

Леонова Мария Алексеевна

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

3.1.21 - Педиатрия
3.1.23 - Дерматовенерология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2023

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Мурашкин Николай Николаевич

доктор медицинских наук, профессор

Дворников Антон Сергеевич

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор
профессор кафедры педиатрии ФГБОУ ВО
«Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Тыртова Людмила Викторовна

Доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии
ФГБОУ ДПО «Институт повышения
квалификации Федерального
медико-биологического агентства»

Матушевская Елена Владиславовна

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « » _____ 2023 года, в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.026.01 при ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1 и на сайте: <http://www.nczd.ru/>

Автореферат разослан « » _____ 2023 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор РАН

Винярская Ирина Валериевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

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».

Исходя из последних представлений о классификации ВБЭ (2020 г.) выделяют четыре основные клинические формы заболевания: простую, пограничную, дистрофическую формы и буллезный эпидермолиз Киндлер. Все основные клинические формы ВБЭ, за исключением БЭК, подразделяются на 35 различных подтипов (Has C. et al., 2020, Mellerio J.E. et al., 2020, Bardhan A. et al., 2022).

При различных клинических формах и подтипах ВБЭ, особенно сопровождающихся тяжелым течением, могут наблюдаться внекожные осложнения с нарушением множества физиологических процессов (Fine J.D. et al., 2009).

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 (Hon K.L. et al., 2022).

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 (Simon D., 2002). О состоянии полового развития у детей с ВБЭ из исследований практически ничего не известно, хотя согласно отдельным клиническим наблюдениям (A. Martinez и C. Brain, 2010 г.), ЗПР по типу гипогонадотропного гипогонадизма (гипоГ) встречается у детей с наиболее тяжелыми клиническими

формами ВБЭ.

Обзор современной литературы, посвященной проблеме ВБЭ, свидетельствует об отсутствии научных работ 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

ВБЭ является тяжелым генодерматозом с манифестацией клинических проявлений в неонатальном или грудном возрасте с поражением различных органов и систем при некоторых подтипах (Fine J.D. et al., 2014, Has C. et al., 2019, Mariath L.M. et al., 2020). У детей, страдающих тяжелыми хроническими заболеваниями, наблюдается ЗПР многофакторной этиологии, которая может быть упущена из виду в связи с выраженностью клинических проявлений основного заболевания и наличия множества осложнений (Simon D., 2002). 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 значительный 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 эпидермолиза 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 ВБЭ 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.

Объем и структура 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.

Этическая экспертиза: на проведение исследования получено разрешение Локального независимого этического комитета ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России № 3 от 25 марта 2021 г.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объем и методы исследования

Работа 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).

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

Далее все пациенты с ВБЭ (n=50) разделены на 2 исследовательские группы по результатам проведенного им обследования (рис. 1):

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

Дизайн исследования: открытое проспективное исследование

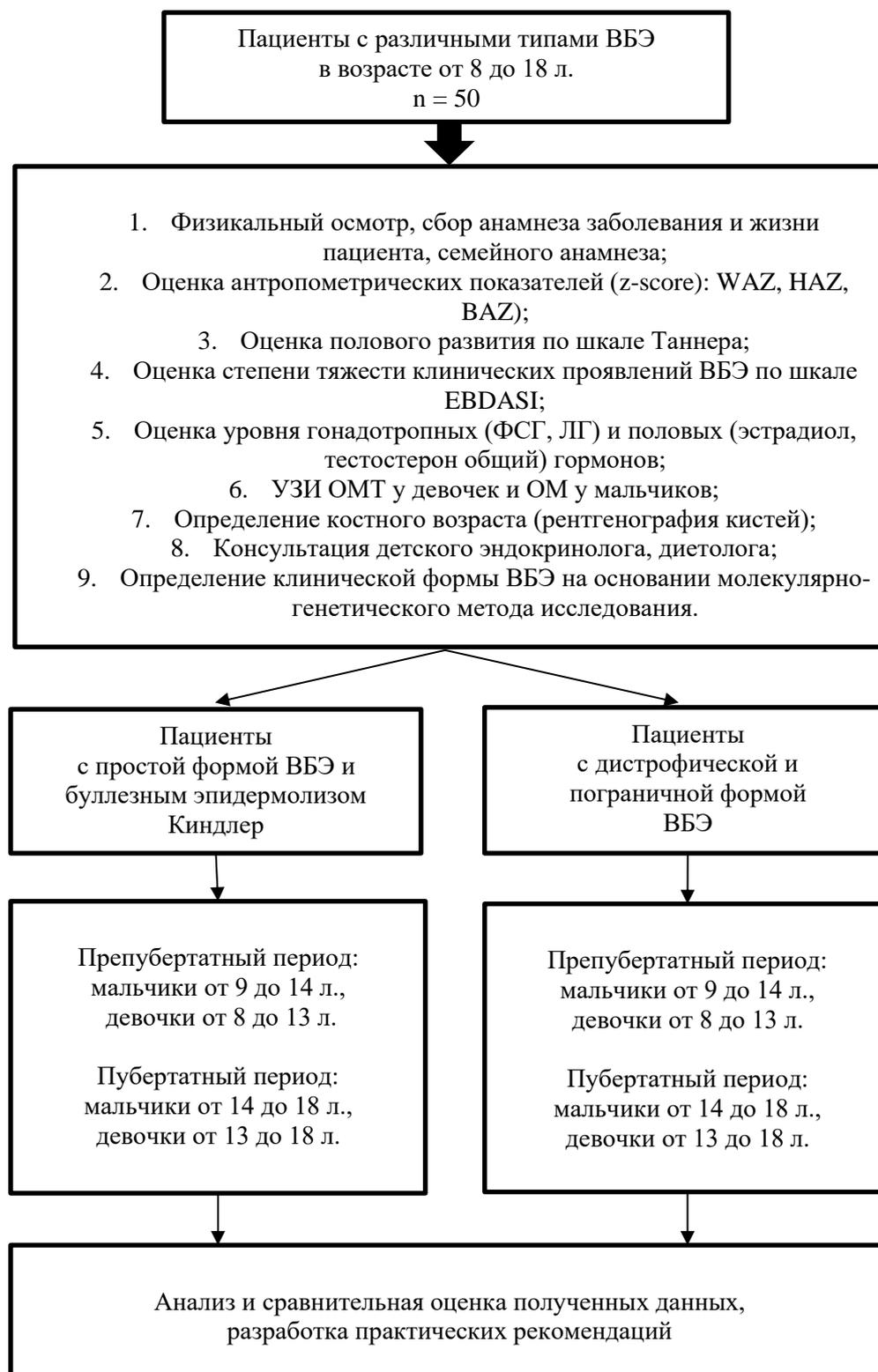


Рисунок 1. Дизайн исследования

Клинические методы исследования

Степень тяжести клинических проявлений ВБЭ оценивалась при помощи индекса активности и рубцевания БЭ EBDASI (Loh С.С., 2014).

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 (Marshall W.A., Tanner J.M., 1969-1970), а также с помощью результатов УЗИ ОМ (размеры и объем яичек) у мальчиков.

Оценка антропометрических показателей физического развития

Массу тела и рост пациентов определяли с применением стандартных откалиброванных весов и ростомера. Оценка физического развития детей проводилась с помощью специализированной программы ВОЗ Anthro Plus (версия 1.0.4) (WHO AnthroPlus for personal computers manual, 2007) 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).

Лабораторные исследования

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

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).

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.

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 $V = 0,523 * \text{переднезадний размер (см)} * \text{верхне-нижний размер (см)} * \text{толщина (см)}$ (Sotos J.F. et al., 2017).

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 .

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.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ

Характеристика групп пациентов

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.

Группу с нормальным половым развитием (18 детей) 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 (32 ребенка) 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%).

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

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 1).

Таблица 1. 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 |

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.

Оценка антропометрических показателей

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 ($p = 0,042$) (таблица 2).

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.

Таблица 2. Сравнительная характеристика антропометрических показателей у детей с ВБЭ

| Показатели | Пациенты с нормальным половым развитием (n=18) | | Пациенты с отклонениями в половом развитии (n=32) | | Уровень значимости, p |
|------------|--|------|---|------|-----------------------|
| | Me [Q25; Q75] | SE | Me [Q25; Q75] | SE | |
| Рост | 158,00 (142,50; 165,00) | 3,56 | 134,50 (125,00; 144,75) | 2,34 | 0,000 |
| Вес | 43,60 (40,00; 58,00) | 3,76 | 23,00 (20,20; 30,00) | 1,59 | 0,000 |
| HAZ | -0,22 (-1,02; 0,52) | 0,24 | -1,62 (-2,54; -1,08) | 0,28 | 0,000 |
| BAZ | -0,30 (-1,72; 0,80) | 0,31 | -3,42 (-4,53; -1,74) | 0,35 | 0,000 |

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 (рис. 2), обратной умеренной ($r = -0,60$) статистически значимой ($p = 0,000$) с индексом HAZ (рис. 3).

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.

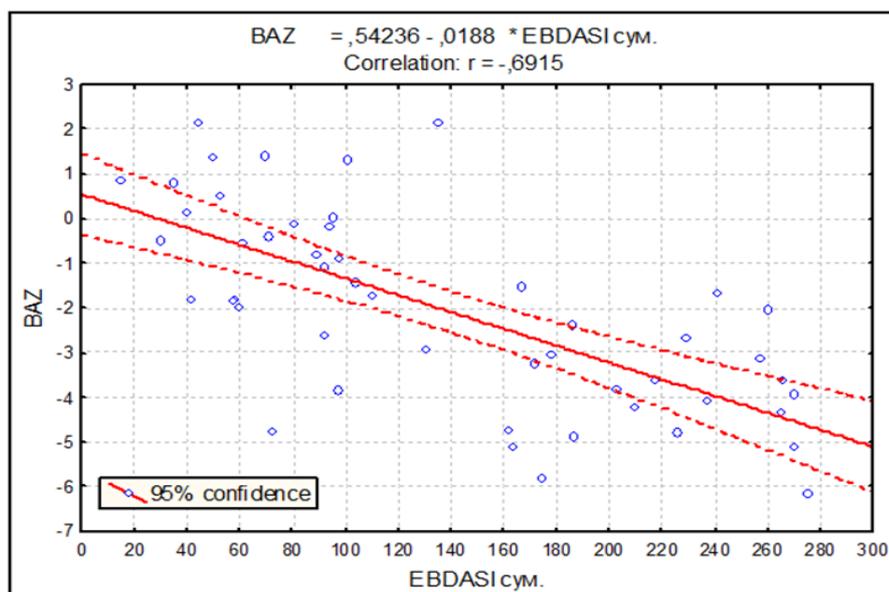


Рисунок 2. Корреляция между степенью тяжести ВБЭ и индексом BAZ

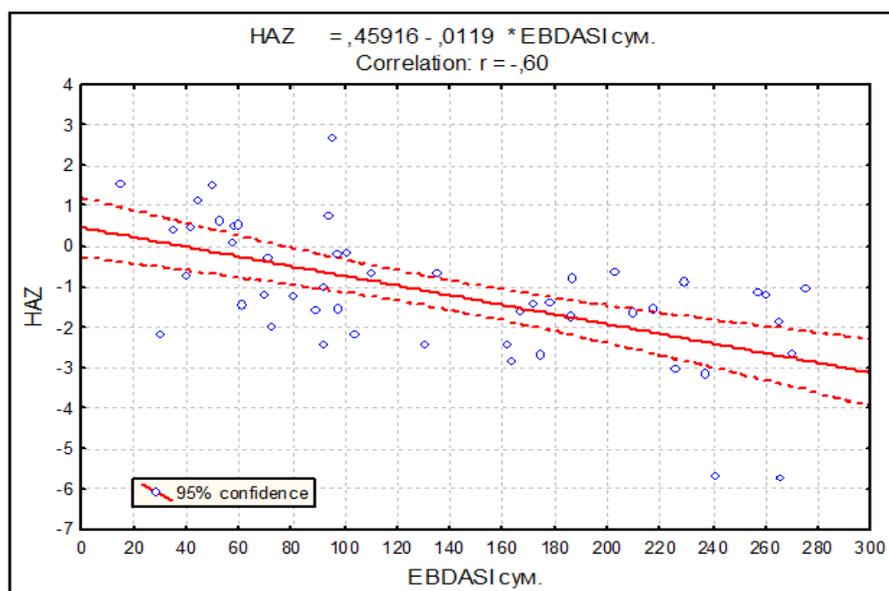


Рисунок 3. Корреляция между степенью тяжести ВБЭ и индексом HAZ

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

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).

Особенности показателей гонадотропных и половых гормонов

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 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%).

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 3).

Таблица 3. Сравнительная характеристика уровней гонадотропных (ФСГ, ЛГ) и половых (эстрадиол, тестостерон) гормонов 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 | |
| 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 |

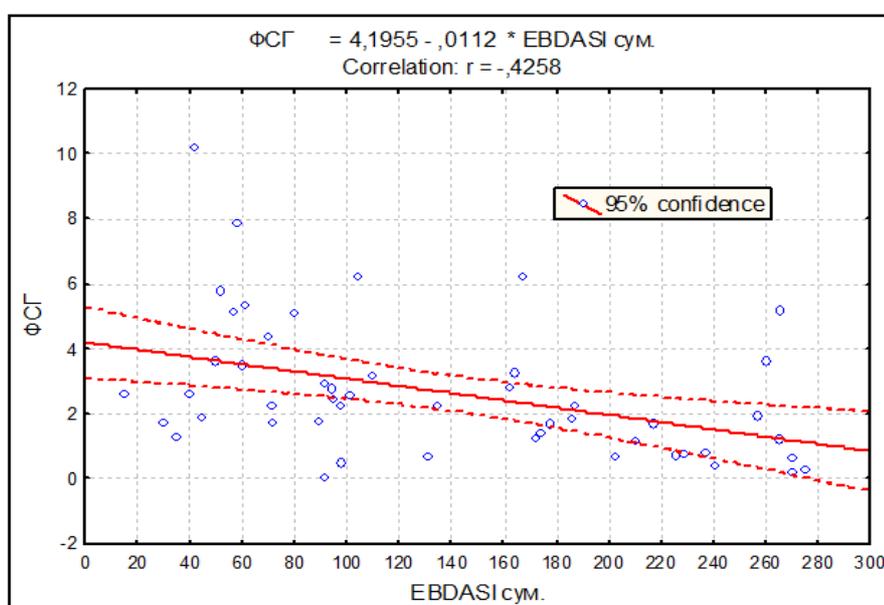


Рисунок 4. Корреляция между степенью тяжести клинических проявлений ВБЭ по шкале EBDASI и уровнем ФСГ

Установлена статистически значимая умеренная обратная корреляционная связь степени тяжести клинических проявлений ВБЭ по шкале EBDASI с уровнями ФСГ ($r=-0,4258$, $p=0,002$) (рис. 4), тестостерона общего ($r=-0,3074$, $p=0,030$) и слабая обратная корреляционная связь с уровнем ЛГ ($r=-0,2985$, $p=0,035$).

Оценка морфометрических параметров развития гонад

В группе пациентов с отклонениями в половом развитии морфометрические параметры развития матки и яичников у девочек (таблица 4) и яичек у мальчиков (таблица 5) были статистически значимо снижены по сравнению с группой пациентов с ВБЭ с нормальным половым развитием, что свидетельствует о наличии ультразвуковых признаков ЗПР.

Таблица 4. Сравнительная характеристика морфометрических параметров развития матки и яичников у девочек с ВБЭ

| 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 |

Таблица 5. Сравнительная характеристика морфометрических параметров развития яичек у мальчиков с ВБЭ

| 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 |

Оценка костного возраста и его соответствия календарному возрасту

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).

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 (рис. 5).

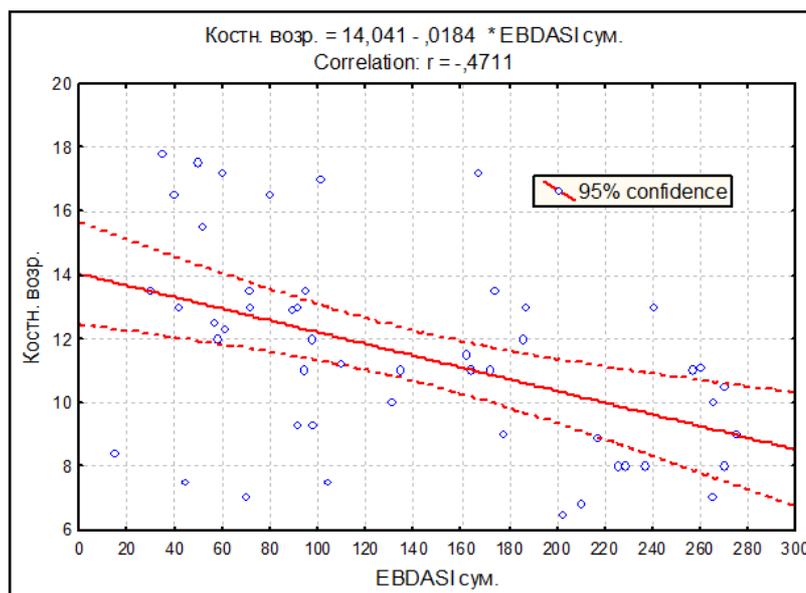


Рисунок 5. Корреляция между степенью тяжести ВБЭ по шкале EBDASI и костным возрастом

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.

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 научных работ, опубликованных по теме диссертации:

1. **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.**
2. **Леонова М.А., Мурашкин Н.Н. Пруригинозная форма дистрофического**

буллезного эпидермолиза: клинический случай. Педиатрическая фармакология. 2022;19(6):479-483.

- 3. Леонова М.А. Современные представления об этиологических факторах развития задержки полового развития у детей с врожденным буллезным эпидермолизом. Медицинский алфавит. 2022;(8):89-91**
- 4. Леонова М.А., Мурашкин Н.Н. Состояние полового развития у детей с врожденным буллезным эпидермолизом. Медицинский алфавит. 2022;1(27):50-56**
- 5. 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 саплементации. Медицинский алфавит. 2021;(21):46-50**

Список сокращений:

БЭ - буллезный эпидермолиз

БЭК - буллезный эпидермолиз Киндлер

ВБЭ - врожденный буллезный эпидермолиз

ВОЗ - всемирная организация здравоохранения

ДБЭ - дистрофический буллезный эпидермолиз

ДДБЭ - доминантный дистрофический буллезный эпидермолиз

ДГЭА-С - дегидроэпиандростенона-сульфат

ЗПР - задержка полового развития

ЛГ - лютеинизирующий гормон

ОМ - органы мошонки

ОМТ - органы малого таза

ПБЭ - простой буллезный эпидермолиз

ПгрБЭ - пограничный буллезный эпидермолиз

РДБЭ - рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз

ФСГ - фолликулостимулирующий гормон

УЗИ - ультразвуковое исследование