УДК.611.778+616.5-007+616.5-002+616-053+661.847

ЭНТЕРОПАТИЧЕСКИЙ АКРОДЕРМАТИТ

© *Татьяна Юрьевна Губернаторова, Ирина Владимировна Сидорова*

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Контактная информация: Татьяна Юрьевна Губернаторова — студентка 6 курса педиатрического факультета. E-mail: morella.rubra@yandex.ru

Резюме. Энтеропатический акродерматит (ЭА) — аутосомно-рецессивное заболевание, развивающееся из-за нарушения всасывания цинка в тонкой кишке и проявляющееся классической триадой: акральный дерматит, диарея и алопеция. Заболевание развивается вследствие мутации гена SLC39A4, кодирующего белок-переносчик цинка ZIP4. Цинк является жизненно важным микроэлементом — его нехватка провоцирует сбои ведущих систем и функций нашего организма, так как он является коферментом и участником множества биохимических реакций. При дефиците цинка нарушается течение многих биохимических и физиологических процессов. Страдают нервная и репродуктивная системы, желудочно-кишечный тракт, снижается иммунная реактивность, поражаются кожные покровы. ЭА манифестирует преимущественно у детей раннего возраста, при переводе ребенка с естественного на искусственное вскармливание. Важно заметить клинические проявления, вовремя подтвердить наличие заболевания и назначить терапию препаратами цинка.

Ключевые слова: энтеропатический акродерматит, цинк, дети раннего возраста.

ACRODERMATITIS ENTEROPATHICA

© *Tatyana Yu. Gubernatorova, Irina V. Sidorova.*

First Saint Petersburg State Medical University. 197022, St. Petersburg, ul. Leo Tolstoy, d. 6–8

Contact information: Tatyana Yu. Gubernatorova — 6th year student of the pediatric faculty. E-mail: morella.rubra@yandex.ru

Summary. Acrodermatitis entheropathica (AE)- an autosomal-recessive disease that develops due to malabsorption of zink in the small intestine and manifests as a classic triad of acral dermatitis, diarrhea and alopecia. The disease develops as a result of a mutation of the SLC39A4 gene encoding the ZIP 4- zinc transmembrane protein. Zinc (Zn) is a vital trace element. Its deficiency provokes failures of the leading systems and functions of our body, since it is a coenzyme and a participant in many biochemical reactions. With Zn deficiency many biochemical and physiological processes in our body are disrupted. Nervous system, reproductive systems, gastrointestinal tract and skin are affected, the immune reactivity is reduced. AE manifests itself mainly in infants, when the child is transferred from breastfeeding to artificial feeding. It is important to notice the clinical manifestations, confirm the presence of the disease and prescribe Zn therapy.

Key words: acrodermatitis entheropathica, zinc, infants.

В 1936 году шведский дерматолог Брандт впервые описал своеобразную форму дерматоза младенца, сочетающуюся с нарушением функции желудочно-кишечного тракта. В 1942 году норвежскими учеными Данбольтом и Клоссом был предложен термин, определяющий данное состояние — «энтеропатический акродерматит» [1].

Энтеропатический акродерматит (синдром Брандта, синдром Данбольта-Клосса) — (ЭА) — аутосомно-рецессивное заболевание раннего детского возраста, характеризующееся мальабсорбцией цинка из-за мутации белка-переносчика. Классическая триада заболевания: дерматиты (акральные, перианальные и периорифициальные), диарея и алопеция, од-

нако полностью триада встречается только у 20% пациентов.[2] Заболеванию сопутствуют: анорексия, задержка роста, изменения настроения, неврологические расстройства и рецидивирующие инфекции [3].

Встречается с частотой 1 случай на 500 000 детей, при этом не прослеживается связь с принадлежностью к определенному полу или расе.[4] Заболевания, связанные с дефицитом цинка, составляют 4% в заболеваемости и смертности среди детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет во всем мире [5, 6].

Цинк (Zn) — важнейший микроэлемент, который играет ключевую роль в развитии, дифференцировке и росте различных тканей человека. Он является кофактором более 1000 ферментативных реакций, необходим для огромного количества факторов транскрипции, а белковые структуры, стабилизированные ионами цинка, принимают участие во взаимодействии ДНК, упаковки РНК, активации транскрипции, регулировании апоптоза и сборки белковых молекул. Цинк необходим для развития мозга и формирования когнитивных функций, функционирования желудочно-кишечного тракта, предотвращения аллергических реакций [7–15]. Помимо этого, Zn принимает участие в функционировании клеток всех слоёв кожи: эпидермиса- кератиноцитов, клеток Лангерганса, меланоцитов; дермы-антигенпрезентующих клеток (дендритных клеток, макрофагов, моноцитов), Т-клеток, фибробластов, эндотелиальных клеток; подкожно-жировой клетчатки- адипоцитов [16–18]. Таким образом, нарушения метаболизма цинка могут приводить к состояниям, проявляющими себя, в том числе, кожным синдромом. Именно к такому роду расстройств и относится ЭА [19].

Благодаря ключевой роли цинк — зависимых ферментов в метаболичеких процессах и жизненно важной роли цинка в некоторых функциях организма, дефицит его влияет на иммунную систему, работу репродуктивных органов, нервно-психическое развитие и физические параметры. [20]

Гомеостаз Zn в клетках опосредуется трансмембранными белками, кодируемыми двумя семействами генов: транспортером Zn (ZnT; SLC30A) и Zrt, Irt-подобным белком (ZIP; SLC39A) [21]. В основе ЭА лежит мутация гена SLC39A4, расположенного на хромосоме группы 8q24.3, и кодирующего молекулу-переносчика ZIP4, участвующего в регуляции внутриклеточной и внеклеточной концентрации цинка и контролирующего приток цинка в цитоплазму клетки из цитозоля и везикул [22]. Группой американских исследователей было установлено, что при падении уровня цинка в крови, синтезируется большее количество белков-переносчиков ZIP4 и они локализуются на поверхности клетки. Но когда уровень цинка нормализуется, эти белки незамедлительно деградируют. Исследования показали, что при низком содержании цинка в крови ZIP4 должен очень эффективно получать и транспортировать его из окружающей среды и он не нужен и может навредить, если уровень цинка восполнен [23]. Известна примерно 41 мутация, влияющие на функцию кишечного транспортера ZIP4 (20 миссенс-мутации, 4 нонсенс-мутации, 5 сплайсинговых мутаций, 11 мутаций сдвига рамки считывания и 1 дупликация) [24, 25].

У здоровых детей всасывание цинка происходит в двенадцатиперстной кишке, но у детей с ЭА, в результате мутации молекулы-переносчика ZIP4, нарушается всасывание цинка в тонком кишечнике [26, 27]. При этом обычно заболевание проявляется и прогрессирует при переводе с естественного вскармливания на искусственное. Это может быть связано с тем, что биодоступность цинка в коровьем молоке ниже, чем в грудном. Также это может быть связано с тем, что белок-переносчик, ответственный за связывание и перенос цинка, экспрессируется в поджелудочной железе, в тонком кишечнике, желудке, толстой кишке, слепой кишке и почках. Поэтому имеется в грудном молоке и отсутствует в коровьем [28, 29]. Таким образом, пока ребенок находится на естественном вскармливании, белок-переносчик попадает в организм ребенка с грудным молоком и уровень цинка в крови не снижается. А при переводее на искусственное вскармливание, из-за снижения активности или полного отсутствия этого белка, происходит быстрое снижение концентрации цинка в крови. Это приводит к нарушению синтеза аминокислот, перенасыщению клеток продуктами обмена жиров и развивается клиническая картина ЭА с его типичными проявлениями [30]. Приобретенная форма ЭА, в свою очередь, является результатом снижения потребления цинка с пищей, чрезмерной потерей или каких-либо мальабсорционных процессов [31]. Её можно наблюдать у пациентов с мальабсорбцией из-за болезни Крона или муковисцидоза, у пациентов с заболеваниями почек или у пациентов с гипоальбунемией, развившейся вследствие хронической печеночной недостаточности. [32].

Клиническая картина характеризуется обильностью и полиморфизмом симптомов.Со стороны кожных покровов, слизистых оболо-

чек и придатков кожи: заболевание начинается с того, что на коже появляются симметричные, эритематозные, везикулопустуллезные или буллезные очаги поражения, имеющие четкие границы, яркого красного или розового цвета, расположенные преимущественно на разгибательных поверхностях суставов конечностей, кистях, стопах, периорифициальной и аногенитальной области. Степень тяжести поражения кожных покровов может варьировать, без должного ухода и своевременно начатой терапии пораженные участки становятся эрозивными, появляются мокнутия, происходит распространение на другие зоны лица (глаза, нос, уши), шею, спину, паховую область, область бедер. Часто наблюдается присоединение бактериальной и грибковой флоры, чему способствует и генетически детерминированное снижение реактивности иммунной системы организма. Присоединение вторичной флоры часто «смазывает» клиническую картину, так как она усугубляет состояние пациентов и сама флора может высеиваться практически из любого биоматериала больного (соскобы кожи и слизистых, конъюнктивы, отделяемом из носа, иногда в кале и крови). В литературе даже встречаются упоминания о случаях молниеносного грибкового сепсиса у больного АЭ [33]. Помимо этого наблюдаются диффузная или тотальная алопеция, выпадение бровей и ресниц, ониходистрофия, онихолизис, паронихии, глосситы, гингивиты, стоматиты, ангулярные хейлиты, баланопозититы у мальчиков и вульвиты у девочек.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея является преобладающим внекожным синдромом, но непостоянным — может наблюдаться периодически или полностью отсутствовать. Появляется практически одновременно с кожным синдромом. Стул при этом обильный, водянистый, пенистый, характерна стеаторея. Диарея при ЭА часто резистентна к любой терапии, сопровождается выраженным болевым синдромом, быстро приводит к истощению и декомпенсации состояния больного.

Со стороны органа зрения: конъюнктивиты, блефариты, фотофобия, снижение остроты зрения. На поверхности роговицы могут появляться точечные поражения, в редких случаях линейные эрозии.

Со стороны нервной системы: совокупность симптомов и синдромов, вкупе с тяжестью состояния ребенка, приводят к истощению нервной системы. Больные отличаются негативизмом, раздражительностью, плаксивостью, частой сменой настроения. Выраженность диарейного синдрома может приводить к анорексии. Часто наблюдается задержка физического, психомоторного и интеллектуального развития [34–40].

Диагноз ставится преимущественно на основании клинических проявлений и основывается на своевременном распознавании классической триады: симметричных акральных, периорифициальных и аногенитальных участков поражения эритематозного или везикулобуллезного характера; аллопеции и диареи. Дополнительные лабораторные исследования лишь дополняют клинический диагноз, помогают с определением степени тяжести и подбором корректной дозировки препаратов цинка, либо используются для пров едения научно-исследовательских работ.

Ключевые этапы постановки диагноза: Лабораторная диагностика: Биоматериал для определения цинка- кровь, моча, волосы. Золотым стандартом диагностики энтеропатического акродерматита является определение уровня цинка в крови, который будет в дефиците (по результатам ожидается значение <6 ммоль/л) [41]. Однако, в некоторых случаях концентрации цинка в сыворотке крови может быть в пределах референсных значений, даже при истощении его запасов в тканях. В таких случаях важным пунктом лабораторной диагностики будет определение концентрации цинк-зависимых ферментов, в частности щелочной фосфатазы, так как она быстро реагирует на его дефицит [42]. Определение концентрации цинка в моче и волосах выполняют реже, но показатель по результатам также низок.

Гистологическое исследование соскобов и биоптатов кожи: Исследование образцов с пораженных участков кожи (окрашенных гематоксилин-эозином) посредством микроскопирования позволяет обнаружить: диффузный паракератоз, псориазоподобный эпидермальный гиперкератоз с крупными, бледными кератиноцитами, уплощенный слой мальпигиевых клеток и отсутствие зернистого слоя. Эпидермис фрагментирован и расположен отдельно от других слоев кожи. Результаты электронной микроскопии, в свою очередь, указывают на аномальную кератинизацию, что позволяет предположить нарушение метаболизма цинка в кератиноцитах из-за дефицита [43, 44].

Для подтверждения диагноза проводится молекулярно-генетического исследования образцов крови пробанда и его семьи. Экзоны, кодирующие последовательности SLC38A4, амплифицируются методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) [45].

Помимо вышеперечисленных методов, само применение препаратов цинка, являясь своего рода терапевтическим тестом, при нормализации состояния больного ретроспективно подтверждает диагноз.

Основным компонентом терапии ЭА является заместительная терапия цинком, обычно препаратами сульфата или оксида цинка. Рекомендовано начинать с назначения элементарного цинка в дозировке 3 мг/кг в сутки.

Эффективность терапии контролируется посредством определения уровня концентрации цинка или цинк-зависимых ферментов в сыворотке крови каждые 3–6 месяцев. В соответствии с полученными результатами дозировка может корректироваться, так как пациентам может требоваться большая или меньшая дозировка для нормализации состояния.

Как правило, клиническое улучшение состояния наблюдается до значительного изменения содержания цинка в сыворотке крови [46].

На пораженные участки кожи наносятся цинк- содержащие мази или пасты, препараты с антибактериальной и антимикотической активностью (по показаниям). Приём антибактериальных и антимикотических препаратов часто приносит лишь временное, незначительное облегчение состояния. Заметное улучшение состояния наступает лишь при приеме препаратов цинка, которые способствуют уменьшению площади поражённой поверхности и положительно влияют на реактивность иммунной системы [47]. Известно, что и сами препараты цинка обладают антимикробным, противогрибковым, антиоксидантным и противовоспалительным свойствами. [48] Особенно большой потенциал против *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Candida albicans* , которые и являются наиболее распространенными представителями присоединившейся флоры. Механизм противомикробной активности может быть разным: это и дестабилизация и повышение проницаемости клеточной мембраны, и влияние цинка на работу ферментативных дыхательных систем, производство активных форм кислорода, прямой цитотоксический эффект с разрушением клеточных стенок и т.д. В случае с грибковой флорой — препараты цинка деполяризуют клеточную мембрану и приводят к нарушению транспортировки веществ через нее, что приводит к угнетению роста грибковых колоний [49].

Важно не прекращать прием препаратов цинка при улучшении течения заболевания.

Из побочных эффектов наблюдаются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как тошнота и рвота. Случайное употребление многократно увеличенных дозировок может привести к развитию полиорганной недостаточности, вплоть до летального исхода [50].

До нормализации состояния, в зависимости от степени тяжести поражения, пациентам рекомендованы постельный режим и щадящее (термически и химически) питание согласно возрастным потребностям [51, 52, 53, 54, 55]. В случаях, когда степень поражения периоральной области и слизистых оболочек рта приобретает наиболее агрессивный характер, либо в случае выраженного диарейного синдрома (и в том, и в другом случае затруднен акт кормления) оправдан временный перевод ребенка на парентеральное питание [56].

При своевременной диагностике заболевания и назначения цинксодержащих препаратов прогноз благоприятный. Восстанавливается активность иммунной системы, нормализуется состояние кожи и желудочно-кишечного тракта. Важно не допускать снижение уровня цинка в крови и тканях ниже возрастных референсных значений, а этого можно добиться только благодаря регулярному приему препаратов и лабораторному контролю показателей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаджимурадов М.Н. Энтеропатический акродерматит. Клиническая дерматология и венерология. 2017; 16(6): 44–9. DOI:10.17116/klinderma201716644–48.
2. Kumar S., Thakur V., Choudhary R., Vinay K. Acrodermatitis Enteropathica. The Journal of Pediatrics. Published online 21.02.2020. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.01.017.
3. Tabanlıoğlu D., Ersoy-Evans S., Karaduman A. Acrodermatitis Enteropathica-Like Eruption in Metabolic Disorders: Acrodermatitis Dysmetabolica Is Proposed as a Better Term. Pediatric Dermatology. 2009; 26(2): 150–4. DOI: 10.1111/j.1525–1470.2008.00803.x.
4. Abu-Duhier F., Pooranachandran V., McDonagh A. J. G., Messenger A.G., Cooper-Knock J., Bakri Y., Tazi-Ahnini R. Whole Genome Sequencing in an Acrodermatitis Enteropathica Family from the Middle East. Dermatology Research and Practice. 2018. Article ID1284568. DOI: 10.1155/2018/1284568.
5. Zhong W., Yang C., Zhu L., Huang Y.-Q., Chen Y.-F. Analysis of the relationship between the mutation site of the SLC39A4 gene and acrodermatitis enteropathica by reporting a rare Chinese twin: a case report and review of the literature. BMC Pediatrics. 2020; 20(1). DOI:10.1186/s12887–020–1942–4.
6. Штыкова О.Н., Легонькова Т.И., Степина Т.Г., Войтенкова О.В., Сафронов В.В., Стефанюк М.И. Цинк-

дефицитные дети: долговременные последствия и перспективы здоровья. В сборнике: Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии. Сборник трудов. 2018: 176–83.

7. Новикова В.П., Волкова И.С., Воронцова Л.В. Влияние нутриентов на когнитивные функции. В сборнике: Знание пропедевтики — основа клинического мышления педиатра сборник трудов, посвященный 80-летию проф. А.Я. Пучковой. СПб.; 2015: 222–33.
8. Новикова В.П., Воронцова Л.В., Бельмер С.В., Хавкин А.И., Новикова В.П., Балакирева Е.Е., Гречаный С.В., Гурова М.М., Комарова О.Н., Комиссарова М.Ю., Кочергина Т.А., Кощавцев А.Г., Николаева Н.О., Седов В.М., Токаревич К.К., Троицкая Л.А., Тюрин А.Г., Хорошинина Л.П., Щербакова М.Ю. Влияние нутриентов на мозг и когнитивные функции. В книге: Пищевое поведение и пищевое программирование у детей. СПб.; 2015: 216–65.
9. Легонькова Т.И., Штыкова О.Н., Степина Т.Г. Особенности структуры и клинических проявлений аллергических заболеваний у детей с дефицитом цинка в подростковом возрасте. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 245–8.
10. Легонькова Т.И., Штыкова О.Н., Войтенкова О.В., Степина Т.Г. Особенности нутритивного статуса у детей в зависимости от уровня сывороточного цинка. Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2018; 1: 141–4.
11. Штыкова О.Н., Легонькова Т.И., Войтенкова О.В., Лобанова А.С., Захарова Д.А., Квашукова В.В. Особенности структуры патологии желудочно-кишечного тракта у детей в зависимости от уровня цинкобеспеченности. Смоленский медицинский альманах. 2017; 3: 63–6.
12. Иванов Д.О., Успенский Ю.П., Гурова М.М., Фоминых Ю.А., Аврелькина Е.В., Александрович Ю.С., Алешина Е.И., Андрушенко Н.В., Барабанова Л.В., Бельмер С.В., Бехтерева М.К., Богданова Н.М., Бойцова Е.А., Бржеский В.В., Васильева О.Е., Вильниц А.А., Власюк В.В., Воронин Д.В., Воронцова Л.В., Гармашов Ю.А., Гасилина Т.В., Горелова И.В., Горланов И.А. и др. Питание, микробиота и здоровье: психо-интеллектуальные и метаболические аспекты. В книге: Руководство по перинатологии. В двух томах. СПб.; 2019: 834–57.
13. Гурова М.М., Новикова В.П. Состояние микроэлементного гомеостаза у детей с патологией верхних отделов пищеварительного тракта. Вопросы практической педиатрии. 2017; 12(1): 7–12.
14. Гурова М.М., Новикова В.П. Состояние микроэлементного статуса у детей с хроническим гастродуоденитом в различные фазы течения заболевания. Практическая медицина. 2014; 1(77): 68–73.
15. Новикова В.П., Косенкова Т.В., Турганова Е.А., Листопадова А.П. Микроэлементный статус подростков, страдающих бронхиальной астмой. Вопросы детской диетологии. 2017; 15(1): 35–9.
16. Ogawa Y., Kinoshita M., Shimada S., Kawamura T. Zink and skin disorders. Nutrients. 2018; 10(2): 199. DOI:10.1016/j.abb.2016.06.003.
17. Fukada T., Yamasaki S., Nishida K., Murakami M., Hirano T. Zinc homeostasis and signaling in health and diseases: Zinc signaling. Journal of Biological Inorganic Chemistry. 2011; 16(7): 1123–34. DOI:10.1007/s00775–011–0797–4.
18. Klug A. The discovery of zinc fingers and their applications in gene regulation and genome manipulation. Annual Review of Biochemistry. 2010; 79: 213–31. DOI: 10.1146/annurev-biochem-010909–095056.
19. Glutsch V., Hamm H., Goebeler M. Zinc and skin: an update. Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2019; 17(6): 589–96. DOI: 10.1111/ddg.13811.
20. Willoughby J.L., Bowen C.N. Zinc deficiency and toxicity in pediatric practice. Current Opinion in Pediatrics. 2014; 26(5): 579–584. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000132.
21. Ogawa Y., Kawamura T., Shimada S. Zinc and skin biology. Archives of Biochemistry and Biophysics. 2016; 611: 113–119. DOI: 10.1016/j.abb.2016.06.003.
22. Schmitt S., Küry S., Giraud M., Dréno B., Kharfi M., Bézieau S. An update on mutations of the SLC39A4 gene in acrodermatitis enteropathica. Human Mutation. 2009; 30: 926–33. DOI: 10.1002/humu.20988.
23. Kambe T., Andrews G.K. Novel Proteolytic Processing of the Ectodomain of the Zinc Transporter ZIP4 (SLC39A4) during Zinc Deficiency Is Inhibited by Acrodermatitis Enteropathica Mutations. Molecular and Cellular Biology. 2008; 29(1): 129–39. DOI:10.1128/MCB.00963–08.
24. Patra S., Senthilnathan G., Bhari N. Acrodermatitis enteropathica like skin eruption with neonatal seizures in a child with biotinidase deficiency. Clinical and Experimental Dermatology. 2020; 45(2): 266–7. DOI: 10.1111/ced.14053.
25. Kasana.S, Din J., Maret W. Genetic causes and gene-nutrient interactions in mammalian zinc deficiencies: acrodermatitis enteropathica and transient neonatal zinc deficiency as examples. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. 2015; 29: 47–62. DOI:10.1016/j.jtemb.2014.10.003.
26. Kiechl-Kohlendorfer U., Fink F.-M., Steichen-Gersdorf E. Transient Symptomatic Zinc Deficiency in a Breastfed Preterm Infant. Pediatric Dermatology. 2007; 24(5): 536–40. DOI: 10.1111/j.1525–1470.2007.00512.x.
27. Kambe T., Fukue K., Ishida R., Miyazaki S. Overview of Inherited Zinc Deficiency in Infants and Children. Journal of Nutritional Science and Vitaminology. 2015; 61: 44–6. DOI: 10.3177/jnsv.61.S44.
28. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С. Атлас редких болезней. М.: Педиатръ; 2016.

29. Antala S., Dempski R.E. The Human ZIP4 Transporter Has Two Distinct Binding Affinities and Mediates Transport of Multiple Transition Metals. Biochemistry. 2012; 51(5): 963–73. DOI: 10.1021/bi201553p.
30. Короткий Н.Г., Агафонова Е.В., Гамаюнов Б.Н., Агафонова Ю.В. Акродерматит энтеропатический. Вопросы практической педиатрии. 2012; 7(1): 66–70.
31. Baruch D., Naga L., Driscoll M., Kao G. Acrodermatitis enteropathica from zinc-deficient total parenteral nutrition. Cutis. 2018; 101(6): 450–3.
32. Wiznia L. E., Bhansali S., Brinster N., Al-Qaqaa Y. M., Orlow S.J., Oza V. Acquired acrodermatitis enteropathica due to zinc-depleted parenteral nutrition. Pediatric Dermatology. 2019; 36(4): 941–2. DOI: 10.1111/pde.13865.
33. Jat K. R., Marwaha R.K., Panigrahi I., Kaur S. Fulminant candida infection in an infant with acrodermatitis enteropathica. The Indian Journal of Pediatrics. 2009; 76(9): 941–2. DOI: 10.1007/s12098–009–0145–7.
34. Nistor N., Ciontu L., Frasinariu O.-E., Lupu V.V., Ignat A., Streanga V. Acrodermatitis Enteropathica: A Case Report. Medicine (Baltimore). 2016; 95(20). DOI: 10.1097/MD.0000000000003553.
35. Мухина Ю.Г., Боткина А.С. Дефицит микронутриентов в питании ребенка и состояние кожного покрова. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011; 56(4): 110–7.
36. Самцов В.И., Малыгина В.Г. Энтеропатический акродерматит взрослых. Вестник дерматологии и венерологии. 1984; 9: 39.
37. Чистякова И.А., Теплюк Н.П. Энтеропатический акродерматит. Вестник дерматологии и венерологии. 1987; 1: 40.
38. Ashkenazi-Hoffnung L., Bilavsky E., Amir J. Acrodermatitis enteropathica in a 9 month old infant. Israel Medical Association Journal. 2011; 13(4): 258.
39. on Felbert V., Hunziker T. Acrodermatitis enteropathica-like skin lesions due to Crohn's disease-associated zinc deficiency. Hautarzt. 2010; 61(11): 927–9. DOI: 10.1007/s00105–010–2060–2
40. Tatlican S., Yamangokturk B., Eren C. A diagnostic challenge: a case of acrodermatitis enteropathica without hypozincemia and with maternal milk of low zinc level. Pediatric Dermatology. 2010; 27(5): 534–5. DOI: 10.1111/j.1525–1470.2010.01268.x.
41. Lentze M. Congenital disease of the gastrointestinal tract. Georgian medical News. 2019; 5(230): 46–53.
42. Ciampo I. R. L. D., Sawamura R., Ciampo L.A. D., Fernandes, M. I.M. Acrodermatite enteropática: manifestações clínicas e diagnóstico pediátrico. Revista Paulista de Pediatria. (english edition). 2018; 36(2): 238–41. DOI: 10.1590/1984–0462/;2018;36;2;00010.
43. Sehgal V.N., Jain S. Acrodermatitis enteropathica. Clinics in Dermatology. 2000; 18(6): 745–8. DOI: 10.1016/s0738–081x(00)00150–4
44. Sehgal V.N., Bhattacharya S.N, Sharma S., Singh N. Acrodermatitis Enteropathica Presenting with Recurrent Diarrhea and Vomiting in an Infant Reluctant to Breastfeed, and a Peculiar Erythemato-Eczematous Eruption around the Oral and Anogenital Regions. SKINmed Dermatology for the Clinician. 2018; 16(3): 205–7.
45. Park C.-H., Lee M.J., Kim H.-J., Lee G., Park J., Cinn Y. Congenital Zinc Deficiency from Mutations of theSLC39A4Gene as the Genetic Background of Acrodermatitis Enteropathica. Journal of Korean Medical Science. 2010; 25(12): 1818–20. DOI: 10.3346/jkms.2010.25.12.1818.
46. Maverakis E., Fung M.A., Lynch P.J., Draznin M., Michael D.J., Ruben B., Fazel, N. Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism. Journal of the American Academy of Dermatology. 2007; 56(1): 116–24.
47. Корнишева В.Г., Пронина Е.В., Монахова А.П. Колонизация кожи дрожжевыми грибами при энтеропатическом акродерматите. Проблемы медицинской микологии. 2017; 19(1): 12–7.
48. Abendrot M., Chęcińska L., Kusz J., Lisowska K., Zawadzka K., Felczak A., Kalinowska-Lis U. Zinc(II) Complexes with Amino Acids for Potential Use in Dermatology: Synthesis, Crystal Structures, and Antibacterial Activity. Molecules. 2020; 25(4): 951. DOI: 10.3390/molecules25040951.
49. Abendrot M., Kalinowska-Lis U. Zinc-containing compounds for personal care applications. International Journal of Cosmetic Science. 2018; 40(4): 319–7. DOI: 10.1111/ics.12463.
50. Brocks A., Reid H., Glazer G. Acute intravenous zinc poisoning. British Medical Journal. 1977; 1 (6073): 1390–1. DOI: 10.1136/bmj.1.6073.1390.
51. Хмелевская И.Г., Гурова М.М. Питание здорового и больного ребенка. Курский государственный медицинский университет. Курск; 2013.
52. Кильдиярова Р.Р. Питание здорового и больного ребенка. 2-е издание исправл. и дополн. Учебное пособие. М.: МЕДпресс-Информ; 2015.
53. Кильдиярова Р.Р. Диетологическая профилактика заболеваний и функциональных расстройств пищеварения у детей дома ребенка г. Ижевска. Вопросы практической педиатрии. 2015; 5: 29–35.
54. Кильдиярова Р.Р. Питание здорового ребенка. 2-е изд. перераб. и дополн. Учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
55. Никитина И.Л., Новикова В.П., Алешина Е.И., Грицинская В.Л., Комиссарова М.Ю., Воронцова Л.В., Завьялова А.Н. Питание подростков. Учебное пособие для врачей. СПб.; 2017.
56. Martínez-Bustamante M. E., Peña-Vélez R., Almanza-Miranda E., Aceves-Barrios C. A., Vargas-Pastrana T., Morayta-Ramírez Corona A.R.R. Acrodermatitis enteropática. Boletín Médico Del Hospital Infantil de México. (english edition). 2107; 74(4): 295–300. DOI: 10.1016/j.bmhime.2018.01.001

REFERENCES

1. Gadzhimuradov M.N. Enteropaticheskij akrodermatit. [Acrodermatitis Enteropathica]. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2017; 16(6): 44–9. DOI: 10.17116/klinderma201716644–48. (in Russian).
2. Kumar S., Thakur V., Choudhary R., Vinay K. Acrodermatitis Enteropathica. The Journal of Pediatrics. Published online 21.02.2020. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.01.017.
3. Tabanlıoğlu D., Ersoy-Evans S., Karaduman A. Acrodermatitis Enteropathica-Like Eruption in Metabolic Disorders: Acrodermatitis Dysmetabolica Is Proposed as a Better Term. Pediatric Dermatology. 2009; 26(2): 150–4. DOI: 10.1111/j.1525–1470.2008.00803.x.
4. Abu-Duhier F., Pooranachandran V., McDonagh A. J. G., Messenger A.G., Cooper-Knock J., Bakri Y., Tazi-Ahnini R. Whole Genome Sequencing in an Acrodermatitis Enteropathica Family from the Middle East. Dermatology Research and Practice. 2018. Article ID1284568. DOI: 10.1155/2018/1284568.
5. Zhong W., Yang C., Zhu L., Huang Y.-Q., Chen Y.-F. Analysis of the relationship between the mutation site of the SLC39A4 gene and acrodermatitis enteropathica by reporting a rare Chinese twin: a case report and review of the literature. BMC Pediatrics. 2020; 20(1). DOI:10.1186/s12887–020–1942–4.
6. Shtykova O.N., Legon'kova T.I., Stepina T.G., Voytenkova O.V., Safronov V.V., Stefanyuk M.I. Tsinkdefitsitnyye deti: dolgovremennyye posledstviya i perspektivy zdorov'ya. [Zinc-deficient children: long-term effects and health prospects]. V sbornike: Pishchevaya neperenosimost' u detey. Sovremennyye aspekty diagnostiki, lecheniya, profilaktiki i diyetoterapii. Sbornik trudov. 2018: 176–83. (in Russian).
7. Novikova V.P., Volkova I.S., Vorontsova L.V. Vliyaniye nutriyentov na kognitivnyye funktsii. [The effect of nutrients on cognitive function]. V sbornike: Znaniye propedevtiki — osnova klinicheskogo myshleniya pediatra sbornik trudov, posvyashchennyy 80-letiyu prof. A.YA. Puchkovoy. SPb.; 2015: 222–33. (in Russian).
8. Novikova V.P., Vorontsova L.V., Bel'mer S.V., Khavkin A.I., Novikova V.P., Balakireva Ye. Ye., Grechanyy S.V., Gurova M.M., Komarova O.N., Komissarova M.YU., Kochergina T.A., Koshchavtsev A.G., Nikolayeva N.O., Sedov V.M., Tokarevich K.K., Troitskaya L.A., Tyurin A.G., Khoroshinina L.P., Shcherbakova M. Yu. Vliyaniye nutriyentov na mozg i kognitivnyye funktsii. [The effect of nutrients on the brain and cognitive function]. V knige: Pishchevoye povedeniye i pishchevoye programmirovaniye u detey. SPb.; 2015: 216–65. (in Russian).
9. Legon'kova T.I., Shtykova O.N., Stepina T.G. Osobennosti struktury i klinicheskikh proyavleniy allergicheskikh zabolevaniy u detey s defitsitom tsinka v podrostkovom vozraste. [Features of the structure and clinical manifestations of allergic diseases in children with zinc deficiency in adolescence]. Meditsina: teoriya i praktika. 2019; 4(1): 245–8. (in Russian).
10. Legon'kova T.I., Shtykova O.N., Voytenkova O.V., Stepina T.G. Osobennosti nutritivnogo statusa u detey v zavisimosti ot urovnya syvorotochnogo tsinka. [Features of nutritional status in children, depending on the level of serum zinc]. Pediatriya. Prilozheniye k zhurnalu Consilium Medicum. 2018; 1: 141–4. (in Russian).
11. Shtykova O.N., Legon'kova T.I., Voytenkova O.V., Lobanova A.S., Zakharova D.A., Kvashukova V.V. Osobennosti struktury patologii zheludochno-kishechnogo trakta u detey v zavisimosti ot urovnya tsinkobespechennosti. [Features of the structure of the pathology of the gastrointestinal tract in children, depending on the level of zinc supply]. Smolenskiy meditsinskiy al'manakh. 2017; 3: 63–6. (in Russian).
12. Ivanov D.O., Uspenskiy Yu.P., Gurova M.M., Fominykh Yu.A., Avrel'kina Ye.V., Aleksandrovich Yu.S., Aleshina Ye.I., Andrushenko N.V., Barabanova L.V., Bel'mer S.V., Bekhtereva M.K., Bogdanova N.M., Boytsova Ye.A., Brzheskiy V.V., Vasil'yeva O. Ye., Vil'nits A.A., Vlasyuk V.V., Voronin D.V., Vorontsova L.V., Garmashov Yu.A., Gasilina T.V., Gorelova I.V., Gorlanov I.A. i dr. Pitaniye, mikrobiota i zdorov'ye: psikhointellektual'nyye i metabolicheskiye aspekty. [Nutrition, microbiota and health: psycho-intellectual and metabolic aspects]. V knige: Rukovodstvo po perinatologii. V dvukh tomakh. SPb.; 2019: 834–57. (in Russian).
13. Gurova M.M., Novikova V.P. Sostoyaniye mikroelementnogo gomeostaza u detey s patologiyey verkhnikh otdelov pishchevaritel'nogo trakta. [State of microelement homeostasis in children with pathology of the upper digestive tract]. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2017; 12(1): 7–12. (in Russian).
14. Gurova M.M., Novikova V.P. Sostoyaniye mikroelementnogo statusa u detey s khronicheskim gastroduodenitom v razlichnyye fazy techeniya zabolevaniya. [The state of microelement status in children with chronic gastroduodenitis in various phases of the disease]. Prakticheskaya meditsina. 2014; 1(77): 68–73. (in Russian).
15. Novikova V.P., Kosenkova T.V., Turganova Ye.A., Listopadova A.P. Mikroelementnyy status podrostkov, stradayushchikh bronkhial'noy astmoy. [Microelement status of adolescents suffering from bronchial asthma]. Voprosy detskoy diyetologii. 2017; 15(1): 35–9. (in Russian).
16. Ogawa Y., Kinoshita M., Shimada S., Kawamura T. Zink and skin disorders. Nutrients. 2018; 10(2): 199. DOI:10.1016/j.abb.2016.06.003.
17. Fukada T., Yamasaki S., Nishida K., Murakami M., Hirano T. Zinc homeostasis and signaling in health and diseases: Zinc signaling. Journal of Biological Inorganic Chemistry. 2011; 16(7): 1123–34. DOI:10.1007/s00775–011–0797–4.
18. Klug A. The discovery of zinc fingers and their applications in gene regulation and genome manipulation. An-

nual Review of Biochemistry. 2010; 79: 213–31. DOI: 10.1146/annurev-biochem-010909–095056.
19. Glutsch V., Hamm H., Goebeler M. Zinc and skin: an update. Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2019; 17(6): 589–96. DOI: 10.1111/ddg.13811.
20. Willoughby J. L., Bowen C.N. Zinc deficiency and toxicity in pediatric practice. Current Opinion in Pediatrics. 2014; 26(5): 579–584. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000132.
21. Ogawa Y., Kawamura T., Shimada S. Zinc and skin biology. Archives of Biochemistry and Biophysics. 2016; 611: 113–119. DOI: 10.1016/j.abb.2016.06.003.
22. Schmitt S., Küry S., Giraud M., Dréno B., Kharfi M., Bézieau S. An update on mutations of the SLC39A4 gene in acrodermatitis enteropathica. Human Mutation. 2009; 30: 926–33. DOI: 10.1002/humu.20988.
23. Kambe T., Andrews G.K. Novel Proteolytic Processing of the Ectodomain of the Zinc Transporter ZIP4 (SLC39A4) during Zinc Deficiency Is Inhibited by Acrodermatitis Enteropathica Mutations. Molecular and Cellular Biology. 2008; 29(1): 129–39. DOI:10.1128/MCB.00963–08.
24. Patra S., Senthilnathan G., Bhari N. Acrodermatitis enteropathica like skin eruption with neonatal seizures in a child with biotinidase deficiency. Clinical and Experimental Dermatology. 2020; 45(2): 266–7. DOI: 10.1111/ced.14053.
25. Kasana.S, Din J., Maret W. Genetic causes and gene-nutrient interactions in mammalian zinc deficiencies: acrodermatitis enteropathica and transient neonatal zinc deficiency as examples. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. 2015; 29: 47–62. DOI:10.1016/j.jtemb.2014.10.003.
26. Kiechl-Kohlendorfer U., Fink F.-M., Steichen-Gersdorf E. Transient Symptomatic Zinc Deficiency in a Breast-fed Preterm Infant. Pediatric Dermatology. 2007; 24(5): 536–40. DOI: 10.1111/j.1525–1470.2007.00512.x.
27. Kambe T., Fukue K., Ishida R., Miyazaki S. Overview of Inherited Zinc Deficiency in Infants and Children. Journal of Nutritional Science and Vitaminology. 2015; 61: 44–6. DOI: 10.3177/jnsv.61.S44.
28. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S. Atlas redkikh bolezney. [Atlas of rare diseases]. M.: Pediatr»; 2016. (in Russian).
29. Antala S., Dempski R.E. The Human ZIP4 Transporter Has Two Distinct Binding Affinities and Mediates Transport of Multiple Transition Metals. Biochemistry. 2012; 51(5): 963–73. DOI: 10.1021/bi201553p.
30. Korotkiy N.G., Agafonova Ye.V., Gamayunov B.N., Agafonova YU.V. Akrodermatit enteropaticheskiy. [Acrodermatitis enteropathic]. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2012; 7(1): 66–70. (in Russian).
31. Baruch D., Naga L., Driscoll M., Kao G. Acrodermatitis enteropathica from zinc-deficient total parenteral nutrition. Cutis. 2018; 101(6): 450–3.
32. Wiznia L. E., Bhansali S., Brinster N., Al-Qaqaa Y. M., Orlow S.J., Oza V. Acquired acrodermatitis enteropathica due to zinc-depleted parenteral nutrition. Pediatric Dermatology. 2019; 36(4): 941–2. DOI: 10.1111/pde.13865.
33. Jat K. R., Marwaha R.K., Panigrahi I., Kaur S. Fulminant candida infection in an infant with acrodermatitis enteropathica. The Indian Journal of Pediatrics. 2009; 76(9): 941–2. DOI: 10.1007/s12098–009–0145–7.
34. Nistor N., Ciontu L., Frasinariu O.-E., Lupu V.V., Ignat A., Streanga V. Acrodermatitis Enteropathica: A Case Report. Medicine (Baltimore). 2016; 95(20). DOI: 10.1097/MD.0000000000003553.
35. Mukhina YU.G., Botkina A.S. Defitsit mikronutriyentov v pitanii rebenka i sostoyaniye kozhnogo pokrova. [Micronutrient deficiency in the baby's diet and skin condition]. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2011; 56(4): 110–7. (in Russian).
36. Samtsov V.I., Malygina V.G. Enteropaticheskiy akrodermatit vzroslykh. [Enteropathic acrodermatitis in adults]. Vestnik dermatologii i venerologii. 1984; 9: 39. (in Russian).
37. Chistyakova I.A., Teplyuk N.P. Enteropaticheskiy akrodermatit. [Enteropathic acrodermatitis]. Vestnik dermatologii i venerologii. 1987; 1: 40. (in Russian).
38. Ashkenazi-Hoffnung L., Bilavsky E., Amir J. Acrodermatitis enteropathica in a 9 month old infant. Israel Medical Association Journal. 2011; 13(4): 258.
39. on Felbert V., Hunziker T. Acrodermatitis enteropathica-like skin lesions due to Crohn's disease-associated zinc deficiency. Hautarzt. 2010; 61(11): 927–9. DOI: 10.1007/s00105–010–2060–2
40. Tatlican S., Yamangokturk B., Eren C. A diagnostic challenge: a case of acrodermatitis enteropathica without hypozincemia and with maternal milk of low zinc level. Pediatric Dermatology. 2010; 27(5): 534–5. DOI: 10.1111/j.1525–1470.2010.01268.x.
41. Lentze M. Congenital disease of the gastrointestinal tract. Georgian medical News. 2019; 5(230): 46–53.
42. Ciampo I. R. L. D., Sawamura R., Ciampo L.A. D., Fernandes, M. I.M. Acrodermatite enteropática: manifestações clínicas e diagnóstico pediátrico. Revista Paulista de Pediatria. (english edition). 2018; 36(2): 238–41. DOI: 10.1590/1984–0462/;2018;36;2;00010.
43. Sehgal V.N., Jain S. Acrodermatitis enteropathica. Clinics in Dermatology. 2000; 18(6): 745–8. DOI: 10.1016/s0738–081x(00)00150–4
44. Sehgal V.N., Bhattacharya S.N, Sharma S., Singh N. Acrodermatitis Enteropathica Presenting with Recurrent Diarrhea and Vomiting in an Infant Reluctant to Breastfeed, and a Peculiar Erythemato-Eczematous Eruption around the Oral and Anogenital Regions. SKINmed Dermatology for the Clinician. 2018; 16(3): 205–7.
45. Park C.-H., Lee M.J., Kim H.-J., Lee G., Park J., Cinn Y. Congenital Zinc Deficiency from Mutations

of theSLC39A4Gene as the Genetic Background of Acrodermatitis Enteropathica. Journal of Korean Medical Science. 2010; 25(12): 1818–20. DOI: 10.3346/jkms.2010.25.12.1818.

46. Maverakis E., Fung M.A., Lynch P.J., Draznin M., Michael D.J., Ruben B., Fazel, N. Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism. Journal of the American Academy of Dermatology. 2007; 56(1): 116–24.
47. Kornisheva V.G., Pronina Ye.V., Monakhova A.P. Kolonizatsiya kozhi drozhzhevymi gribami pri enteropaticheskom akrodermatite. [Colonization of the skin with yeast in case of enteropathic acrodermatitis]. Problemy meditsinskoy mikologii. 2017; 19(1): 12–7. (in Russian).
48. Abendrot M., Chęcińska L., Kusz J., Lisowska K., Zawadzka K., Felczak A., Kalinowska-Lis U. Zinc(II) Complexes with Amino Acids for Potential Use in Dermatology: Synthesis, Crystal Structures, and Antibacterial Activity. Molecules. 2020; 25(4): 951. DOI: 10.3390/molecules25040951.
49. Abendrot M., Kalinowska-Lis U. Zinc-containing compounds for personal care applications. International Journal of Cosmetic Science. 2018; 40(4): 319–7. DOI: 10.1111/ics.12463.
50. Brocks A., Reid H., Glazer G. Acute intravenous zinc poisoning. British Medical Journal. 1977; 1 (6073): 1390–1. DOI: 10.1136/bmj.1.6073.1390.
51. Khmelevskaya I.G., Gurova M.M. Pitaniye zdorovogo i bol'nogo rebenka. [Nutrition of a healthy and sick child]. Kurskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet. Kursk; 2013. (in Russian).
52. Kil'diyarova R.R. Pitaniye zdorovogo i bol'nogo rebenka. [Nutrition of a healthy and sick child]. 2-ye izdaniye ispravl. i dopoln. Uchebnoye posobiye. M.: MEDpress-Inform; 2015. (in Russian).
53. Kil'diyarova R.R. Diyetologicheskaya profilaktika zabolevaniy i funktsional'nykh rasstroystv pishchevareniya u detey doma rebenka g. Izhevska. [Dietological prophylaxis of diseases and functional digestive disorders in children of an orphanage in Izhevsk]. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2015; 5: 29–35. (in Russian).
54. Kil'diyarova R.R. Pitaniye zdorovogo rebenka. [Nutrition of a healthy child]. 2-ye izd. pererab. i dopoln. Uchebnoye posobiye. M.: GEOTAR-Media; 2015. (in Russian).
55. Nikitina I.L., Novikova V.P., Aleshina Ye.I., Gritsinskaya V.L., Komissarova M.YU., Vorontsova L.V., Zav'yalova A.N. Pitaniye podrostkov. [Nutrition for adolescents]. Uchebnoye posobiye dlya vrachey. SPb.; 2017. (in Russian).
56. Martínez-Bustamante M. E., Peña-Vélez R., Almanza-Miranda E., Aceves-Barrios C. A., Vargas-Pastrana T., Morayta-Ramírez Corona A.R.R. Acrodermatitis enteropática. Boletín Médico Del Hospital Infantil de México. (english edition). 2107; 74(4): 295–300. DOI: 10.1016/j.bmhime.2018.01.001