возрасте в виде появления на коже и (или) слизистых оболочках пузырей и эрозий, а также развитием тяжелых внекожных осложнений [2, 52, 73, 101]. Эффективных методов терапии ВБЭ в настоящее время не существует и все мероприятия носят превентивный и симптоматический характер [77]. При обзоре литературы установлено, что у детей, страдающих тяжелыми хроническими заболеваниями, наблюдается задержка полового развития, связанная с множеством этиологических факторов, которая может быть упущена из виду вследствие выраженности симптомов основного заболевания и его осложнений [12, 128]. Таким заболеванием является ВБЭ, при котором его влияние на половое развитие у детей остается неизученным.

Несмотря на множественные исследования по проблеме ВБЭ в мировой практике и РФ, в настоящее время отсутствуют работы по изучению влияния ВБЭ на половое развитие детей и объем помощи пациентам, страдающим ВБЭ, и их семьям является недостаточным.

В данной диссертационной работе представлены результаты исследования по оценке состояния полового развития у детей с различными клиническими формами ВБЭ.

Всего под нашим наблюдением находилось 50 детей в возрасте от 8,9 и до 17,6 лет у девочек и от 9,3 и до 17,11 лет у мальчиков с различными клиническими формами ВБЭ, которые в зависимости от результатов обследования были разделены на 2 исследовательские группы - дети с нормальным половым развитием (18 человек) и с отклонениями в половом развитии (32 человека).

Тяжесть клинических проявлений заболевания оценивалась при помощи индекса активности и рубцевания БЭ EBDASI (The Epidermolysis

Bullosa Disease Activity and Scarring Index), показатели физического развития были рассчитаны с применением программы ВОЗ Anthro plus, а для оценки полового развития детей использовалась шкала Таннера [21, 102, 162].

Дети с отклонениями в половом развитии продемонстрировали более тяжелое течение ВБЭ, при этом Ме суммарного балла индекса EBDASI была равна 176,00 с величиной SE 13,21, что статистически значимо ($p=0,000$) отличалось от значения показателя у детей с нормальным половым развитием. Наиболее часто встречающимся тяжелым подтипом ВБЭ в группе детей с отклонениями в половом развитии являлся РДБЭ, также тяжелое течение заболевания отмечено у пациентов с генерализованным тяжелым ПБЭ, генерализованным среднетяжелым ПгрБЭ и БЭК [11].

Нами выявлена статистически значимая связь отклонений половом развитии у детей с ВБЭ со степенью тяжести клинических проявлений по шкале EBDASI и, соответственно, клинической формой заболевания ($p < 0,001$), что указывает на то, что у детей с тяжелым течением ВБЭ (РДБЭ, генерализованный тяжелый ПБЭ, генерализованным среднетяжелым ПгрБЭ, БЭК) наблюдается повышенный риск отклонений полового развития от возрастной нормы [11].

Установлена достоверная связь несоответствия полового развития хронологическому возрасту со снижением показателей BAZ и HAZ ($p=0,000$, $p=0,000$ соответственно), что отражает наличие недостаточности питания у большей части пациентов в группе с отклонениями в половом развитии [11].

Связь полученных значений суммарного балла степени тяжести клинических проявлений ВБЭ по шкале EBDASI оказалась обратной умеренной ($r=-0,69$) статистически значимой ($p=0,000$) с индексом BAZ, обратной умеренной ($r=-0,60$) статистически значимой ($p=0,000$) с индексом HAZ, что говорит о тесной взаимосвязи степени тяжести заболевания и нутритивного статуса. С увеличением степени тяжести клинических проявлений ВБЭ у детей наблюдалось снижение показателей,

характеризующих параметры физического развития и развитие недостаточности питания [11].

В обеих исследовательских группах установлены статистически значимые различия в соответствии стадии полового развития по шкале Таннера календарному возрасту пациентов ($p=0,000$) [11].

Из 50 пациентов с ВБЭ, 20 из которых пубертатного возраста, задержка полового развития диагностирована у 8 пациентов, из них 7 пациентов с установленным диагнозом РДБЭ и 1 пациент с генерализованным среднетяжелым ПгрБЭ. У всех 8 детей с ЗПР (стадия Таннера I) отмечалась, тяжелая степень клинических проявлений основного заболевания, тяжелая задержка роста и недостаточность питания, а также низкие уровни ФСГ, ЛГ, сниженные значения эстрадиола и тестостерона, дополнительно у всех 3 девочек отсутствовало менархе (из них у 2 девочек 15,8 и 16,4 лет установлен диагноз первичной аменореи), что позволило установить ЗПР по типу гипогонадотропного гипогонадизма.

Из 30 пациентов с ВБЭ препубертатного возраста у 24 детей были выявлены отклонения исследуемых показателей (уровни гонадотропных и половых гормонов, морфометрические параметры развития органов репродуктивной системы, диагностически значимое отставание костного возраста от календарного) от возрастной нормы. Из них у 19 детей был установлен диагноз РДБЭ, у 1 ребенка ПгрБЭ, у 2 детей ПБЭ, у 2 детей БЭК. У всех детей на момент осмотра была установлена стадия Таннера I.

При локализованном и генерализованном ПБЭ, ДДБЭ половое развитие у детей соответствовало возрастной норме.

Установлена статистически значимая умеренная обратная корреляционная связь степени тяжести ВБЭ по шкале EVDASI со стадией полового развития по шкале Таннера ($r=-0,5090$, $p=0,000$), в связи с чем, можно сделать вывод, что с увеличением степени тяжести заболевания наблюдается несоответствие полового развития пациентов хронологическому возрасту [11].

В обеих исследовательских группах при исследовании уровня гонадотропных (ФСГ, ЛГ) и половых (эстрадиол, тестостерон) гормонов выявлена статистически значимая связь отклонений в половом развитии у пациентов со сниженными уровнями ЛГ, эстрадиола, тестостерона общего ($p < 0,001$, $p = 0,007$, $p = 0,007$ соответственно) и достоверные различия в двух исследовательских группах продемонстрировали показатели ФСГ ($p = 0,000$), ЛГ ($p = 0,001$), эстрадиола ($p = 0,002$) и тестостерона общего ($p = 0,000$). Выявлена статистически значимая умеренная обратная корреляционная связь степени тяжести клинических проявлений ВБЭ по шкале EBDASI с уровнями ФСГ ($r = -0,4258$, $p = 0,002$), тестостерона общего ($r = -0,3074$, $p = 0,030$) и слабая обратная корреляционная связь с уровнем ЛГ ($r = -0,2985$, $p = 0,035$), что указывает на тесную взаимосвязь между степенью тяжести клинических проявлений ВБЭ, активацией гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы и началом полового созревания. Чем тяжелее клинические проявления ВБЭ, тем более выражено снижение значений базальных концентраций гонадотропных (ФСГ, ЛГ) и половых гормонов (эстрадиол, тестостерон общий) у пациентов относительно возрастной нормы с развитием вторичной по отношению к основному заболеванию задержки полового созревания по типу гипогонадотропного гипогонадизма [11].

В группе детей с отклонениями в половом развитии морфометрические параметры развития матки и яичников у девочек и яичек у мальчиков были статистически значимо снижены по сравнению с группой детей с нормальным половым развитием, что свидетельствуют о наличии у них УЗ-признаков ЗПР [11].

В обеих исследовательских группах выявлена статистически значимая связь состояния полового развития пациентов с костным возрастом ($p < 0,001$). При проведении сравнительного анализа костного возраста у пациентов с отклонениями в половом развитии выявлено достоверно значимое его отставание от календарного ($p = 0,000$). Установлена статистически значимая умеренная обратная корреляционная связь отставания костного возраста

пациенов от календарного с тяжестью клинических проявлений ВБЭ по шкале EBDASI ($r=-0,4711$, $p=0,001$), что свидетельствует в пользу того, что с увеличением степени тяжести заболевания у пациентов увеличивается степень отставания костного возраста от календарного [11].

ВЫВОДЫ

1. У детей с рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом, генерализованным среднетяжелым пограничным буллезным эпидермолизом, генерализованным тяжелым простым буллезным эпидермолизом, буллезным эпидермолизом Киндлер наблюдается отставание полового развития от хронологического возраста, в то время как при других подтипах заболевания половое развитие в большинстве случаев соответствует возрастной норме.
2. Установлена достоверная связь степени тяжести течения врожденного буллезного эпидермолиза с отставанием полового развития от возрастной нормы. Наиболее выражено данная закономерность прослеживается при рецессивном дистрофическом и пограничном буллезном эпидермолизе и у большинства таких пациентов половое развитие отстает от возрастной нормы.
3. Задержка полового развития по типу гипогонадотропного гипогонадизма диагностирована у 8 пациентов, из них 7 пациентов с установленным диагнозом рецессивного дистрофического буллезного эпидермоза и 1 пациент с генерализованным среднетяжелым пограничным буллезным эпидермолизом. У 24 детей препубертатного возраста выявлены отклонения исследуемых показателей от возрастной нормы, из них у 19 детей установлен диагноз рецессивного дистрофического буллезного эпидермоза, у 1 ребенка генерализованного среднетяжелого пограничного буллезного эпидермолиза, у 2 детей генерализованного тяжелого простого буллезного эпидермолиза, у 2 детей буллезного эпидермоза Киндлер.
4. У детей с рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом, генерализованным среднетяжелым пограничным буллезным эпидермолизом, генерализованным тяжелым простым буллезным эпидермолизом, буллезным эпидермолизом Киндлер

морфометрические параметры развития органов репродуктивной системы (матки и яичников у девочек, яичек у мальчиков) достоверно отстают от возрастной нормы, что характеризуется наличием ультразвуковых признаков отставания полового развития от хронологического возраста, в то время как при других подтипах заболевания в большинстве случаев данные показатели соответствовали возрастной норме.

5. Установлена достоверная связь отставания костного возраста от календарного со степенью тяжести клинических проявлений заболевания. У большинства пациентов с рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом, генерализованным среднетяжелым пограничным буллезным эпидермолизом, генерализованным тяжелым простым буллезным эпидермолизом, буллезным эпидермолизом Киндлер наблюдалось клинически значимое отставание костного возраста от календарного в отличие от пациентов с другими подтипами заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Комплекс лечебно-профилактических мероприятий у детей с тяжелыми подтипами врожденного буллезного эпидермолиза (особенно у пациентов с тяжелыми генерализованными подтипами простого и пограничного буллезного эпидермолиза, рецессивного дистрофического буллезного эпидермолиза буллезного эпидермолиза Киндлер) должен быть направлен на снижение тяжести клинических проявлений заболевания и оптимизацию их нутритивного статуса для первичной профилактики задержки полового развития.
2. Пациентам с тяжелыми подтипами врожденного буллезного эпидермолиза (тяжелый генерализованный простой и пограничный буллезный эпидермолиз, рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз, буллезный эпидермолиз Киндлер) с целью своевременной диагностики задержки полового развития рекомендован контроль антропометрических параметров физического развития, соответствия и динамики развития вторичных половых признаков с помощью шкалы Таннера. По достижению возраста 13 лет девочкам и 14 лет мальчикам рекомендовано проведение исследование уровня гонадотропных (фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны) и половых (тестостерон, эстрадиол) гормонов, костного возраста методом рентгенографии кистей, ультразвуковое исследование органов мошонки у мальчиков и органов малого таза у девочек.

Список литературы:

1. Боровиков В.П. Statistica. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows /В.П. Боровиков, И.П. Боровиков. - М.: Инф. издат. дом «Филинь», 1997. - 608 с.;
2. Буллезный эпидермолиз. Под ред. Дж.-Д. Файна и Х. Хинтнера. Пер. с англ. под ред. Ю.Ю. Коталевской. - М.: Практика, 2014. - 358 с., 120 ил.;
3. Буллезный эпидермолиз: руководство для врачей / под. ред. Мурашкина Н.Н., Намазовой-Барановой Л.С. - М.: ПедиатрЪ, 2019.-444с;
4. Жуковский М.А., Бухман А.И. Сроки окостенения скелета кисти и дистального отдела предплечья у детей и подростков г. Москвы. В кн. Детская эндокринология: Руководство для врачей. - М.: Медицина, 1995. -С.40;
5. Зайцев В.М., Савельев С.И. Практическая медицинская статистика: Учебное пособие. Т.; Цифра, 2013;
6. Клиническая диетология детского возраста. Руководство для врачей. 3-е изд. / Под редакцией Т.Э. Боровик. К.С. Ладодо. М.: Медицинское информационное агентство, 2015. 717 с.;
7. Кубанов А.А., Альбанова В.И., Карамова А.Э., Чикин В.В., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Распространенность врожденного буллезного эпидермолиза у населения Российской Федерации. Вестник дерматологии и венерологии. 2015; 3: 21-30.;
8. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Чикин В.В. и др. Эпидемиология и состояние оказания медицинской помощи больным врожденным буллезным эпидермолизом в Российской Федерации. Вестник РАМН. 2018; 73 (6): 420–430;
9. Леонова М.А., Мурашкин Н.Н., Дворников А.С., Пронина И.Ю. Физическое и половое развитие родственных пациентов с буллезным эпидермолизом Киндлер: клинические случаи. Вопросы современной педиатрии. 2022;21(5):383-390. <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2454>;

10. Леонова М.А., Мурашкин Н.Н. Пруригинозная форма дистрофического буллезного эпидермолиза: клинический случай. Педиатрическая фармакология. 2022;19(6):479-483. <https://doi.org/10.15690/pf.v19i6.2476>;
11. Леонова М.А., Мурашкин Н.Н. Состояние полового развития у детей с врожденным буллезным эпидермолизом. Медицинский алфавит. 2022;1(27):50-56. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-50-56>;
12. 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>;
13. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Чумбадзе Т.Р., Петровская М.И., Митюшин И.Л. Коррекция нутритивного статуса в комплексной терапии детей, страдающих дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза. Педиатрическая фармакология. 2016;13(6):577-586. <https://doi.org/10.15690/pf.v13i6.1672>;
14. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Чумбадзе Т.Р., Ясаков Д.С. 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;
15. Н. Мурашкин, Оценка нутритивного дисбаланса у детей с врожденным буллезным эпидермолизом, КМКВ, вып. 1, сс. 61-65, апр. 2018.;
16. Петеркова В.А., Алимова И.Л., Башнина Е.Б., Безлепкина О.Б., Болотова Н.В., Зубкова Н.А., Калинин Н.Ю., Карева М.А., Кияев А.В., Колодкина А.А., Кострова И.Б., Маказан Н.В., Малиевский О.А., Орлова Е.М., Петрайкина Е.Е., Самсонова Л.Н., Таранушенко Т.Е. Клинические рекомендации «Преждевременное половое развитие». Проблемы Эндокринологии. 2021;67(5):84-103. <https://doi.org/10.14341/probl12821>;
17. Пронина И.Ю., Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г., Вершинина М.Г., Семикина Е.Л., Маврикиди Е.Ф. 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.org/10.15690/vsp.v21i1/2385>;
18. Пронина И.Ю., Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г., Фисенко А.П., Семикина Е.Л., Епишев Р.В., Леонова М.А. Физическое развитие и отдельные метаболические показатели при различных формах врожденного буллезного эпидермолиза в зависимости от проводимой самплементации. Медицинский алфавит. 2021;(21):46-50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-21-46-50>;
19. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.; Медиасфера, 2002;
20. Сарбаева Н.Н., Пономарева Ю.В., Милякова М.Н. Макрофаги: разнообразие фенотипов и функций, взаимодействие с чужеродными материалами // Гены и клетки. 2016. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/makrofagi-raznoobrazie-fenotipov-i-funktsiy-vzaimodeystvie-s-chuzherodnymi-materialami> (дата обращения: 26.01.2023);
21. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медикобиологических исследованиях с применением пакета Statistica. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013;
22. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / Под ред. И. И. Дедова и В. А. Петерковой. - М.: Практика, 2014. - 442 с. ISBN 978-5-89816-133-0;
23. 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;
24. Юнкеров В.И. Основы математико-статистического моделирования и применения вычислительной техники в научных исследованиях. СПб.: ВМедА, 2000.
25. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В. Математикостатистическая обработка данных медицинских исследований. СПб.: ВМедА, 2011.;

26. Abdul-Wahab A, Petrof G, McGrath JA. Bone marrow transplantation in epidermolysis bullosa. *Immunotherapy*. 2012 Dec;4(12):1859-67. doi: 10.2217/imt.12.120. PMID: 23240753.;
27. Ablinger M, Felder TK, Wimmer M, Zauner R, Hofbauer P, Lettner T, Wolkersdorfer M, Lagler FB, Diem A, Bauer JW, Wally V. Basal pharmacokinetic parameters of topically applied diacerein in pediatric patients with generalized severe epidermolysis bullosa simplex. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Nov 1;13(1):193. doi: 10.1186/s13023-018-0940-1. PMID: 30382914; PMCID: PMC6211505.;
28. Alshammari J, Quesnel S, Pierrot S, Couloigner V. Endoscopic balloon dilatation of esophageal strictures in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011 Nov;75(11):1376-9. doi: 10.1016/j.ijporl.2011.07.031. Epub 2011 Sep 1. PMID: 21889217.;
29. Artherton D, Denyer J. Epidermolysis bullosa: an outline for professionals. *DebRA, Berkshire*; 2002. pp. 37-71;
30. Ashton GH. Kindler syndrome. *Clin Exp Dermatol*. 2004 Mar;29(2):116-21. doi: 10.1111/j.1365-2230.2004.01465.x. PMID: 14987263.;
31. Bang AK, Nordkap L, Almstrup K, Priskorn L, Petersen JH, Rajpert-De Meyts E, Andersson AM, Juul A, Jørgensen N. Dynamic GnRH and hCG testing: establishment of new diagnostic reference levels. *Eur J Endocrinol*. 2017 Apr;176(4):379-391. doi: 10.1530/EJE-16-0912. Epub 2017 Jan 11. PMID: 28077499.;
32. Bardhan A, Bruckner-Tuderman L, Chapple ILC, Fine JD, Harper N, Has C, Magin TM, Marinkovich MP, Marshall JF, McGrath JA, Mellerio JE, Polson R, Heagerty AH. Epidermolysis bullosa. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Sep 24;6(1):78. doi: 10.1038/s41572-020-0210-0. PMID: 32973163.;
33. Bem, S. L. (1974). The measurement of psychological androgyny. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 42(2), 155-162. <https://doi.org/10.1037/h0036215>;
34. Berenbaum SA, Beltz AM, Corley R. The importance of puberty for adolescent development: conceptualization and measurement. *Adv Child Dev*

- Behav. 2015;48:53-92. doi: 10.1016/bs.acdb.2014.11.002. Epub 2015 Jan 22. PMID: 25735941;
35. BLAST: Basic Local Alignment Search Tool – Available at: <http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi> (accessed 30 October 2022);
36. Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, de Roux N, Dodé C, Dunkel L, Dwyer AA, Giacobini P, Hardelin JP, Juul A, Maghnie M, Pitteloud N, Prevot V, Raivio T, Tena-Sempere M, Quinton R, Young J. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism--pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2015 Sep;11(9):547-64. doi: 10.1038/nrendo.2015.112. Epub 2015 Jul 21. PMID: 26194704.;
37. Bradley SH, Lawrence N, Steele C, Mohamed Z. Precocious puberty. *BMJ.* 2020 Jan 13;368:l6597. doi: 10.1136/bmj.l6597. PMID: 31932347.;
38. Bruckner AL, Fairclough DL, Feinstein JA, Lara-Corrales I, Lucky AW, Tolar J, Pope E. Reliability and validity of the instrument for scoring clinical outcomes of research for epidermolysis bullosa (iscorEB). *Br J Dermatol.* 2018 May;178(5):1128-1134. doi: 10.1111/bjd.16350. Epub 2018 Apr 2. PMID: 29341069; PMCID: PMC6478606; *Br J Dermatol.* 2018;178(5):1128-1134. 6.;
39. Busiah K, Belien V, Dallot N, Fila M, Guilbert J, Harroche A, Leger J. Diagnostic des retards pubertaires [Diagnosis of delayed puberty]. *Arch Pediatr.* 2007 Sep;14(9):1101-10. French. doi: 10.1016/j.arcped.2007.05.012. Epub 2007 Jul 19. PMID: 17658248.;
40. Canadian Curves Consortium. Differences in growth of Canadian children compared to the WHO 2006 Child Growth Standards. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2017;31(5): 452–462. doi: 10.1111/ppe.12377. 11.;
41. Chada M, Průsa R, Bronský J, Pechová M, Kotaska K, Lisá L. Inhibin B, follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, and estradiol and their relationship to the regulation of follicle development in girls during childhood and puberty. *Physiol Res.* 2003;52(3):341-6. PMID: 12790766.;
42. Conget P, Rodriguez F, Kramer S, Allers C, Simon V, Palisson F, Gonzalez S, Yubero MJ. Replenishment of type VII collagen and re-epithelialization of

- chronically ulcerated skin after intradermal administration of allogeneic mesenchymal stromal cells in two patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Cytotherapy*. 2010 May;12(3):429-31. doi: 10.3109/14653241003587637. PMID: 20230217.;
43. Coulombe PA, Kerns ML, Fuchs E. Epidermolysis bullosa simplex: a paradigm for disorders of tissue fragility. *J Clin Invest*. 2009 Jul;119(7):1784-93. doi: 10.1172/JCI38177. Epub 2009 Jul 1. PMID: 19587453; PMCID: PMC2701872;
44. Coutant R, Biette-Demeneix E, Bouvattier C, Bouhours-Nouet N, Gatelais F, Dufresne S, Rouleau S, Lahlou N. Baseline inhibin B and anti-Mullerian hormone measurements for diagnosis of hypogonadotropic hypogonadism (HH) in boys with delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Dec;95(12):5225-32. doi: 10.1210/jc.2010-1535. Epub 2010 Sep 8. PMID: 20826577.;
45. Creo AL, Schwenk WF 2nd. Bone Age: A Handy Tool for Pediatric Providers. *Pediatrics*. 2017 Dec;140(6):e20171486. doi: 10.1542/peds.2017-1486. Epub 2017 Nov 15. PMID: 29141916;
46. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007;85(9):660–667. doi: 10.2471/blt.07.043497;
47. Demling RH. The role of anabolic hormones for wound healing in catabolic states. *J Burns Wounds*. 2005 Jan 17;4:e2. PMID: 16921407; PMCID: PMC1501119.;
48. Di Salvio M, Piccinni E, Di Zenzo G et al. Diverse TGF-beta signalling activation in fibroblasts from phenotypically discordant monozygotic twins with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 2012; 132: S90;
49. Dohil R, Aceves SS, Dohil MA. Oral viscous budesonide therapy in children with epidermolysis bullosa and proximal esophageal strictures. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011 Jun;52(6):776-7. doi: 10.1097/MPG.0b013e31820a9310. PMID: 21593650.;

50. 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.;
51. Fimmel S, Zouboulis CC. Influence of physiological androgen levels on wound healing and immune status in men. *Aging Male.* 2005 Sep-Dec;8(3-4):166-74. doi: 10.1080/13685530500233847. PMID: 16390741.;
52. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Has C, Heagerty A, Hintner H, Hovnanian A, Jonkman MF, Leigh I, Marinkovich MP, Martinez AE, McGrath JA, Mellerio JE, Moss C, Murrell DF, Shimizu H, Uitto J, Woodley D, Zambruno G. 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.;
53. Fine JD. 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. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.2473. PMID: 27463098.;
54. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C. Gastrointestinal complications of inherited epidermolysis bullosa: cumulative experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008 Feb;46(2):147-58. doi: 10.1097/MPG.0b013e31812f5667. PMID: 18223373.;
55. 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.;
56. 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.;
57. Freeman EB, Köglmeier J, Martinez AE, Mellerio JE, Haynes L, Sebire NJ, Lindley KJ, Shah N. Gastrointestinal complications of epidermolysis bullosa in

- children. *Br J Dermatol.* 2008 Jun;158(6):1308-14. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08507.x. Epub 2008 Mar 20. PMID: 18363753.;
58. Gangat M, Radovick S. Precocious puberty. *Minerva Pediatr.* 2020 Dec;72(6):491-500. doi: 10.23736/S0026-4946.20.05970-8. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32748611;
59. Gao Y, Du Q, Liu L, Liao Z. Serum inhibin B for differentiating between congenital hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of growth and puberty: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2021 Jun;72(3):633-643. doi: 10.1007/s12020-020-02582-0. Epub 2021 Jan 19. PMID: 33464540; PMCID: PMC8159787.;
60. Gilsanz, V. O. Ratib, *A Digital Atlas of Skeletal Maturity*, Springer – Verlag, Heidelberg, Berlin, 2012. –215p;
61. Gohil A, Eugster EA. Delayed and Precocious Puberty: Genetic Underpinnings and Treatments. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2020 Dec;49(4):741-757. doi: 10.1016/j.ecl.2020.08.002. PMID: 33153677; PMCID: PMC7705597.;
62. Greulich, W.W, *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist* / W.W Greulich, S.I. Pyle. // Stanford University Press, Stanford. – 1959. – 217p.262. Hagelt;
63. Grinspon RP, Ropelato MG, Gottlieb S, Keselman A, Martínez A, Ballerini MG, Domené HM, Rey RA. Basal follicle-stimulating hormone and peak gonadotropin levels after gonadotropin-releasing hormone infusion show high diagnostic accuracy in boys with suspicion of hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jun;95(6):2811-8. doi: 10.1210/jc.2009-2732. Epub 2010 Apr 6. PMID: 20371659.;
64. Group WHOMGRS. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl.* 2006;95(S450): 76–85. doi: 10.1111/j.1651-2227.2006.tb02378.x;

65. Grumbach M. M. A window of opportunity: the diagnosis of gonadotropin deficiency in the male infant // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005. № 5 (90). C. 3122–3127.;
66. Grumbach MM. The neuroendocrinology of human puberty revisited. *Horm Res*. 2002;57 Suppl 2:2-14. doi: 10.1159/000058094. PMID: 12065920.;
67. Guerra-Leal JD, Meester I, Cantu-Gonzalez JR, Ornelas-Cortinas G, Montemayor-Martinez A, Salas-Alanis JC. The Importance of Esophagography in Patients With Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *AJR Am J Roentgenol*. 2016 Oct;207(4):778-781. doi: 10.2214/AJR.16.16115. Epub 2016 Jul 6. PMID: 27384758.;
68. Gilliver SC. Sex steroids as inflammatory regulators. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010 May 31;120(2-3):105-15. doi: 10.1016/j.jsbmb.2009.12.015. Epub 2010 Jan 4. PMID: 20045727.;
69. Guttmann-Gruber C, Tockner B, Scharler C, Hüttner C, Common JE, Tay ASL, Denil SLIJ, Klausegger A, Trost A, Breitenbach J, Schnitzhofer P, Hofbauer P, Wolkersdorfer M, Diem A, Laimer M, Strunk D, Bauer JW, Reichelt J, Lang R, Piñón Hofbauer J. Low-dose calcipotriol can elicit wound closure, anti-microbial, and anti-neoplastic effects in epidermolysis bullosa keratinocytes. *Sci Rep*. 2018 Sep 7;8(1):13430. doi: 10.1038/s41598-018-31823-6. PMID: 30194425; PMCID: PMC6128832.;
70. Harrington J, Palmert MR. Clinical review: Distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism: critical appraisal of available diagnostic tests. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Sep;97(9):3056-67. doi: 10.1210/jc.2012-1598. Epub 2012 Jun 20. PMID: 22723321.;
71. Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling MC, Bruckner-Tuderman L, Diem A, Fine JD, Heagerty A, Hovnanian A, Marinkovich MP, Martinez AE, McGrath JA, Moss C, Murrell DF, Palisson F, Schwieger-Briel A, Sprecher E, Tamai K, Uitto J, Woodley DT, Zambruno G, Mellerio JE. 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.;
72. Has C, Castiglia D, del Rio M, Diez MG, Piccinni E, Kiritsi D, Kohlhase J, Itin P, Martin L, Fischer J, Zambruno G, Bruckner-Tuderman L. Kindler syndrome: extension of FERMT1 mutational spectrum and natural history. *Hum Mutat.* 2011 Nov;32(11):1204-12. doi: 10.1002/humu.21576. Epub 2011 Sep 20. PMID: 21936020.;
73. 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.;
74. Has C, Liu L, Bolling MC, Charlesworth AV, El Hachem M, Escámez MJ, Fuentes I, Büchel S, Hiremagalore R, Pohla-Gubo G, van den Akker PC, Wertheim-Tysarowska K, Zambruno G. Clinical practice guidelines for laboratory diagnosis of epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2020 Mar;182(3):574-592. doi: 10.1111/bjd.18128. Epub 2019 Aug 9. PMID: 31090061; PMCID: PMC7064925.;
75. Has C. Molecular genetic assays for inherited epidermolysis bullosa. *Clin Dermatol.* 2011 Jul-Aug;29(4):420-6. doi: 10.1016/j.clindermatol.2011.01.011. PMID: 21679869.;
76. Hashimoto K, Shwayder T. Generalized atrophic benign epidermolysis bullosa: a case of severe hemidesmosomal deficiency. *J Dermatol.* 1999 Aug;26(8):512-7. doi: 10.1111/j.1346-8138.1999.tb02037.x. PMID: 10487006.;
77. Hon KL, Chu S, Leung AKC. Epidermolysis Bullosa: Pediatric Perspectives. *Curr Pediatr Rev.* 2022;18(3):182-190. doi: 10.2174/1573396317666210525161252. PMID: 34036913.;
78. Hou Y, Guey LT, Wu T, Gao R, Cogan J, Wang X, Hong E, Vivian Ning W, Keene D, Liu N, Huang Y, Kaftan C, Tangarone B, Quinones-Garcia I, Uitto J, Francone OL, Woodley DT, Chen M. Intravenously Administered Recombinant Human Type VII Collagen Derived from Chinese Hamster Ovary Cells Reverses the Disease Phenotype in Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa Mice. *J*

- Invest Dermatol. 2015 Dec;135(12):3060-3067. doi: 10.1038/jid.2015.291. Epub 2015 Jul 23. PMID: 26203639.;
79. Inamadar AC. Losartan as disease modulating therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Dermatol Ther.* 2020 Nov;33(6):e14279. doi: 10.1111/dth.14279. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32888385.;
80. Jacków J, Rami A, Hayashi R, Hansen C, Guo Z, DeLorenzo D, Pappalardo A, Alvarez Cespedes D, Kim AL, Perez-Lorenzo R, Owens DM, Christiano AM. Targeting the Jak/Signal Transducer and Activator of Transcription 3 Pathway with Ruxolitinib in a Mouse Model of Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa-Squamous Cell Carcinoma. *J Invest Dermatol.* 2021 Apr;141(4):942-946. doi: 10.1016/j.jid.2020.08.022. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33069729;
81. Jain SV, Harris AG, Su JC, Orchard D, Warren LJ, McManus H, Murrell DF. The Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index (EBDASI): grading disease severity and assessing responsiveness to clinical change in epidermolysis bullosa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 Apr;31(4):692-698. doi: 10.1111/jdv.13953. Epub 2016 Oct 3. PMID: 27580431; PMCID: PMC5412907.;
82. Kalantari Y, Sadeghi S, Asadi D, Goodarzi A. A literature review on Janus kinase (JAK) inhibitors for the treatment of immunobullous disorders. *Int Immunopharmacol.* 2022 Sep;110:108923. doi: 10.1016/j.intimp.2022.108923. Epub 2022 Jun 16. PMID: 35717838;
83. Kiritsi D, Dieter K, Niebergall-Roth E, Fluhr S, Daniele C, Esterlechner J, Sadeghi S, Ballikaya S, Erdinger L, Schauer F, Gewert S, Laimer M, Bauer JW, Hovnanian A, Zambruno G, El Hachem M, Bourrat E, Papanikolaou M, Petrof G, Kitzmüller S, Ebens CL, Frank MH, Frank NY, Ganss C, Martinez AE, McGrath JA, Tolar J, Kluth MA. Clinical trial of ABCB5+ mesenchymal stem cells for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *JCI Insight.* 2021 Nov 22;6(22):e151922. doi: 10.1172/jci.insight.151922. PMID: 34665781; PMCID: PMC8663784.;

84. Kiritsi D, Has C, Bruckner-Tuderman L. Laminin 332 in junctional epidermolysis bullosa. *Cell Adh Migr.* 2013 Jan-Feb;7(1):135-41. doi: 10.4161/cam.22418. Epub 2012 Oct 17. PMID: 23076207; PMCID: PMC3544777.;
85. Kiuru M, Itoh M, Cairo MS, Christiano AM. Bone marrow stem cell therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin.* 2010 Apr;28(2):371-82, xii-xiii. doi: 10.1016/j.det.2010.02.004. PMID: 20447506.;
86. Kocher T, Koller U. Advances in gene editing strategies for epidermolysis bullosa. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2021;182:81-109. doi: 10.1016/bs.pmbts.2020.12.007. Epub 2021 Jan 19. PMID: 34175052.;
87. Kocher T, March OP, Bischof J, Liemberger B, Hainzl S, Klausegger A, Hoog A, Strunk D, Bauer JW, Koller U. Predictable CRISPR/Cas9-Mediated COL7A1 Reframing for Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *J Invest Dermatol.* 2020 Oct;140(10):1985-1993.e5. doi: 10.1016/j.jid.2020.02.012. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32142798.;
88. Kocher T, Petkovic I, Bischof J, Koller U. Current developments in gene therapy for epidermolysis bullosa. *Expert Opin Biol Ther.* 2022 Sep;22(9):1137-1150. doi: 10.1080/14712598.2022.2049229. Epub 2022 Mar 14. PMID: 35235467.;
89. Kuiri-Hänninen T, Sankilampi U, Dunkel L. Activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in infancy: minipuberty. *Horm Res Paediatr.* 2014;82(2):73-80. doi: 10.1159/000362414. Epub 2014 Jul 5. PMID: 25012863.;
90. Küttner V, Mack C, Rigbolt KT, Kern JS, Schilling O, Busch H, Bruckner-Tuderman L, Dengjel J. Global remodelling of cellular microenvironment due to loss of collagen VII. *Mol Syst Biol.* 2013 Apr 16;9:657. doi: 10.1038/msb.2013.17. PMID: 23591773; PMCID: PMC3658272.;
91. Kwong A, Cogan J, Hou Y, Antaya R, Hao M, Kim G, Lincoln V, Chen Q, Woodley DT, Chen M. Gentamicin Induces Laminin 332 and Improves Wound Healing in Junctional Epidermolysis Bullosa Patients with Nonsense Mutations.

- Mol Ther. 2020 May 6;28(5):1327-1338. doi: 10.1016/j.ymthe.2020.03.006. Epub 2020 Mar 17. PMID: 32222156; PMCID: PMC7210719.;
92. Lai-Cheong JE, McGrath JA. Kindler syndrome. *Dermatol Clin*. 2010 Jan;28(1):119-24. doi: 10.1016/j.det.2009.10.013. PMID: 19945624.;
93. Lai-Cheong JE, Tanaka A, Hawche G, Emanuel P, Maari C, Taskesen M, Akdeniz S, Liu L, McGrath JA. Kindler syndrome: a focal adhesion genodermatosis. *Br J Dermatol*. 2009 Feb;160(2):233-42. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08976.x. Epub 2008 Dec 11. PMID: 19120339.;
94. Laimer M. Growth profile and anaemia in children with epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol*. 2020 Jun;182(6):1327-1328. doi: 10.1111/bjd.18624. Epub 2019 Nov 27. PMID: 31773727; PMCID: PMC7317493;
95. Laimer M, Lanschuetzer CM, Diem A, Bauer JW. Herlitz junctional epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin*. 2010 Jan;28(1):55-60. doi: 10.1016/j.det.2009.10.006. PMID: 19945616.;
96. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Mar;4(3):265-274. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00380-0. Epub 2016 Feb 4. PMID: 26852255.;
97. Lee SE, Lee SJ, Kim SE, Kim K, Cho B, Roh K, Kim SC. Intravenous allogeneic umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cell therapy in recessive dystrophic epidermolysis bullosa patients. *JCI Insight*. 2021 Jan 25;6(2):e143606. doi: 10.1172/jci.insight.143606. PMID: 33491668; PMCID: PMC7934866.;
98. Liao Y, Ivanova L, Sivalenka R, Plumer T, Zhu H, Zhang X, Christiano AM, McGrath JA, Gurney JP, Cairo MS. Efficacy of Human Placental-Derived Stem Cells in Collagen VII Knockout (Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa) Animal Model. *Stem Cells Transl Med*. 2018 Jul;7(7):530-542. doi: 10.1002/sctm.17-0182. Epub 2018 May 10. PMID: 29745997; PMCID: PMC6052609;
99. Li Y, Shen J, Liang J, Zheng L, Chen F, Yao Z, Li M. Gentamicin induces COL17A1 nonsense mutation readthrough in junctional epidermolysis bullosa. *J*

- Dermatol. 2020 Mar;47(3):e82-e83. doi: 10.1111/1346-8138.15230. Epub 2020 Jan 10. PMID: 31919892.;
100. Loh CC, Kim J, Su JC, Daniel BS, Venugopal SS, Rhodes LM, Intong LR, Law MG, Murrell DF. 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.;
101. Mariath LM, Santin JT, Schuler-Faccini L, Kiszewski AE. Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects. *An Bras Dermatol*. 2020 Sep-Oct;95(5):551-569. doi: 10.1016/j.abd.2020.05.001. Epub 2020 Jul 8. PMID: 32732072; PMCID: PMC7563003.;
102. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970 Feb;45(239):13-23. doi: 10.1136/adc.45.239.13. PMID: 5440182; PMCID: PMC2020414.;
103. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969 Jun;44(235):291-303. doi: 10.1136/adc.44.235.291. PMID: 5785179; PMCID: PMC2020314.;
104. 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.det.2010.01.007. PMID: 20447503;
105. Matsumura W, Fujita Y, Shinkuma S, Suzuki S, Yokoshiki S, Goto H, Hayashi H, Ono K, Inoie M, Takashima S, Nakayama C, Nomura T, Nakamura H, Abe R, Sato N, Shimizu H. Cultured Epidermal Autografts from Clinically Revertant Skin as a Potential Wound Treatment for Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *J Invest Dermatol*. 2019 Oct;139(10):2115-2124.e11. doi: 10.1016/j.jid.2019.03.1155. Epub 2019 May 2. PMID: 31054844;
106. Mellerio JE, 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. doi: 10.1016/j.jid.2020.05.078. Epub 2020 May 16. PMID: 32428541.;

107. Meyer-Mueller C, Osborn MJ, Tolar J, Boull C, Ebens CL. Revertant Mosaicism in Epidermolysis Bullosa. *Biomedicines*. 2022 Jan 6;10(1):114. doi: 10.3390/biomedicines10010114. PMID: 35052793; PMCID: PMC8773552.;
108. Moss C, Wong A, Davies P. The Birmingham Epidermolysis Bullosa Severity score: development and validation. *Br J Dermatol*. 2009 May;160(5):1057-65. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09041.x. PMID: 19434791.;
109. Nagy N, Almaani N, Tanaka A, Lai-Cheong JE, Techanukul T, Mellerio JE, McGrath JA. HB-EGF induces COL7A1 expression in keratinocytes and fibroblasts: possible mechanism underlying allogeneic fibroblast therapy in recessive dystrophic epidermolysis Bullosa. *J Invest Dermatol*. 2011 Aug;131(8):1771-4. doi: 10.1038/jid.2011.85. Epub 2011 Apr 7. PMID: 21471992.;
110. Odink RJ, Schoemaker J, Schoute E, Herdes E, Delemarre-van de Waal HA. Predictive value of serum follicle-stimulating hormone levels in the differentiation between hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of puberty. *Horm Res*. 1998;49(6):279-87. doi: 10.1159/000023187. PMID: 9623519.;
111. 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.;
112. Pawellek I, Dokoupil K, Koletzko B. Prevalence of malnutrition in paediatric hospital patients. *Clin Nutr*. 2008 Feb;27(1):72-6. doi: 10.1016/j.clnu.2007.11.001. Epub 2007 Dec 20. PMID: 18086508.;
113. Petrof G, Martinez-Queipo M, Mellerio JE, Kemp P, McGrath JA. Fibroblast cell therapy enhances initial healing in recessive dystrophic epidermolysis bullosa wounds: results of a randomized, vehicle-controlled trial. *Br J Dermatol*. 2013 Nov;169(5):1025-33. doi: 10.1111/bjd.12599. PMID: 24032424;
114. Petrof G, Lwin SM, Martinez-Queipo M, Abdul-Wahab A, Tso S, Mellerio JE, Slaper-Cortenbach I, Boelens JJ, Tolar J, Veys P, Ofuya M, Peacock JL, Martinez AE, McGrath JA. Potential of Systemic Allogeneic Mesenchymal Stromal Cell Therapy for Children with Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *J*

- Invest Dermatol. 2015 Sep;135(9):2319-2321. doi: 10.1038/jid.2015.158. Epub 2015 Apr 23. PMID: 25905587; PMCID: PMC5696540.;
115. Pope E, Mansour M, Berseneva M, Liy-Wong C, Salas J, Fuentes I, Yubero MJ, Palisson F, Martinez A, Mellerio J, Lara-Corrales I, Yang A, Murrell D, Torres-Pradilla M, Lucky A. Outcomes and Predictors for Re-stenosis of Esophageal Stricture in Epidermolysis Bullosa: A Multicenter Cohort Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020 Sep;71(3):310-314. doi: 10.1097/MPG.0000000000002820. PMID: 32833391;
116. Pourani MR, Vahidnezhad H, Mansouri P, Youssefian L, Rakhshan A, Hajimoradi B, Abdollahimajd F, Uitto J. Losartan treatment improves recessive dystrophic epidermolysis bullosa: A case series. *Dermatol Ther.* 2022 Jul;35(7):e15515. doi: 10.1111/dth.15515. Epub 2022 Apr 29. PMID: 35420725;
117. Pozo J, Argente J. Ascertainment and treatment of delayed puberty. *Horm Res.* 2003;60 Suppl 3:35-48. doi: 10.1159/000074498. PMID: 14671394.;
118. Pozo J, Argente J. Delayed puberty in chronic illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002 Mar;16(1):73-90. doi: 10.1053/beem.2002.0182. PMID: 11987900;
119. Primer-BLAST (A tool for finding specific primers) – Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/> (accessed 30 October 2022);
120. Rashidghamat E, Kadiyirire T, Ayis S, Petrof G, Liu L, Pullabhatla V, Ainali C, Guy A, Aristodemou S, McMillan JR, Ozoemena L, Mee J, Pramanik R, Saxena A, Nuamah R, de Rinaldis E, Serrano S, Maurin C, Martinez-Queipo M, Lwin SM, Ilic D, Martinez A, Dazzi F, Slaper-Cortenbach I, Westinga K, Zeddies S, van den Broek M, Onoufriadis A, Mellerio JE, McGrath JA. Phase I/II open-label trial of intravenous allogeneic mesenchymal stromal cell therapy in adults with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Aug;83(2):447-454. doi: 10.1016/j.jaad.2019.11.038. Epub 2019 Nov 28. PMID: 31786163;
121. Reinehr T, Roth CL. Is there a causal relationship between obesity and puberty? *Lancet Child Adolesc Health.* 2019 Jan;3(1):44-54. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30306-7. Epub 2018 Nov 14. PMID: 30446301.;

122. Relvas M, Figueiredo AC, Calado R, Calvão J, Ramos L. Losartan as therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa: Report of three cases. *Dermatol Ther.* 2022 Sep;35(9):e15678. doi: 10.1111/dth.15678. Epub 2022 Jul 11. PMID: 35770627.;
123. Rogers CL, Gibson M, Kern JS, Martin LK, Robertson SJ, Daniel BS, Su JC, Murrell OGC, Feng G, Murrell DF. A comparison study of outcome measures for epidermolysis bullosa: Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index (EBDASI) and the Instrument for Scoring Clinical Outcomes of Research for Epidermolysis Bullosa (iscorEB). *JAAD Int.* 2021 Jan 21;2:134-152. doi: 10.1016/j.jdin.2020.12.007. PMID: 34409361; PMCID: PMC8362226;
124. Schoelwer M, Eugster EA. Treatment of Peripheral Precocious Puberty. *Endocr Dev.* 2016;29:230-9. doi: 10.1159/000438895. Epub 2015 Dec 17. PMID: 26680582; PMCID: PMC5345994;
125. Seppä S, Kuiri-Hänninen T, Holopainen E, Voutilainen R. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Diagnosis and management of primary amenorrhea and female delayed puberty. *Eur J Endocrinol.* 2021 May 4;184(6):R225-R242. doi: 10.1530/EJE-20-1487. PMID: 33687345;
126. Sequera AM, Fideleff HL, Boquete HR, Pujol AB, Suárez MG, Ruibal GF. Basal ultrasensitive LH assay: a useful tool in the early diagnosis of male pubertal delay? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002 May;15(5):589-96. doi: 10.1515/jpem.2002.15.5.589. PMID: 12014517.;
127. Sermet-Gaudelus I, Poisson-Salomon AS, Colomb V, Brusset MC, Mosser F, Berrier F, Ricour C. Simple pediatric nutritional risk score to identify children at risk of malnutrition. *Am J Clin Nutr.* 2000 Jul;72(1):64-70. doi: 10.1093/ajcn/72.1.64. PMID: 10871562.;
128. Simon D. Puberty in chronically diseased patients. *Horm Res.* 2002;57 Suppl 2:53-6. doi: 10.1159/000058102. PMID: 12065928.;
129. Smals AG, Hermus AR, Boers GH, Pieters GF, Benraad TJ, Kloppenborg PW. Predictive value of luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) bolus testing before and after 36-hour pulsatile LHRH administration in the differential

- diagnosis of constitutional delay of puberty and male hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Mar;78(3):602-8. doi: 10.1210/jcem.78.3.8126131. PMID: 8126131.;
130. Smith PK, Davidson GP, Moore L, Clapton W, Jaunzems A, Little KE, Moore DJ. Epidermolysis bullosa and severe ulcerative colitis in an infant. *J Pediatr.* 1993 Apr;122(4):600-3. doi: 10.1016/s0022-3476(05)83545-0. PMID: 8463910.;
131. Sotos JF, Tokar NJ. Appraisal of testicular volumes: volumes matching ultrasound values referenced to stages of genital development. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2017;2017:7. doi: <https://doi.org/10.1186/s13633-017-0053-y>.;
132. Spaziani M, Tarantino C, Tahani N, Gianfrilli D, Sbardella E, Lenzi A, Radicioni AF. Hypothalamo-Pituitary axis and puberty. *Mol Cell Endocrinol.* 2021 Jan 15;520:111094. doi: 10.1016/j.mce.2020.111094. Epub 2020 Dec 1. PMID: 33271219.;
133. Sprecher E. Epidermolysis bullosa simplex. *Dermatol Clin.* 2010 Jan;28(1):23-32. doi: 10.1016/j.det.2009.10.003. PMID: 19945613;
134. Sun QH, Zheng Y, Zhang XL, Mu YM. Role of Gonadotropin-releasing Hormone Stimulation Test in Diagnosing Gonadotropin Deficiency in Both Males and Females with Delayed Puberty. *Chin Med J (Engl).* 2015 Sep 20;128(18):2439-43. doi: 10.4103/0366-6999.164926. PMID: 26365959; PMCID: PMC4725567.;
135. Tamai K, Hashimoto I, Hanada K, Ikeda S, Imamura S, Ogawa H; Japanese Study Group for Rare Intractable Skin Diseases. Japanese guidelines for diagnosis and treatment of junctional and dystrophic epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol Res.* 2003 Apr;295 Suppl 1:S24-8. doi: 10.1007/s00403-002-0379-y. Epub 2003 Mar 11. PMID: 12677429.;
136. Tanner JM, Healy MJR, Goldstein H, Cameron N. *Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height (TW3 Method)*. 3rd ed. London, United Kingdom: WB Saunders; 2001;
137. Tang C, Zafar Gondal A, Damian M. Delayed Puberty. 2021 Aug 7. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 31335042.;

138. Thodberg HH, Kreiborg S, Juul A, Pedersen KD. The BoneXpert method for automated determination of skeletal maturity. *IEEE Trans Med Imaging*. 2009 Jan;28(1):52-66. doi: 10.1109/TMI.2008.926067. PMID: 19116188.;
139. Thodberg HH, Thodberg B, Ahlkvist J, Offiah AC. Autonomous artificial intelligence in pediatric radiology: the use and perception of BoneXpert for bone age assessment. *Pediatr Radiol*. 2022 Feb 28. doi: 10.1007/s00247-022-05295-w. Epub ahead of print. PMID: 35224658.;
140. Twaroski K, Eide C, Riddle MJ, Xia L, Lees CJ, Chen W, Mathews W, Keene DR, McGrath JA, Tolar J. Revertant mosaic fibroblasts in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol*. 2019 Dec;181(6):1247-1253. doi: 10.1111/bjd.17943. Epub 2019 Jul 8. PMID: 30924923; PMCID: PMC6766431.;
141. Uitto J, Bruckner-Tuderman L, McGrath JA, Riedl R, Robinson C. EB2017-Progress in Epidermolysis Bullosa Research toward Treatment and Cure. *J Invest Dermatol*. 2018 May;138(5):1010-1016. doi: 10.1016/j.jid.2017.12.016. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29391251;
142. Uitto J, Eady R, Fine JD, Feder M, Dart J. The DEBRA International Visioning/Consensus Meeting on Epidermolysis Bullosa: summary and recommendations. *J Invest Dermatol*. 2000 Apr;114(4):734-7. doi: 10.1046/j.1523-1747.2000.00930.x. PMID: 10745032.;
143. Uitto J. Epidermolysis bullosa: diagnostic guidelines in the laboratory setting. *Br J Dermatol*. 2020 Mar;182(3):526-527. doi: 10.1111/bjd.18377. Epub 2019 Aug 22. PMID: 31436321.;
144. Uitto J, Pulkkinen L. Molecular genetics of heritable blistering disorders. *Arch Dermatol*. 2001 Nov;137(11):1458-61. doi: 10.1001/archderm.137.11.1458. PMID: 11708948.;
145. Uitto J, Vahidnezhad H. Losartan for treatment of epidermolysis bullosa: A new perspective. *Dermatol Ther*. 2021 Jan;34(1):e14638. doi: 10.1111/dth.14638. Epub 2020 Dec 25. PMID: 33278060.;
146. Vahidnezhad H, Youssefian L, Saeidian AH, Uitto J. Phenotypic Spectrum of Epidermolysis Bullosa: The Paradigm of Syndromic versus Non-Syndromic Skin

- Fragility Disorders. *J Invest Dermatol.* 2019 Mar;139(3):522-527. doi: 10.1016/j.jid.2018.10.017. Epub 2018 Oct 28. PMID: 30393082.;
147. Varimo T, Miettinen PJ, Käsäkoski J, Raivio T, Hero M. Congenital hypogonadotropic hypogonadism, functional hypogonadotropism or constitutional delay of growth and puberty? An analysis of a large patient series from a single tertiary center. *Hum Reprod.* 2017 Jan;32(1):147-153. doi: 10.1093/humrep/dew294. Epub 2016 Dec 6. PMID: 27927844.;
148. Venugopal SS, Yan W, Frew JW, Cohn HI, Rhodes LM, Tran K, Melbourne W, Nelson JA, Sturm M, Fogarty J, Marinkovich MP, Igawa S, Ishida-Yamamoto A, Murrell DF. A phase II randomized vehicle-controlled trial of intradermal allogeneic fibroblasts for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Dec;69(6):898-908.e7. doi: 10.1016/j.jaad.2013.08.014. Epub 2013 Sep 24. PMID: 24075228.;
149. Wagner JE, Ishida-Yamamoto A, McGrath JA, Hordinsky M, Keene DR, Woodley DT, Chen M, Riddle MJ, Osborn MJ, Lund T, Dolan M, Blazar BR, Tolar J. Bone marrow transplantation for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *N Engl J Med.* 2010 Aug 12;363(7):629-39. doi: 10.1056/NEJMoa0910501. Erratum in: *N Engl J Med.* 2010 Sep 30;363(14):1383. Woodley, David T [added]; Chen, Mei [added]. PMID: 20818854; PMCID: PMC2967187;
150. Wally V, Hovnanian A, Ly J, Buckova H, Brunner V, Lettner T, Ablinger M, Felder TK, Hofbauer P, Wolkersdorfer M, Lagler FB, Hitzl W, Laimer M, Kitzmüller S, Diem A, Bauer JW. Diacerein orphan drug development for epidermolysis bullosa simplex: A phase 2/3 randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* 2018 May;78(5):892-901.e7. doi: 10.1016/j.jaad.2018.01.019. Epub 2018 Feb 2. PMID: 29410318.;
151. Wei C, Crowne EC. Recent advances in the understanding and management of delayed puberty. *Arch Dis Child.* 2016 May;101(5):481-8. doi: 10.1136/archdischild-2014-307963. Epub 2015 Sep 9. PMID: 26353794;
152. Wei C, Davis N, Honour J, Crowne E. 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;
153. WHO AnthroPlus for personal computers Manual: Software for assessing growth of the world's children and adolescents. Geneva. 2009 – 151 Available at: <https://www.who.int/toolkits/growth-reference-data-for-5to19-years/application-tools> (accessed 30 October 2022);
154. Wilson DA, Hofman PL, Miles HL, Unwin KE, McGrail CE, Cutfield WS. Evaluation of the buserelein stimulation test in diagnosing gonadotropin deficiency in males with delayed puberty. *J Pediatr*. 2006 Jan;148(1):89-94. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.08.045. PMID: 16423605.;
155. Wolf RM, Long D. Pubertal Development. *Pediatr Rev*. 2016 Jul;37(7):292-300. doi: 10.1542/pir.2015-0065. PMID: 27368360.;
156. Wong T, Gammon L, Liu L, Mellerio JE, Dopping-Hepenstal PJ, Pacy J, Elia G, Jeffery R, Leigh IM, Navsaria H, McGrath JA. Potential of fibroblast cell therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol*. 2008 Sep;128(9):2179-89. doi: 10.1038/jid.2008.78. Epub 2008 Apr 3. PMID: 18385758.;
157. Woodley DT, Cogan J, Hou Y, Lyu C, Marinkovich MP, Keene D, Chen M. Gentamicin induces functional type VII collagen in recessive dystrophic epidermolysis bullosa patients. *J Clin Invest*. 2017 Aug 1;127(8):3028-3038. doi: 10.1172/JCI92707. Epub 2017 Jul 10. PMID: 28691931; PMCID: PMC5531396.;
158. Woodley DT, Wang X, Amir M, Hwang B, Remington J, Hou Y, Uitto J, Keene D, Chen M. Intravenously injected recombinant human type VII collagen homes to skin wounds and restores skin integrity of dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol*. 2013 Jul;133(7):1910-3. doi: 10.1038/jid.2013.10. Epub 2013 Jan 15. PMID: 23321924; PMCID: PMC3890237;
159. Wu FC, Butler GE, Kelnar CJ, Stirling HF, Huhtaniemi I. Patterns of pulsatile luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone secretion in prepubertal (midchildhood) boys and girls and patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism (Kallmann's syndrome): a study using an ultrasensitive time-

- resolved immunofluorometric assay. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991 Jun;72(6):1229-37. doi: 10.1210/jcem-72-6-1229. PMID: 1902843.;
160. Yancey KB, Hintner H. Non-herlitz junctional epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin.* 2010 Jan;28(1):67-77. doi: 10.1016/j.det.2009.10.008. PMID: 19945618.;
161. Young J, Xu C, Papadakis GE, Acierno JS, Maione L, Hietamäki J, Raivio T, Pitteloud N. Clinical Management of Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism. *Endocr Rev.* 2019 Apr 1;40(2):669-710. doi: 10.1210/er.2018-00116. PMID: 30698671.;
162. Zhang YQ, Li H, Wu HH, et al. The 5th national survey on the physical growth and development of children in the nine cities of China: anthropometric measurements of Chinese children under 7 years in 2015. *Am J Phys Anthropol.* 2017;163(3):497–509. doi: 10.1002/ajpa.23224. doi: 10.1002/ajpa.23224.
163. Zhang Y, Zhou JH, Niu FY, et al. Characterizing early child growth patterns of height-for-age in an urban slum cohort of Bangladesh with functional principal component analysis. *BMC Pediatr.* 2017;17(1):84. doi: 10.1186/s12887-017-0831-y.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Основные клинические формы и подтипы ВБЭ

(С. Нас и соавт., 2020 г.) [73]

Основная клиническая форма	Тип наследования	Подтип ВБЭ	Дефектный белок	Мутантный ген
Простой буллезный эпидермолиз (ПБЭ)	Аутосомно-доминантный	Локализованный	Кератин 5, кератин 14	KRT5, KRT14
		Генерализованный среднетяжелый	Кератин 5, кератин 14	KRT5, KRT14
		Генерализованный тяжелый	Кератин 5, кератин 14	KRT5, KRT14
		С пятнистой пигментацией	Кератин 5 (кератин 14, экзофиллин-5)	KRT5 (KRT14, EXPH5 (син. SLAC2B))
		Кольцевидный мигрирующий	Кератин 5	KRT5
		Генерализованный среднетяжелый с мутацией плектина	Плектин	PLEC
		Среднетяжелый с дилатационной кардиомиопатией	Келл-подобный белок 24 (KLHL24)	KLHL24
	Аутосомно-рецессивный	Генерализованный среднетяжелый или тяжелый	Кератин 5, кератин 14	KRT5, KRT14
		Генерализованный среднетяжелый с мутацией плектина	Плектин	PLEC
		Локализованный или среднетяжелый с дефицитом BP230	Антиген буллезного пемфигоида (BP230 или BRAG1e)	DST
		Локализованный или среднетяжелый с дефицитом экзофиллина-5	Экзофиллин-5 (син. Slac-2-b)	EXPH5 (син. SLAC2B)
		Генерализованный среднетяжелый с мышечной дистрофией	Плектин	PLEC
		Генерализованный тяжелый с атрезией пилорического	Плектин	PLEC

		отдела желудка		
		Локализованный с нефропатией	CD151 (CD151 антиген или тетраспанин 24)	CD151 (син. TSPAN24)
Пограничный буллезный эпидермолиз (ПогрБЭ)	Аутосомно-рецессивный	Генерализованный тяжелый	Ламинин 332, редко коллаген 17 типа	LAMA3, LAMB3, LAMC2, COL17A1
		Генерализованный среднетяжелый	Ламинин 332	LAMA3, LAMB3, LAMC2
		Генерализованный среднетяжелый	Коллаген 17 типа	COL17A1
		С атрезией пилорического отдела желудка	Интегрин абв4	ITGA6, ITGB4
		Локализованный	Ламинин 332, коллаген 17 типа, интегрин абв4, интегрин а3 субъединица	LAMA3, LAMB3, LAMC2, COL17A1, ITGA6, ITGB4, ITGA3
		Инверсный	Ламинин 332	LAMA3, LAMB3, LAMC2
		С поздней манифестацией	Коллаген 17 типа	COL17A1
		ЛОК-синдром (ларинго-онихо-кожный)	Ламинин 332 а3А-цепь	LAMA3
С интерстициальной болезнью легких и нефротическим синдромом	Интегрин а3 субъединица	ITGA3		
Дистрофический буллезный эпидермолиз (ДБЭ)	Аутосомно-доминантный	Генерализованный среднетяжелый	Коллаген 7 типа	COL7A1
		Локализованный		
		Пруригинозный		
		Буллезный дермолиз новорожденных		

	Аутосомно-рецессивный	Генерализованный тяжелый		
		Генерализованный среднетяжелый		
		Локализованный		
		Пруригинозный		
		Буллезный дермолиз новорожденных		
	Аутосомно-доминантный и рецессивный (сложная гетерозиготность)	Генерализованный тяжелый		
Буллезный эпидермолиз Киндлер (БЭК)	Аутосомно-рецессивный	Отсутствует	Киндлин-1 (гомолог семейства фермегинов 1)	FERMT1 (син. KIND1)

**Индекс активности и рубцевания буллезного эпидермолиза EBDASI
(Epidermolysis Bullosa Disease and Scarring Index) [102]**

Идентификационный № пациента: _____

Основная клиническая форма/подтип БЭ: _____

Дата: _____ Время начала: _____

Секция I: кожа

Активность

Анатомическая область	Эрозии, пузыри, корки	
	0 отсутствуют; 1 1-3 очага, ни одного >2 см в диаметре; 2 1-3 очага, по крайней мере 1 очаг >2 см в диаметре, ни одного >6 см в диаметре; 3 >3 очагов, ни одного очага >6 см в диаметре; 5 >3 очагов, и/или по крайней мере 1 очаг >6 см в диаметре; 7 >3 очагов, и/или по крайней мере 1 очаг >16 см в диаметре; 8 вовлечение почти всей поверхности кожи; 10 вовлечена вся поверхность кожи.	Количество очагов если ≤3
Уши		
Лицо		
Шея		
Грудь		
Живот		
Спина		
Ягодицы		
Плечи + предплечья		
Кисти		
Бедра + голени		
Стопы		
Аногенитальная область		
Промежуточный итог		
Итог	/120	

Повреждение

Анатомическая область	Эритема	Поствоспалительная гипер-, гипопигментация	Пойкилодермия	Атрофия кожи	Гипекератоз	Рубцы	Милиумы
	0 нет 1 да	0 нет 1 да	0 нет 1 да	0 нет 1 да	0 нет 1 да	0 нет 1 да	0 нет 1 да
Уши							
Лицо							
Шея							
Грудь							
Живот							

Спина							
Ягодицы							
Руки							
Кисти							
Ноги							
Стопы							
Аногенитальная область							
Промежуточный итог							
Итого	/84						

Секция II: скальп

Активность

Скальп	Эрозии/пузыри	Количество очагов если ≤ 3
	0 отсутствуют; 1 в 1 квадранте; 2 в 2 квадрантах; 3 в 3 квадрантах; 4 занимают 4 квадранта; 8 занимают 4 квадранта с 1 очагом >6 см; 9 вовлечение почти всей площади скальпа; 10 вся площадь скальпа вовлечена.	
Промежуточный итог		
Итого	/10	

Повреждение

Скальп	Поствоспалительная гипер-, гипопигментация/поствоспалительная гипопигментация или эритема при разрешении очага или гиперкератоз	Рубцовая алопеция
	0 отсутствуют; 1 в 1 квадранте; 2 в 2 квадрантах; 3 в 3 квадрантах; 4 занимают 4 квадранта; 8 занимают 4 квадранта с 1 очагом >6 см; 9 вовлечение почти всей площади скальпа; 10 вовлечена вся площадь скальпа.	0 отсутствуют; 1 в 1 квадранте; 2 в 2 квадрантах; 3 в 3 квадрантах; 4 занимают 4 квадранта; 8 занимают 4 квадранта с 1 очагом >6 см; 9 вовлечение почти всей площади скальпа; 10 вовлечена вся площадь скальпа.
Промежуточный итог		
Итого	/20	

Секция III: слизистые оболочки

Активность

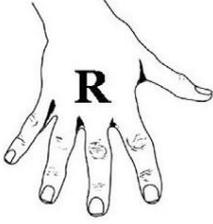
Анатомическая область	Эрозии, пузыри, эритема, атрофия слизистой, трещины, стенозы	
-----------------------	--	--

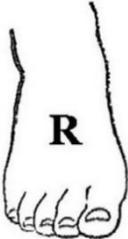
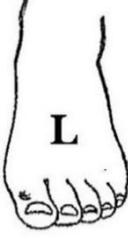
	0 отсутствуют; 1 1 очаг; 2 2-3 очага; 5 >5 очагов или 2 очага >2 см; 10 вовлечена вся площадь.	Количество очагов если ≤ 3
Глаза		
Нос		
Слизистая щек		
Твердое небо		
Мягкое небо		
Верхняя десна		
Нижняя десна		
Язык		
Дно полости рта		
Слизистая губ		
Задняя стенка глотки		
Аногенитальная область		
Итого		/120

Повреждение

Признак	0 отсутствует	2 присутствует
Эктропион		
Симблефарон		
Видимое помутнение роговицы		
Микростомия (<35мм)		
Анкилоглоссия		
Внутриротовые рубцы		
Гипоплазия эмали		
Анальные стриктуры		
Итого		/16

Секция IV: ногти

Ногти на кистях				
Активность	Пузыри, эрозии, корки, признаки воспаления	/5	/5	Итого
Повреждение	Дистрофия	/5	/5	Итого (№ дистрофичных ногтей + 3 X № аноний) /10
	Анонихия, количество ампутированных пальцев, количество пальцев с псевдосиндактилиями	/5	/5	

Ногти на стопах				
Активность	Пузыри, эрозии, корки, признаки воспаления	/5	/5	Итого
Повреждение	Дистрофия	/5	/5	Итого (№ дистрофичных ногтей + 3 X № аноний) /30
	Анонихия, количество ампутированных пальцев, количество пальцев с псевдосиндактилиями	/5	/5	

Итого активность	Итого повреждение
/20	/60

Секция V: другие эпителизированные органы

Анатомическая область	Активность	Итого	Повреждение	Итого
Гортань	0 нет вовлечения; 2 временная хрипота.	/2	0 нет вовлечения; 3 частая, рецидивирующая хрипота; 5 афония, эпизоды асфиксии; 10 трахеостомия.	/10
Пищевод	0 норма; 2 дисфагия.	/2	0 нет вовлечения; 2 стриктуры, требующие дилатации; 3 повторные стриктуры, требующие 2-5 дилатаций; 5 повторные стриктуры, требующие >5 дилатаций; 8 назогастральный зонд; 10 гастростома.	/10
Мочеполовая система	0 норма; 2 дизурия, спазм мочевого пузыря.	/2	0 нет вовлечения; 3 стеноз меатуса, влагалища; 5 стеноз уретры, мочеточников +/- стент; 8 повторный стеноз уретры/мочеточников; 10 уростомы/постоянный катетер.	/10
Руки (псевдосиндактилии)	-	-	0 норма; 1 милиумы, нет сращений, <25% рубцов; 2 милиумы, нет сращений, 25-50% рубцов; 3 милиумы, нет сращений, 50-75% рубцов; 4 милиумы, нет сращений, 75-100% рубцов; 5 атрофические рубцы диффузные, милиумы, потеря ногтей, <25% сращений; 6 как выше + 25-50% сращений; 7 как выше + 50-75% сращений; 8 как выше + 75-100% сращений; 9 1 рука ампутирована; 10 ампутация обеих рук.	/10
ПКК	-	-	0 нет эпизодов ПКК; 1 1 иссеченный очаг ПКК;	/10

		2 2-5 очагов ПКК; 3 >5 очагов ПКК; 4 Рецидив иссеченного очага ПКК; 5 Ампутация 1 конечности с ПКК; 6 Ампутация >2 конечностей с ПКК; 7 Метастазы ПКК; 8 Радиотерапия ПКК; 9 Химиотерапия или таргетная терапия ПКК; 10 Смерть.	
Итого	/6	/50	

Общий балл активности (Секции I + II + III + IV + V)	/276
---	-------------

Общий балл повреждения (Секции I + II + III + IV + V)	/230
--	-------------

Итого (Общий балл активности + общий балл повреждения)	/506
---	-------------

Время окончания: _____

Время заполнения анкеты: _____ мин. _____ сек.

Классификация форм преждевременного полового развития у детей и подростков [21]

Преждевременное половое развитие (ППР)	
Форма	Этиологический фактор
Гонадотропин-зависимое ППР (гзППР)	<ul style="list-style-type: none"> • гипоталамическая гамартома (эктопия гипоталамической ткани, вызванная патологией миграции нейронов в эмбриональном периоде); • объемные образования головного мозга (глиомы, астроцитомы, арахноидальные кисты хиазмально-селлярной области и дна 3 желудочка); • органические поражения ЦНС (гидроцефалия, лучевая терапия, травма хирургическая, воспалительное поражение); • генетически обусловленное (мутации в генах KISS1, GPR54, MKRN3); • обусловленное предварительным избытком половых гормонов, возникающих при периферических формах ППР; • идеопатическое ППР; • ассоциированное с синдромальной патологией (синдром Вильямса, синдром однородительской дисомии 14 хромосомы материнского происхождения, синдром Сильвера-Рассела).
Гонадотропин-независимое ППР (гнзППР)	<p>Обусловленное секрецией стероидов гонадами:</p> <p>девочек:</p> <ul style="list-style-type: none"> • синдром МакКьюна-Олбрайта-Брайцева; • персистирующие фолликулярные кисты; • первичный гипотиреоз (синдром Ван Вика-Громбаха); <p>у мальчиков:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ХГЧ-секретирующие опухоли (герминомы); • синдром МакКьюна-Олбрайта-Брайцева; • тестотоксикоз; • первичный гипотиреоз (синдром Ван Вика-Громбаха). <p>Обусловленное секрецией половых стероидов опухолями гонад или надпочечников:</p> <ul style="list-style-type: none"> • эстроген-продуцирующие опухоли яичников; • андроген-продуцирующие опухоли яичников; • лейдиомы; • эстроген-продуцирующие опухоли надпочечников; • андроген-продуцирующие опухоли надпочечников. <p>Обусловленное избыточной секрецией андрогенов надпочечниками вследствие нарушений стероидогенеза (формы врожденной дисплазии коры надпочечников) – всегда изосексуальное у мальчиков и гетеросексуальное у девочек:</p> <ul style="list-style-type: none"> • дефицит 21-гидроксилазы; • дефицит 11бета-гидроксилазы; • дефицит 3бета-гидроксистероид-дегидрогеназы.

Парциальная (изолированная) форма ППР	<ul style="list-style-type: none">• изолированное преждевременное телархе (следствие транзитной активации центрального звена гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси с избытком фолликулостимулирующего гормона (ФСГ));• изолированное преждевременное адренархе (в результате преждевременного созревания сетчатой зоны коры надпочечников с повышением уровня дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГЭА-С)).

Классификация форм задержки полового развития у детей и подростков [21]

Задержка полового развития (ЗПР)	
Форма	Этиологический фактор
Гипергонадотропный гипогонадизм (первичный)	<p>Врожденные формы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • хромосомные аномалии, приводящие к дисгенезии гонад (синдром Тернера, синдром Клайнфельтера, XX дисгенезия гонад, XY дисгенезия гонад, различные формы мозаицизма); • дефекты ферментов, участвующих в биосинтезе стероидных гормонов: липоидная гиперплазия коры надпочечников, дефект 17-а-гидроксилазы, дефект 17-β гидроксистероиддегидрогеназы III типа, дефект 17,20-лиаза; • резистентность к гонадотропинам: гипоплазия клеток Лейдига (нечувствительность к лютеинизирующему гормону (ЛГ) у мужчин), нечувствительность к фолликулостимулирующему гормону (ФСГ) у женщин, псевдогипопаратиреоз тип 1А (резистентность к ЛГ, ФСГ, вследствие мутации в гене GNAS). <p>Приобретенные формы (вследствие повреждения или дисфункции гонад): перекрут, яичек, синдром регрессии яичек, анорхизм, орхит, преждевременное истощение яичников, травма, операции, лучевая терапия, химиотерапия, аутоиммунные заболевания, инфекции, передаваемые половым путем, прием токсических препаратов (наркотики, алкоголь и т.д.), прием медикаментов, блокирующих биосинтез половых гормонов (блокаторы стероидогенеза, блокаторы ароматазы и т.д.).</p>
Гипогонадотропный гипогонадизм (вторичный)	<p>Врожденные формы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • изолированные формы: синдром Кальманна с аносмией/ без аносмии; • в составе дефицита других гипофизарных гормонов: дефект PROP-1, синдром фертильных евнухов, синдром Паскуалини; • при синдромальных патологиях: синдром Прадера-Вилли, синдром Барде-Бидля, синдром Лоренса-Муна, синдром Рода, синдром Мэдока; • мозжечковые атаксии с гипогонадизмом (атаксия Фридрейха, синдром Маринеско—Шегрена, синдром Луи—Барр, синдром Буше—Нойхаузера, атаксия Холмса, синдром Оливера—МакФарлана); • гипоплазия надпочечников в сочетании с гипогонадизмом (дефект DAX-1 гена).

	<p>Приобретенные формы (повреждение гипоталамо-гипофизарной области): травма, операции, лучевая терапия, химиотерапия, аутоиммунные заболевания, декомпенсированные хронические заболевания, прием больших доз или длительное время опиоидов, половых гормонов, прием психотропных препаратов.</p>
--	--