На правах рукописи

ГАЛИМОВА АЛЬБИНА АЛЬБЕРТОВНА

ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ БУЛЛЕЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ

3.1.21. Педиатрия
3.1.23. Дерматовенерология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва
2025

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

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, доцент **Макарова Светлана Геннадиевна**

Доктор медицинских наук, профессор **Мурашкин Николай Николаевич**

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделом аллергологии и клинической иммунологии «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Пампура Александр Николаевич

Доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Академии постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»

Матушевская Елена Владиславовна

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

Защита диссертации состоится «____» «_____» 2025 года, в «_____» часов на заседании диссертационного совета 21.1.026.01 при ФГАУ "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Минздрава России по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1.

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

Автореферат разослан «_____»_____ 2025 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор РАН **Винярская Ирина Валериевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) относится к тяжелым орфанным заболеваниям, характеризующимся хрупкостью не только кожи, но слизистых оболочек, образованием пузырей и эрозий в ответ на минимальное механическое воздействие (Has C. et al., 2020; Marcelo H. et al., 1999).

Распространенность ВБЭ по разным источникам составляет от 9,6 до 11,07 на 1 000 000 человек (Fine JD. et al., 2014; Gupta RS. et al., 2018). В РФ по данным регистра благотворительного фонда «Дети-бабочки. БЭЛА» и по отдельным статистическим исследованиям распространенность ВБЭ составляет 3,64 - 3,77 на 1 000 000 человек (Коталевская ЮЮ. и соавт., 2023; Кубанов АА. и соавт., 2015).

Заболевание имеет гетерогенный характер, обусловленный вариациями в генах, кодирующих белки дермо-эпидермального соединения, что определяет клинические формы заболевания, включая простой (ПБЭ), пограничный, дистрофический (ДБЭ) и синдром Киндлер (Мурашкин НН. и соавт., 2019; Has C. et al., 2020). Пограничный ВБЭ и синдром Киндлер встречаются довольно редко.

Для ВБЭ характерна ранняя манифестация, с последующим непрерывным течением и с частыми обострениями. Клинические проявления ВБЭ могут быть разнообразными: от локализованных пузырей на кистях и стопах до генерализованных пузырей на коже и слизистых оболочках и поражений внутренних органов. Тяжелое течение заболевания характеризуется высоким риском инвалидизации и сокращением продолжительности жизни больных (Fine JD. et al., 2014). Течение ВБЭ также может осложняться наличием различной коморбидной патологией. Ведение пациентов с ВБЭ требует междисциплинарного подхода и направлено на сохранение чувствительности тканей, уход за ранами, активную нутритивную поддержку и ранние консервативные или хирургические вмешательства с целью коррекции внекожных осложнений, когда это возможно (Мурашкин НН. соавт., 2019; Fine JD. et al., 2009).

Обширное поражение кожного покрова и слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта у большинства больных с ВБЭ приводит к значительному снижению барьерных функций, создавая условия для чрезмерного поступления антигенов во внутреннюю среду организма, в том числе аллергенов (Мурашкин НН. соавт., 2019). Это создает высокий риск развития транскутанной сенсибилизации и аллергии в дальнейшем. Нарушения эпидермального барьера у больных с ВБЭ носят хронический характер вследствие постоянного механического воздействия, что приводит к персистированию воспаления, в том числе воспаления 2 типа.

Степень разработанности темы

Несмотря на выраженное повреждение барьеров при ВБЭ, тема пищевой сенсибилизации и пищевой аллергии (ПА) у данных пациентов практически не изучена. Известно, что специфические генодерматозы, в том числе ВБЭ, представляют собой заболевания с превалированием Т-хелперов 2 типа и активацией воспалительного иммунного ответа 2-го типа (Darbord D. et al., 2022). Также есть данные о наличии эозинофилов в биоптатах кожи у больных ВБЭ, что также может являться маркером Т2-ответа (Clawson RC. et al., 2021). Существуют публикации, которые свидетельствуют об участии тканевых эозинофилов в развитии хронического воспаления (Vivehanantha S. et al., 2013). Также в отдельных работах описываются

повышенные уровни общего IgE (tIgE) у пациентов с ВБЭ (Chen F. et al., 2022). Описан случай повышенного уровня IgE в сыворотке и выраженной тканевой эозинофилии у ребенка с ДБЭ без клинических признаков атопического дерматита (Marcelo H. et al., 1999). Это объясняет появление первых работ об успешном использовании генноинженерной биологической терапии омализумабом у взрослых пациентов с ВБЭ и высоким уровнем IgE (Chen F. et al., 2022; Taha SA. et al., 2020) и дупилумабом у больных ДБЭ (Caroppo F. et al., 2022; Clawson RC. et al.,2021).

В то же время нет данных, описывающих особенности ПА у детей с ВБЭ и отсутствуют алгоритмы и протоколы по диагностике и лечению ПА у пациентов с ВБЭ. Анализ коморбидного фона, включая ПА, является актуальной задачей, учитывая нередко возникающие трудности при подборе оптимальной терапии и формировании адекватного рациона питания для этой категории больных.

Цель исследования

На основании изучения особенностей пищевой сенсибилизации и пищевой аллергии у детей с врожденным буллезным эпидермолизом оптимизировать тактику ведения пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом и коморбидной пищевой аллергией.

Задачи исследования

1. Верифицировать простую форму врожденного буллезного эпидермолиза на основании результатов молекулярно-генетического исследования, сопоставить ее с фенотипом заболевания и дать характеристику сенсибилизации к пищевым белкам у детей с этой формой заболевания.
2. На основании молекулярно-генетического исследования верифицировать дистрофическую форму врожденного буллезного эпидермолиза и изучить особенности сенсибилизации к пищевым белкам у этой группы пациентов в сравнении с детьми с простой формой заболевания и детьми контрольной группы
3. Провести сравнительную оценку частоты и особенностей клинических проявлений пищевой аллергии у детей с простой и дистрофической формами врожденного буллезного эпидермолиза.
4. Оценить влияние коморбидной пищевой аллергии на тяжесть течения заболевания, выраженность зуда, нутритивный статус пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом.
5. Разработать персонализированную тактику диетотерапии и определить ее эффективность в комплексном лечении детей с врожденным буллезным эпидермолизом и пищевой аллергией.

Научная новизна

Впервые в мировой практике на репрезентативной группе детей с редким заболеванием – врожденным буллезным эпидермолизом проведено комплексное исследование особенностей пищевой сенсибилизации и пищевой аллергии, дана подробная характеристика спектра сенсибилизации к пищевым аллергенам у детей в зависимости от возраста и формы заболевания.

Впервые описана взаимосвязь активности клинических проявлений врожденного буллезного эпидермолиза и концентрации общего IgE, что особенно четко прослеживается у детей с дистрофической формой заболевания.

Впервые на репрезентативной группе пациентов получены данные о частоте пищевой аллергии и пищевой сенсибилизации у детей с простой и дистрофической формами заболевания.

Впервые проведена оценка влияния пищевой аллергии на тяжесть течения основного заболевания, выраженность зуда и нутритивный статус пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом.

Впервые научно обоснован алгоритм диагностики и диетотерапии пищевой аллергии у детей с врожденным буллезным эпидермолизом.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты исследования позволили оценить частоту сенсибилизации к различным пищевым аллергенам у детей с дистрофическим и простым буллезным эпидермолизом, определить характерный спектр сенсибилизации к пищевым белкам и его возрастные особенности. Установлена взаимосвязь между уровнем общего IgE и активностью течения врожденного буллезного эпидермолиза, что вносит значительный вклад в понимание иммунных нарушений при ВБЭ. Полученные данные расширяют существующие знания о роли Т2 воспаления в патогенезе врожденного буллезного эпидермолиза и могут служить основой для дальнейших исследований в данной области. Также на основании результатов исследования впервые установлена частота пищевой аллергии у детей с разными формами врожденного буллезного эпидермолиза. Дана характеристика клинических проявлений пищевой аллергии, а также проведена оценка влияния пищевой аллергии на клиническую картину заболевания.

Полученные в ходе исследования результаты позволили разработать персонифицированные алгоритмы, направленные на выявление пищевой аллергии у детей с ВБЭ, а также позволили оптимизировать существующие подходы ведения пациентов с пищевой аллергией с учетом особенностей пациентов с ВБЭ. Персонализированные рекомендации по составлению элиминационной диеты для детей с врожденным буллезным эпидермолизом и пищевой аллергией, оптимизируют ведение пациентов, способствуют снижению активности заболевания и повышению качества жизни. Данные рекомендации могут быть включены в комплексные программы лечения детей с ВБЭ, что обеспечит более эффективное управление заболеванием и улучшение исходов.

Исследование доказывает необходимость мультидисциплинарного подхода и тесного взаимодействия между дерматологами и врачами других специальностей, в том числе аллергологами и диетологами для оказания комплексной медицинской помощи больным врожденным буллезным эпидермолизом.

Методология и методы исследования

Проведен анализ научных данных отечественной и зарубежной литературы, касающихся проблем иммунопатогенеза у больных с врожденным буллезным эпидермолизом. Работа выполнена в дизайне когортного проспективного исследования с отслеживанием исходов и соблюдением принципов доказательной медицины, использованием современных клинических, лабораторных, инструментальных и статистических методов.

Всего в исследование было включено 173 ребенка, из них 119 детей с дистрофической формой и 54 ребенка с простой формой врожденного буллезного эпидермолиза. Клиническое обследование включало подробный сбор анамнеза, включая данные о наличии аллергических

заболеваний, особенностях питания и клинических проявлений заболевания с оценкой тяжести ВБЭ с помощью индекса EBDASI, согласно существующим рекомендациям.

В исследовательской работе проведен анализ пищевой сенсибилизации и пищевой аллергии с применением актуальных доказательных современных методов аллергодиагностики у детей. Эффективность элиминационной диеты устанавливалась с помощью оценки улучшения показателей активности заболевания по шкале EBDASI и шкале THINC. Анализ собранных данных проводился с использованием современных методов, включающих описательную статистику, оценку статистической значимости ($p < 0.05$) и корреляционный метод.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты работы внедрены в клиническую практику отделения дерматологии и аллергологии НИИ детской дерматологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» министерства здравоохранения краснодарского края, ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кожно-венерологический диспансер», ГБУ Ростовской области «Областная детская клиническая больница», педиатрического отделения. Результаты работы также внедрены в учебный процесс на кафедре дерматовенерологии и косметологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации и кафедре педиатрии и детской ревматологии 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).

Степень личного участия в работе

Автором проведен обзор отечественной и зарубежной научной литературы, связанной с исследуемой темой, определены цели и задачи научной работы, разработан дизайн исследования и сформированы подгруппы для каждого его этапа. Автором проанализированы все истории болезни пациентов, участвующих в исследовании, а также проведена клиническая работа с пациентами, включая консультации и организацию лабораторных и инструментальных исследований. На каждом этапе исследований учитывались индивидуальные особенности пациентов для повышения точности результатов. Автором была создана база данных пациентов, выполнена ее обработка, анализ и интерпретация полученных результатов, подготовлены публикации и доклады по теме диссертационной работы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Сенсибилизация к пищевым аллергенам выявляется у значительной части детей с врожденным буллезным эпидермолизом (60,1%), у детей с дистрофической формой буллезного эпидермолиза — чаще, чем у детей с простой формой заболевания. Для детей с дистрофическим буллезным эпидермолизом, в отличие от детей с простой формой характерны полисенсибилизация, расширение спектра и рост частоты пищевой сенсибилизации с возрастом.
2. Для детей с врожденным буллезным эпидермолизом характерна высокая частота клинически значимой пищевой аллергии (15%), которая у детей с дистрофической формой

заболевания проявляется позже, чем у детей с простой формой. Для детей с дистрофическим формой более характерна IgE-опосредованная пищевая аллергия. Основными проявлениями пищевой аллергии у детей обеих групп являются кожные симптомы.

3. Наличие коморбидной пищевой аллергии у детей с врожденным буллезным эпидермолизом ассоциируется с более тяжелыми проявлениями основного заболевания, затруднением заживления ран и изменением фенотипической картины заболевания. Дети с дистрофическим буллезным эпидермолизом и коморбидной пищевой аллергией имеют более высокие показатели тяжести буллезного эпидермолиза по шкале EBDASI.

4. Выявлена достоверная сильная связь между уровнем общего IgE в сыворотке крови и активностью заболевания по шкале EBDASI. Для детей с дистрофическим буллезным эпидермолизом характерен более высокий средний уровень общего IgE, который увеличивается с возрастом, в среднем в 3 раза превышая возрастную норму.

5. Показано, что правильно подобранная элиминационная диета способствует снижению показателей активности заболевания по шкале EBDASI у детей с врожденным буллезным эпидермолизом и коморбидной пищевой аллергий.

Степень достоверности результатов

В исследование включено репрезентативное число пациентов, несмотря на редкость данного заболевания, в результате чего было сформировано 2 статистически сопоставимые группы по половому признаку (хи-квадрат, p=0,491) и возрасту (тест Манна-Уитни, p=1,0).

В ходе проведения исследования применялись современные методы статистической обработки данных, что обеспечило достоверность полученных результатов, сформулированных выводов и предложенных практических рекомендаций.

Апробация результатов

Материалы диссертационной работы были представлены на ряде научно-практических мероприятий: IX Всероссийский конгресс Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР, Россия, Москва, 2021), V Всероссийский съезд Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР, Россия, Москва, 2022); научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Студеникинские чтения-2020» (Россия, Москва, 2020); EAACI Hybrid Congress 2022 (Европейская академия Аллергологии и Иммунологии - EAACI, Чехия, Прага, 2022); Школа здоровья г. Волгоград (2023); V Всероссийская научно-практическая конференция «Осенние Филатовские чтения — важные вопросы детского здоровья» (Россия, г. Владимир, 2023); научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Студеникинские чтения», (Россия, г. Москва, 2023); Гибридный конгресс Европейской академии Аллергологии и Иммунологии (EAACI, Испания, Валенсия, 2024); XIV Общероссийская конференция «FLORES VITAE. Педиатрия и неонатология» (Россия, Москва, 2024); X юбилейные дерматологические чтения в педиатрии (Россия, Москва, 2024), IV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «ORPHA-DA. Редкие болезни: от истоков к перспективам» (Россия, Москва, 2024), FAAM-EUROBAT (Греция, Афины, 2024); XI Всероссийский конгресс ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 4 статьи в журналах, включенных в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, включая 2 публикации в журнале, индексируемом в базе данных SCOPUS.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 137 страницах печатного текста и включает введение, обзор литературы, описание методов и объема проведенных исследований, 4 главы с результатами собственных исследований, заключение, выводы по работе, практические рекомендации и список литературы. Диссертационная работа содержит 7 таблиц, 44 рисунка, 1 клинический пример и 5 приложений. Библиографический указатель включает 122 источник, из которых 12 отечественных и 110 иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (директор – профессор, заслуженный врач РФ Фисенко А.П.) на базе отдела профилактической педиатрии Центра профилактической педиатрии (начальник центра - д.м.н. Макарова С.Г.). Обследование пациентов и сбор необходимых данных выполнялись в отделении дерматологии и аллергологии НИИ детской дерматологии (руководитель д.м.н., проф. Мурашкин Н.Н.). Лабораторные исследования осуществлялись в централизованной клинико-диагностической лаборатории (заведующая лабораторией, д.м.н. Е.Л. Семикина), молекулярно-генетическая диагностика проводилась в лаборатории медицинской геномики на базе Медико-генетического Центра (начальник центра, д.б.н. К.В.Савостьянов). Исследование было одобрено Локальным независимым этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (протокол №8 от 26.06.2020; № 11 от 17.10.2024).

В соответствии с дизайном в исследование включено 173 ребенка с ВБЭ в возрасте от 2 мес до 17 лет; группа сравнения включала 81 ребенка без признаков ВБЭ (рис.1). *Критерии включения*: наличие простой или дистрофической формы ВБЭ у ребенка в возрасте до 17 лет включительно; подписанное информированное согласие родителей/законных представителей ребенка на участие в исследовании и выполнение требований исследования. *Критерии включения в группу сравнения*: дети в возрасте от 2 мес до 17 лет 11 мес, без ВБЭ, без пищевой аллергии и тяжелой соматической патологии; подписанное информированное согласие родителей/законных представителей ребенка на участие в исследовании.

Клинические методы исследования.

Комплексное обследование детей проводилось в условиях стационарного лечения в соответствии со стандартами специализированной медицинской помощи. Диагноз ВБЭ устанавливался на основании фенотипической картины заболевания и подтверждался генетическим анализом. Проведен детальный анализ анамнестических данных, включающий развернутый аллергологический и диетологический анамнез, сведения о характере вскармливания, а также данные о семейной отягощенности по аллергическим заболеваниям.

Для обеспечения высокой достоверности сбора анамнестических данных был использован адаптированный структурированный опросник, рекомендованный EAACI, предназначенный для диагностики пищевой аллергии.

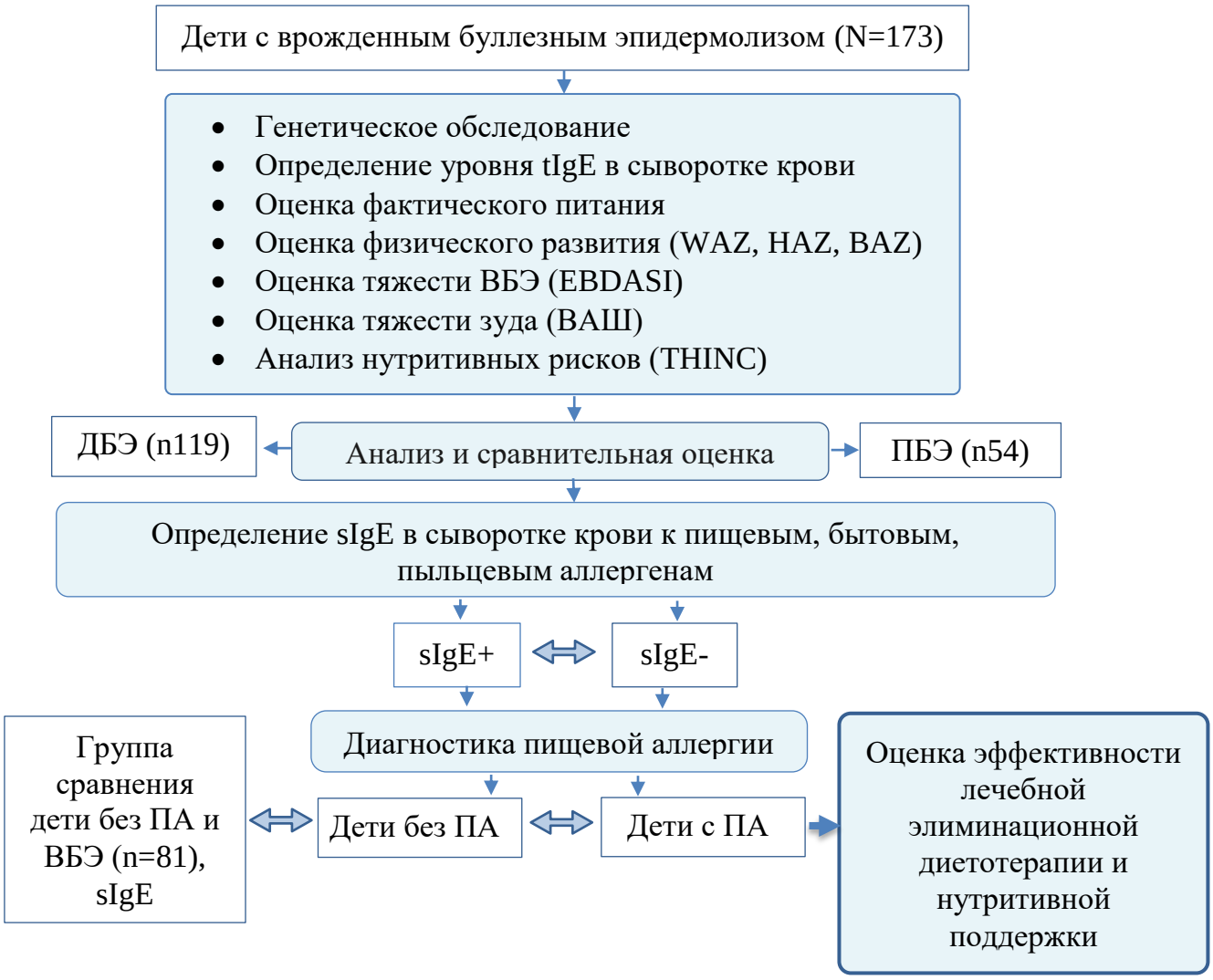


Рисунок 1. Дизайн исследования

Оценка тяжести клинических проявлений буллезного эпидермолиза с помощью индекса EBDASI, выделяя легкую (0–42), среднюю (43–106) и тяжелую (107–506) степени тяжести. **Интенсивность зуда** у детей старше 7 лет определяли по визуальной аналоговой шкале (0–10), разделяя на легкий, средний и тяжелый уровни**. Антропометрию** и **физическое развитие** оценивали с использованием инструментов ВОЗ Anthro и Anthro Plus, применяя индексы Z-score (WAZ, HAZ, BAZ) для диагностики нарушений питания. **Фактическое питание** анализировали по модифицированному FFQ (Semi-Quantitative Food Frequency Questionnaire) (Карамнова Н.С. и др., 2020). **Нутритивные риски** определялись по шкале THINC, включающей антропометрические, гастроэнтерологические и дерматологические показатели.

Лабораторная диагностика включала определение общего и специфического IgE методом непрямой иммунофлуоресценции. Специфический IgE > 0,34 kUA/l считался положительным результатом. **Молекулярно-генетический анализ** проводили методом массового параллельного секвенирования (Ion S5) с аннотацией по международным стандартам.

Диагностическая элиминационная диета (до 4 нед.) применялась для выявления пищевой аллергии, с последующим диагностическим введением продукта (провокационная проба).

Статистический анализ выполнялся на платформе Windows 10 (Microsoft, США), с использованием специализированного пакета программ Statistica 13 (StatSoft, США). Нормальность распределения данных оценивалась с помощь теста Шапиро-Уилка. Для нормальных данных вычисляли средние значения (M), SD, t-критерий Стьюдента и корреляцию Пирсона. Для ненормальных – медиану (Me), перцентили, критерий Манна-Уитни и корреляцию Спирмена. Качественные данные сравнивали хи-квадрат Пирсона и критерием Фишера. Уровень значимости – 0,05

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Общая клинико-статистическая характеристика групп

Дети были распределены на две группы в зависимости от формы заболевания: ПБЭ (n=54) и ДБЭ (n=119). В группе ПБЭ преобладали девочки (32, или 59,3%), медиана возраста составила 5,5 лет [1,9; 9,1]. В группе ДБЭ доля девочек и мальчиков была сопоставимой — 60 (50,4%) и 59 (49,6%) соответственно, медиана возраста 5,67 лет [2,4; 9,4].

Сопутствующие аллергические заболевания наблюдались с одинаковой частотой в обеих группах, статистически значимых различий не выявлено.

Тяжесть клинических проявлений у пациентов с ДБЭ была значительно выше чем у пациентов с ПБЭ (p <0,00001). В группе ДБЭ медиана суммарного индекса EBDASI составила 132 (88,5; 184) балла, тогда как в группе ПБЭ — 34,5 (24,3; 51,8) балла (рис. 2). У пациентов с ПБЭ чаще отмечалась легкая степень заболевания (p <0,00001), тогда как у детей с ДБЭ преобладали тяжелые клинические формы (p <0,00001).

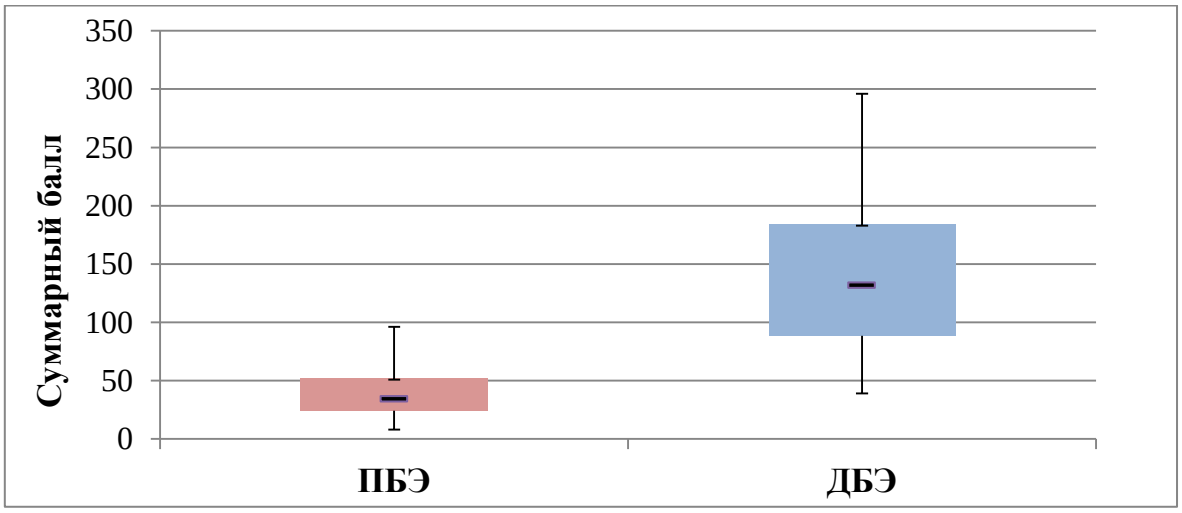


Рисунок 2. Сравнительная характеристика суммарного показателя индекса активности и рубцевания буллезного эпидермолиза у детей с ВБЭ

Зуд отмечался у 93% детей с ВБЭ, при этом у пациентов с ДБЭ он наблюдался в 98% случаев, а при ПБЭ — в 85%. У детей старше 7 лет интенсивность зуда в течение суток при ДБЭ была значительно выше, достигая 8 баллов (p <0,00001). Установлена сильная положительная корреляционная зависимость между интенсивностью зуда и тяжестью клинических проявлений ВБЭ (r = 0,796; p <0,00001), тогда как возраст пациентов с интенсивностью зуда не коррелировал.

Анализ **антропометрических данных** показал, что в группе ПБЭ нормальные значения **Z-score BAZ** (от -1 до +1) на момент включения в исследования определялись у 53,7% детей (n=29), легкая недостаточность питания (от -2 до -1) — у 11,1% детей (n=6), умеренная (от -3 до

-2) — у 7,4% детей (n=5), а тяжелая (BAZ < -3) — у 5,6% детей (n=4). В группе ДБЭ нормальные показатели Z-score BAZ (от -1 до +1) отмечены у 33,6% детей (n=40), легкая недостаточность питания — у 19,3% детей (n=23), умеренная — у 15,1% (n=18), а тяжелая — у 26,9% (n=32).

Сравнительный анализ антропометрических характеристик показал, что у детей с ДБЭ все показатели Z-score, включая HAZ, были статистически значимо ниже, чем у детей с ПБЭ (p=0,02). Эти данные свидетельствуют о выраженной хронической недостаточности питания у пациентов с ДБЭ, что сопровождается задержкой роста (табл.1).

Таблица 1. Сравнение антропометрических показателей

	ДБЭ (n=119) Me [Q1; Q3]	**ПБЭ (n = 54) Me [Q1; Q3]**	**Уровень значимости, p**
WAZ	-1,58 [-2,77; -0,57]	-0,01 [-1,31; 0,52]	**0,001**
HAZ	-1,03 [-2,11; -0,08]	0,0 [-0,98; 0,74]	**0,001**
BAZ	-1,37 [-3,21; -0,33]	-0,03 [-1,12; 0,89]	**0,02**

Антропометрические показатели детей с ДБЭ варьировали в зависимости от возраста. В группах до 3 лет и от 3 до 6 лет преобладали нормальные значения BAZ, тогда как тяжелая недостаточность питания чаще отмечалась у детей старше 6 лет (p <0.05) (рис. 3). У детей с ПБЭ до 10 лет нормальные показатели BAZ (от -1 до 1) определялись чаще, тогда как в возрасте 10 - 17 лет преобладали случаи избыточной массой тела.

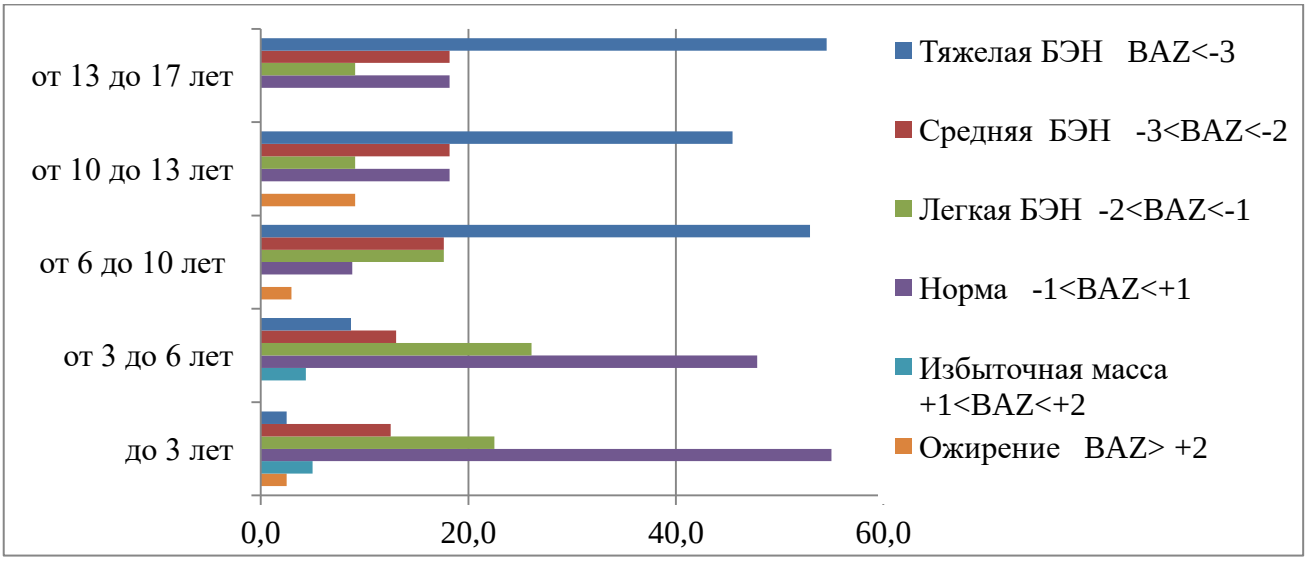
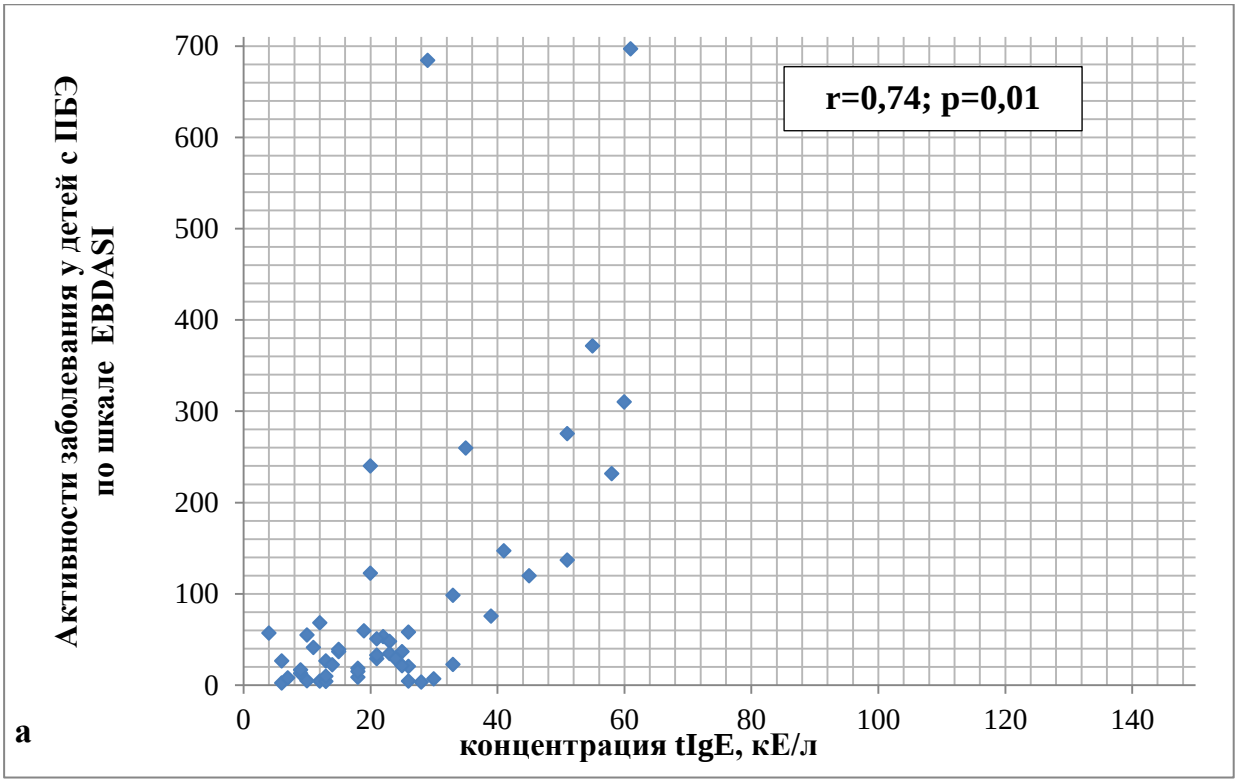


Рисунок 3. Динамика показателей индекса массы тела к возрасту (BAZ) у детей с ДБЭ в зависимости от возраста.

Высокие концентрации общего IgE в сыворотке крови, превышающие возрастные референсные значения, были выявлены у 57% детей с ВБЭ (*n*=98), при этом у детей с ДБЭ они встречались значительно чаще (p <0.0001). Высокие уровни общего IgE определялись преимущественно у пациентов с наиболее тяжелым течением ВБЭ (p <0,05). Установлена сильная положительная корреляция между концентрацией общего IgE и показателем активности заболевания по шкале EBDASI (r = 0,75; p = 0,01) (рис. 4), тогда как связь между уровнем общего IgE и индексом рубцевания по шкале EBDASI, отражающего хронические изменения, была средней силы (ПБЭ: r = 0,400; ДБЭ: r = 0,433). Для повышения точности анализа из расчета были исключены дети с сопутствующим атопическим дерматитом.



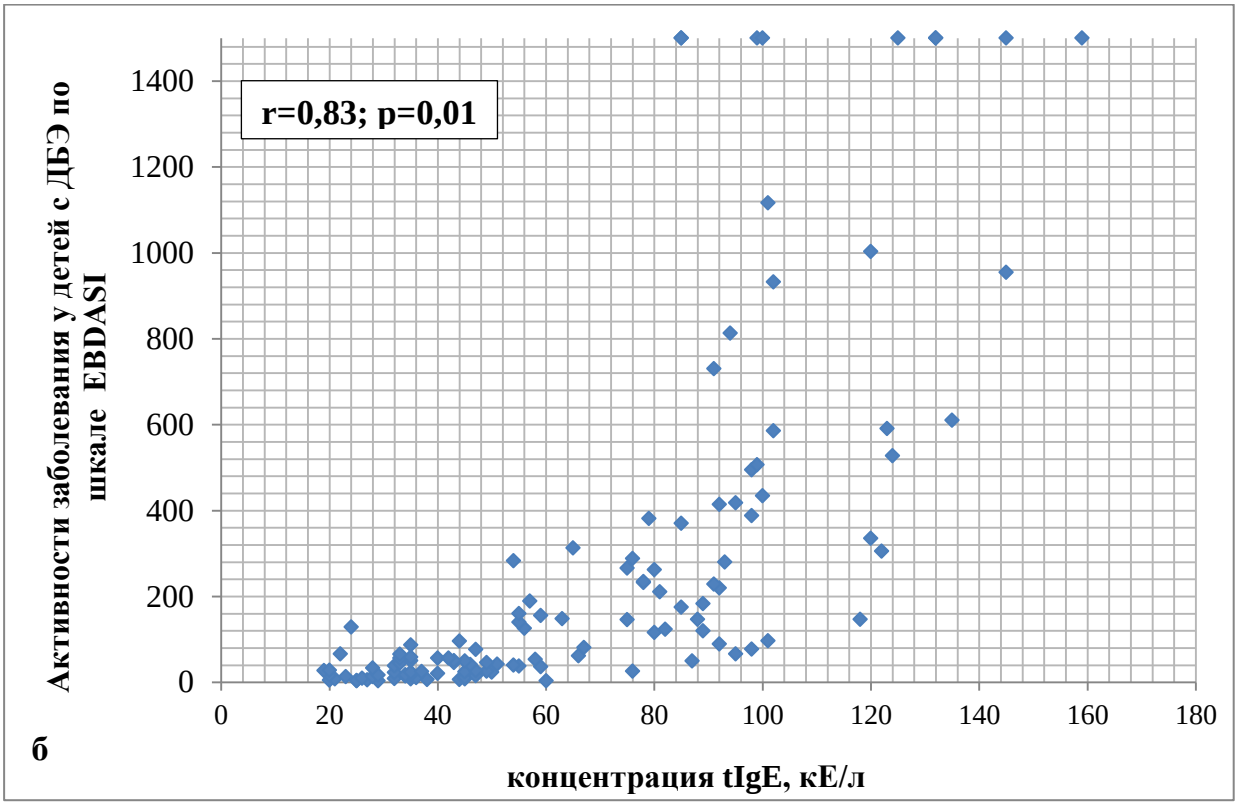


Рисунок 4. Корреляция общего IgE и активности заболевания

При детальном анализе установлено, что концентрации общего IgE, с учетом возрастных норм и наличия экстремальных значений, были выше у детей с ДБЭ во всех возрастных группах и демонстрировали тенденцию к экспоненциальному росту. Наиболее значимые различия между формами ВБЭ определялась у детей старше 6 лет ($p < 0,05$) (рис.5). Параллельный расчет медианы позволил нивелировать влияние выбросов, также подчеркнув, что медианные значения общего IgE оставались выше возрастных норм даже при исключении крайних значений.

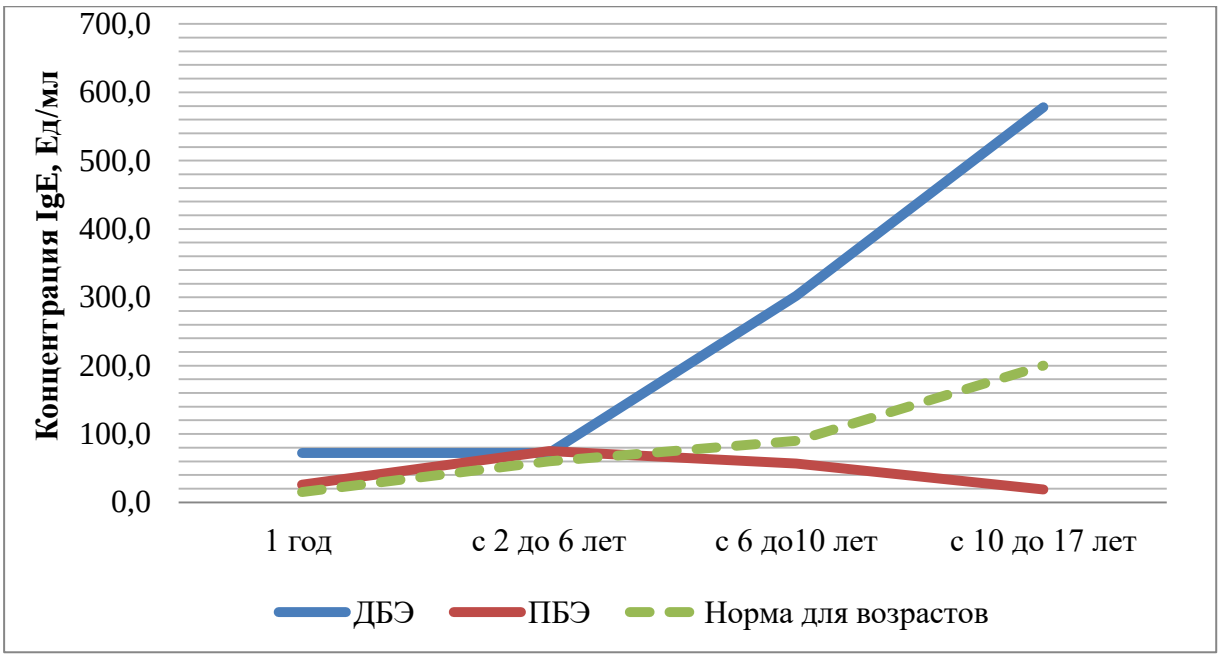


Рисунок 5. Распределение уровней общего IgE в зависимости от возраста.

Грудное вскармливание было более распространено среди детей с ПБЭ (74,1%, из них 42,6% — получали ГВ более 4 месяцев), чем среди детей с ДБЭ (57,8%, из которых 21,8% получали ГВ более 4 месяцев), тогда как искусственное вскармливание у детей с ДБЭ встречалось статистически значимо чаще ($p < 0,05$).

Оценка рациона детей с ВБЭ за месяц, проведённая с помощью частотного метода, показала высокое потребление молочных продуктов (88% — молоко, йогурт, кефир; 49% — сыр; 37% — творог) при снижении потребления других источников животных белков: мясо птицы у 70%, красное мясо у 20,5%, рыба (1–3 раза в неделю) у 33% детей. Сырые овощи и фрукты ежедневно употребляли 56% детей, при этом дети с ДБЭ предпочитали их в виде пюре. Крупяные изделия входили в ежедневный рацион практически у всех детей. Обнаружена высокая частота ежедневного потребления колбасных изделий — у 45% детей, а сладости и кондитерские изделия включали в рацион 70% детей ежедневно.

Характеристика профиля сенсибилизации. В группе ДБЭ процент пациентов с пищевой сенсибилизацией оказался статистически значимо выше ($p = 0,04$), однако профиль аллергенов практически не отличался от детей из группы ПБЭ. Анализ классов сенсибилизации выявил преобладание 1 и 2 классов сенсибилизации, что может свидетельствовать низкой вероятности тяжелых системных реакций (рис.6, рис.8).

У детей с ПБЭ наиболее часто выявлялась сенсибилизация к белкам коровьего молока (БКМ) (14,8%), яичному белку (12,2%), бананам (9,5%), клейковине (8,9%). Также отмечена повышенная чувствительность к некоторым крупам: рожь (8,0%), кукуруза (7,7%), пшеница (5,6%), ячмень (5,4%), а также к сое (4,7%). Среди фруктов сенсибилизация к яблоку была зафиксирована у 2,0% детей, а к груше – у 2,4%. Сенсибилизация к мясным аллергенам была менее распространена, и встречалась у 2,4% детей к свинине, у 2,1% к мясу кролика и у 1,9% к говядине. У детей с ПБЭ первого года жизни был зафиксирован наиболее разнообразный профиль пищевой сенсибилизации, в отличии от других возрастных групп, в этом возрасте чаще выявлялась гиперчувствительность к банану (33,3%), груше (33,3%) и молоку (28,6%) (рис. 7).

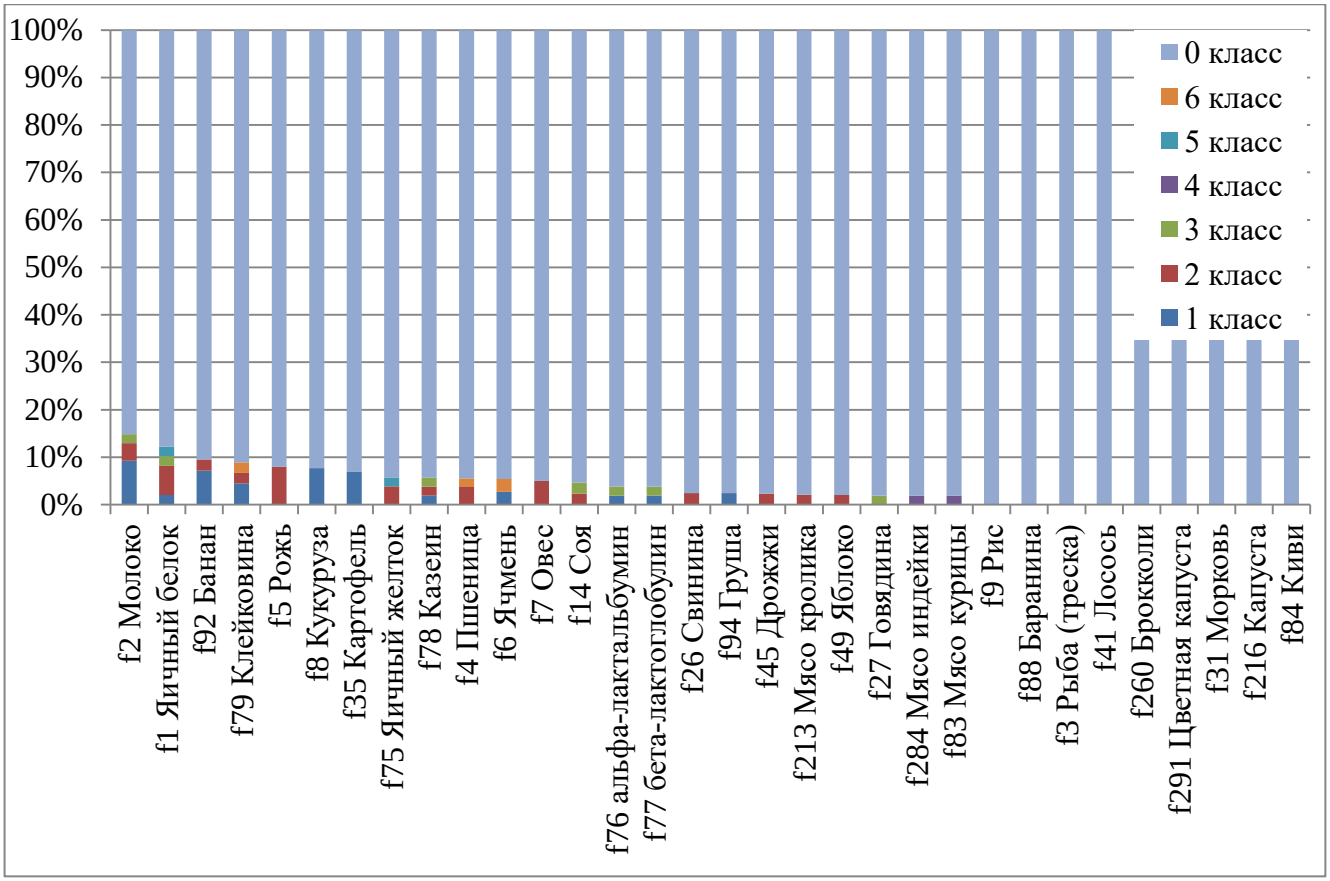


Рисунок 6. Профиль сенсибилизации детей с ПБЭ

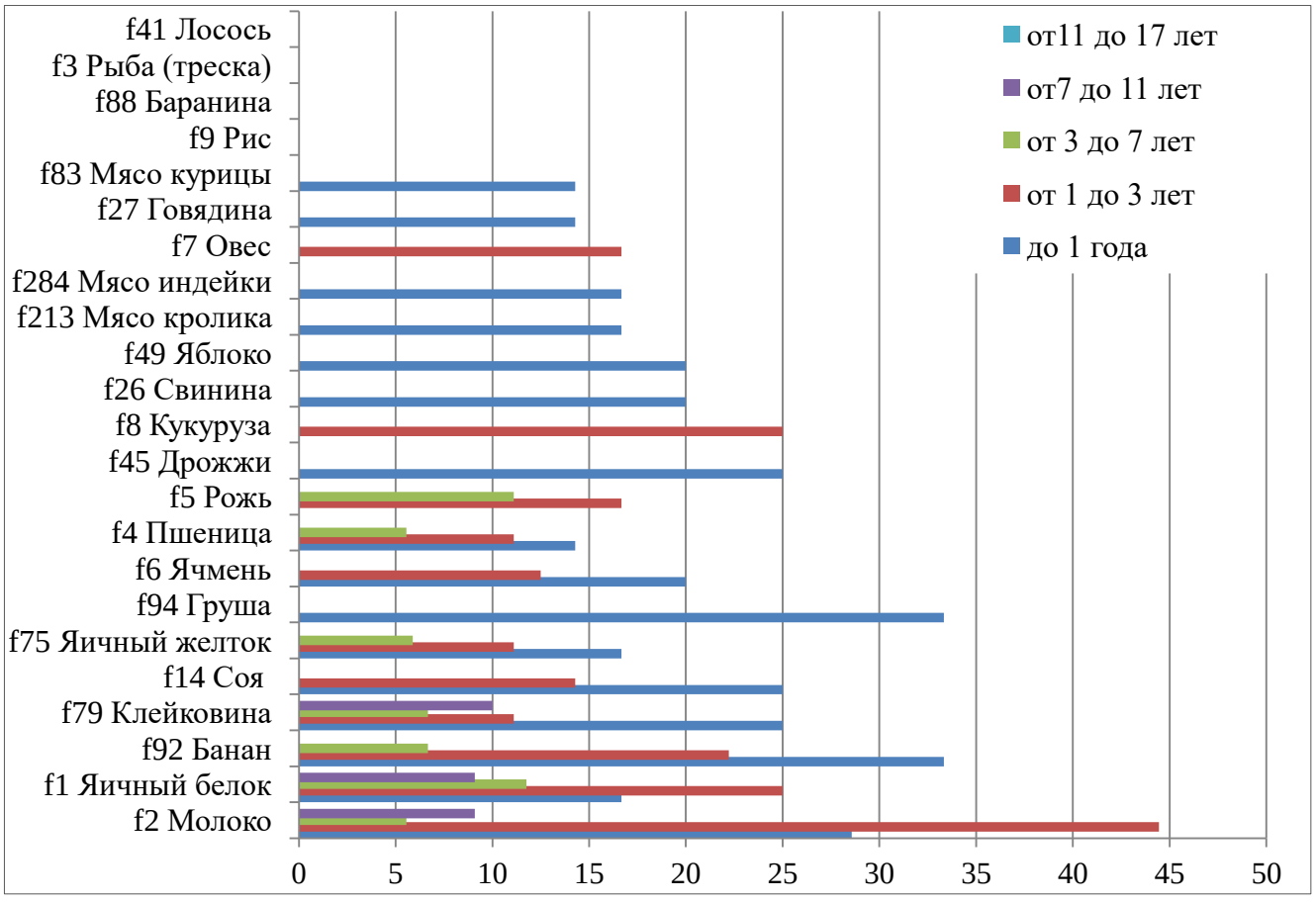


Рисунок 7. Частота выявления сенсибилизации к отдельным пищевым аллергенам у пациентов с ПБЭ в разных возрастных группах.

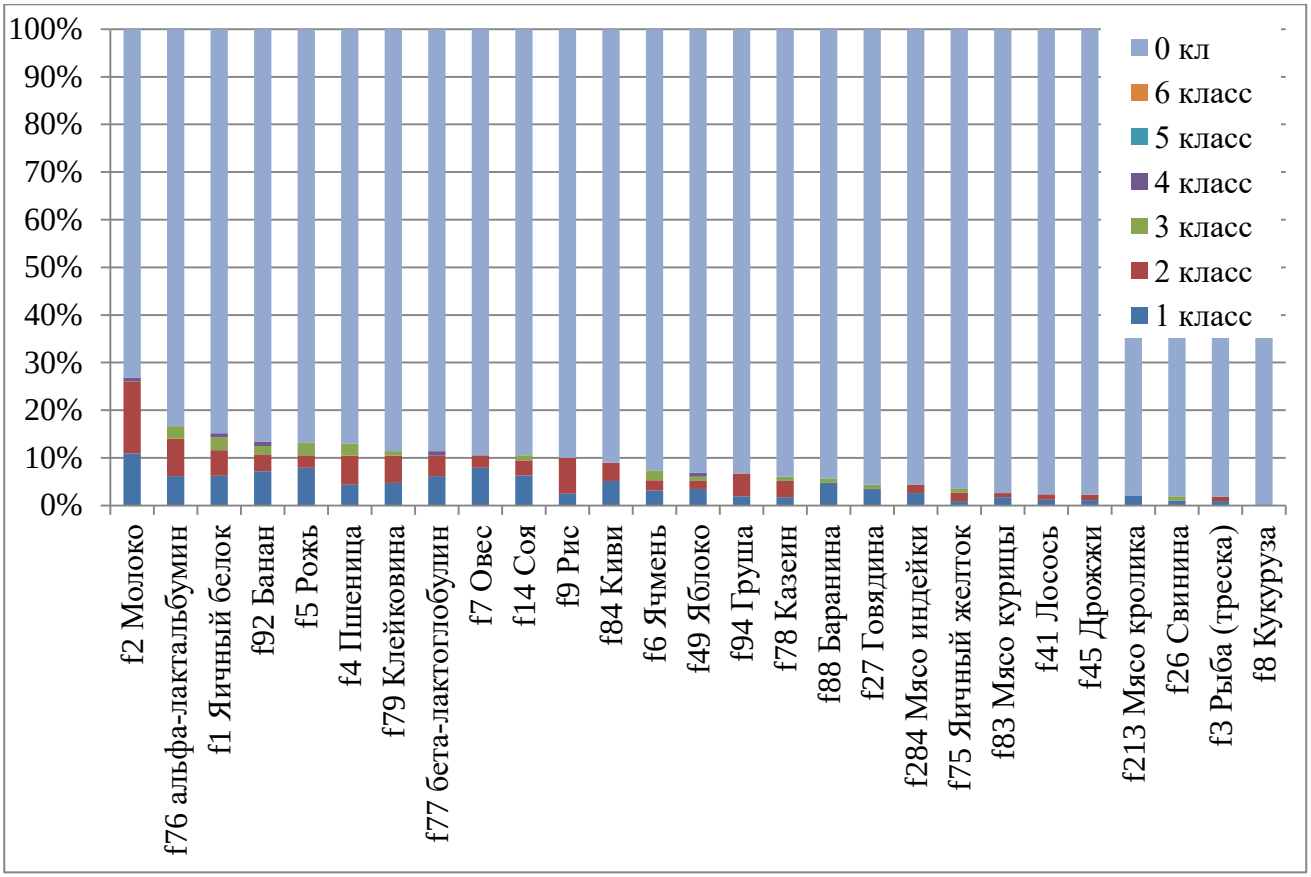


Рисунок 8. Профиль сенсибилизации детей с ДБЭ

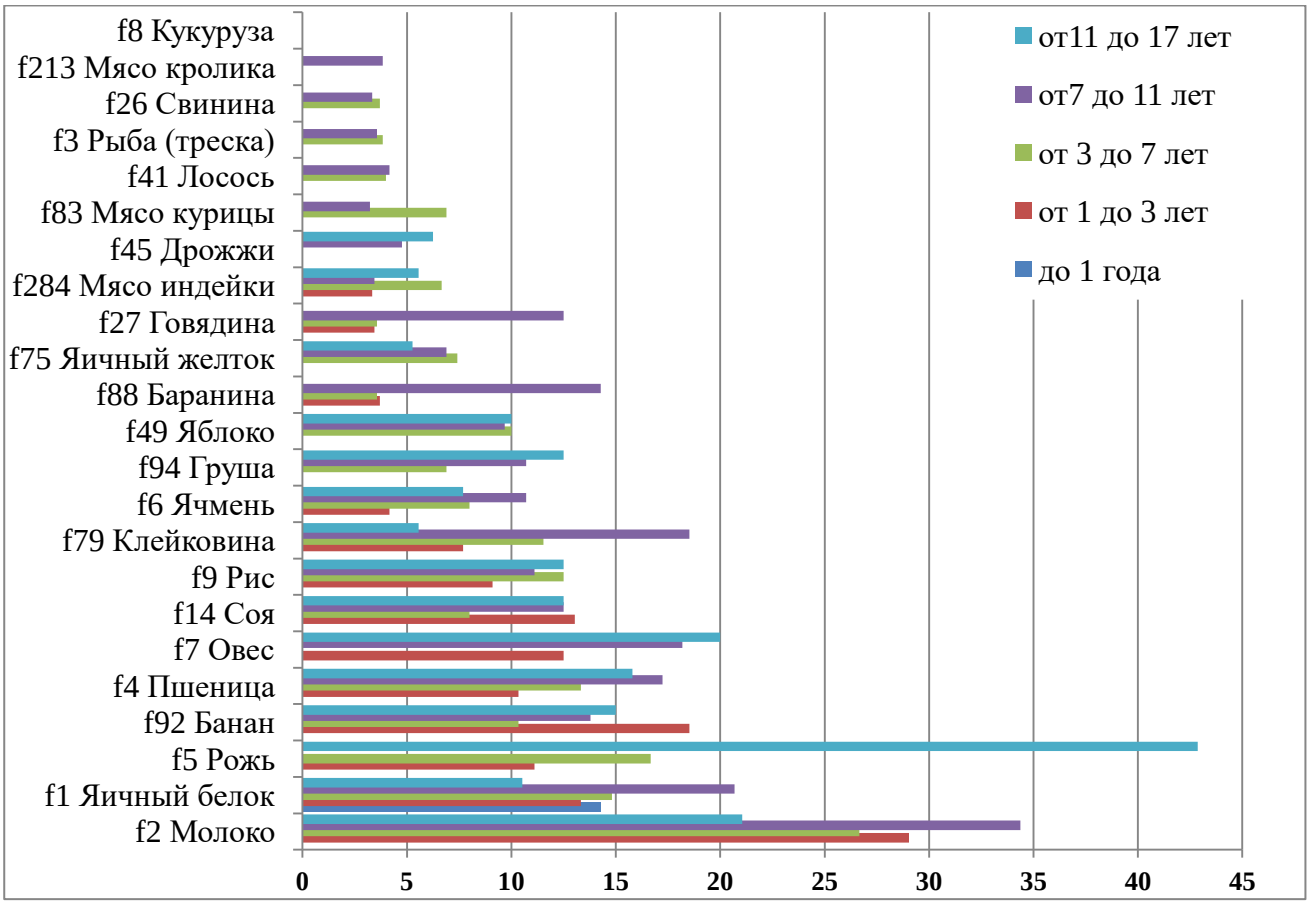


Рисунок 9. Частота выявления сенсибилизации к отдельным пищевым аллергенам у пациентов с ДБЭ в разных возрастных группах.

У детей с ДБЭ основными аллергенами были БКМ (26,9%), куриного яйца (16,7%) и банана (15,2%). Сенсибилизация к злакам, включая рожь (13,2%) и пшеницу (13,0%), также была распространена, а вот к аллергенам мяса встречалась значительно реже. С возрастом у детей с ДБЭ наблюдалось увеличение частоты и расширение спектра сенсибилизации, особенно характерно развитие множественной, что чаще встречалось у детей 3–7 лет и старше (рис. 9).

Особый научный интерес вызывает факт обнаружения сенсибилизации к киви (9,0%) у детей с ДБЭ, поскольку данный продукт отсутствовал в их рационе (рис. 8). Данная находка может свидетельствовать о транскутанной сенсибилизации, обусловленной гомологичной структурой аллергенов киви и других аллергенов, например, белков латекса, который нередко используется в перевязках. Следует отметить, что у данных детей отсутствует сенсибилизация к пыльцевым аллергенам, включая пыльцу березы и ее основной аллерген Bet v 1 (гомолог белков PR-10). Это исключает вероятность перекрестной реактивности пыльцевых аллергенов с белками киви, что подчеркивает уникальность и сложность иммунологических процессов у данной группы пациентов.

Сравнительный анализ показал, что у детей с ДБЭ пищевая сенсибилизации выявлялась значительно чаще, чем у детей из группы сравнения без ВБЭ, тогда как у детей с ПБЭ значимо не отличалась, хотя была несколько выше.

Анализ частоты пищевой сенсибилизации у детей разных возрастных периодов продемонстрировал закономерность к снижению или возрастанию частоты ее выявления в зависимости от формы ВБЭ. Так, в группе с ПБЭ отмечается тенденция к постепенному снижению числа детей с выявленной сенсибилизацией. Для детей с ДБЭ пик сенсибилизации к пищевым белкам приходился на возрастной период с 4 до 10 лет (рис. 10).

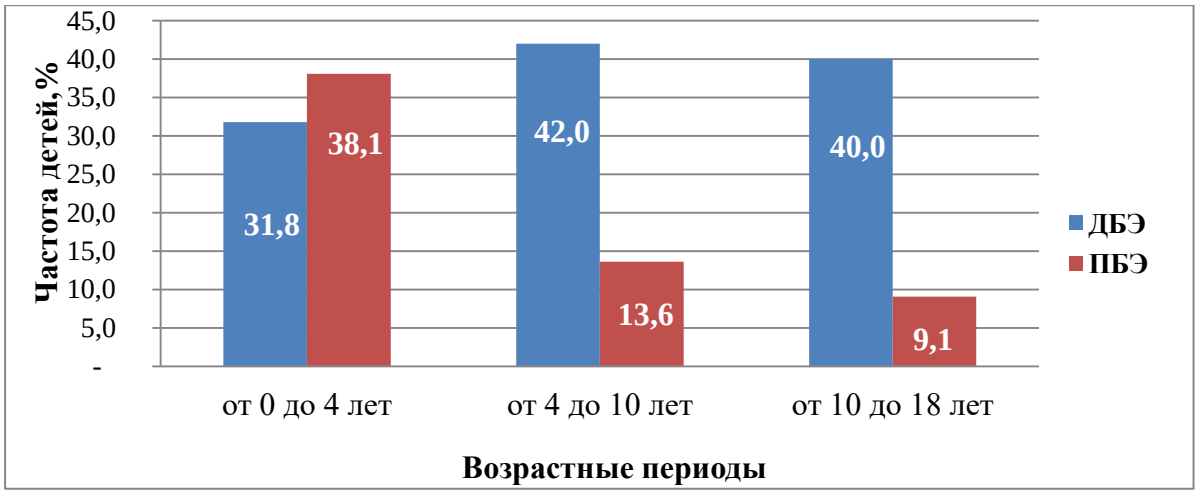


Рисунок 10. Частота выявления пищевой сенсибилизации у детей с ВБЭ разных возрастных групп.

Более детальный анализ сенсибилизации продемонстрировал, что полисенсибилизация значимо чаще выявлялась у детей с ДБЭ (p=0,01).

Также оценивалась частота сенсибилизации к бытовым и пыльцевым аллергенам. Сенсибилизация к клещам домашней пыли была выявлена у 12,4% детей с ДБЭ и у 8,3% детей с ПБЭ, к плесневым грибкам - у 4,5% и 3,4% соответственно. У 14,1% детей с ДБЭ выявлена сенсибилизация к яду осы обыкновенной (Ves v5). Отсутствие в анамнезе укусов предполагает перекрестную реактивность с белками (фосфолипаза А2, гиалуронидаза), которые

присутствуют не только в яде перепончатокрылых насекомых, но также могут содержаться в продуктах пчеловодства, таких как маточное молочко и прополис. Эти продукты нередко используются в составе лечебных мазей и кремов, применяемых для ухода за кожей при ВБЭ.

При повторном обследовании (n=123) не отмечено увеличения концентрации sIgE к пищевым белкам у детей с ПБЭ, однако у 11% детей с ДБЭ (n=10) зафиксирован рост концентрации sIgE к нескольким аллергенам в пределах одного класса или повышение на 1 класс. У 11,4% пациентов (n=14) обеих групп наблюдалось снижение sIgE в пределах одного класса, преимущественно у пациентов, строго соблюдавших предписанные ограничения (6 детей с ДБЭ, 2 – с ПБЭ).

Особенности клинических проявлений пищевой аллергии у детей с врожденным буллезным эпидермолизом. На основании комплексного обследования, эффективности элиминационной диеты и провокационной пищевой пробы пищевая аллергия (ПА) была установлена у 26 детей (16,0% детей с ДБЭ, 13 % детей с ПБЭ, p=0.6286). У детей с ДБЭ и коморбидной ПА чаще выявлялись sIgE к причинно-значимым аллергенам, тогда как при ПБЭ чаще встречалась не-IgE-опосредованная форма ПА, однако статистически значимых различий между группами не установлено (p=0,24). Основными клиническими проявлениями ПА у детей с ВБЭ были кожные симптомы, диагностика которых затруднялась в виду особенностей заболевания. Проявления включали пятнисто-папулезную сыпь без выраженного отека, эритематозно-сквамозные высыпания, мокнутия на местах бывших пузырей и усиление зуда, приводящее к образованию новых пузырей. У пациентов с ПА контакт с причинно-значимым аллергеном провоцировал образование новых пузырных элементов. У 13 пациентов с ПА, особенно с тяжелыми формами ВБЭ, отмечено замедленное заживления ран, при этом у 10 детей после элиминации аллергена процесс заживления ускорился, снизилось число эпизодов инфицирования. Помимо кожных проявлений, у детей с ПА наблюдались гастроинтестинальные симптомы, включавшие нарушения стула (4 детей), срыгивания (4 детей), боли в животе (5 детей). Различий в проявлениях ПА у детей с разными формами ВБЭ выявлено не было (табл. 2).

Таблица 2. Особенности клинических проявлений подтвержденной пищевой аллергии у детей ВБЭ.

Проявления ПА	**ДБЭ (n119)**	**ПБЭ (n 54)**	**p**
Подтвержденная ПА, n (%)	19 (16,0%)	7 (13,0%)	0.609
Кожные проявления, n (%)	12 (10,0%)	5 (9,3%)	0.866
- высыпания (папулезного, эритематозно-сквамозного характера	9 (7,6%)	4 (7,4%)	0,972
- длительное заживление ран	5 (4,2%)	2 (3,7%)	0,878
Гастроинтестинальные проявления,n (%)	4 (3,4%)	2 (3,7%)	0.910
- тошнота, рвота	3 (2,5%)	1 (1,9%)	0,787
- боли в животе	4 (3,4%)	1 (1,9%)	0,583
- изменение характера стула	3 (2,5%)	1 (1,9%)	0,787
Смешанные, n (%)	3 (2,5%)	0	0,240

Основными триггерами клинических реакций у детей с подтвержденной ПА выступали белки животного происхождения. БКМ вызывали аллергию у 88,2% детей с ДБЭ и 57,1% с ПБЭ и коморбидной ПА (12,6% и 7,4% всех случаев ВБЭ). Яйца стали причиной аллергии у 29,4%

детей с ДБЭ и 42,9% с ПБЭ с ПА (4,2% и 5,5% всех случаев). Реже встречалась аллергия на мясо (11,8% при ДБЭ и 14,3% при ПБЭ, что составляет 1,7% и 1,8% всех случаев ВБЭ). Белки растительного происхождения также играли значительную роль. Аллергия на злаки выявлена у 17,6% детей с ДБЭ и 57,1% с ПБЭ (2,5% и 7,4% всех случаев). Фрукты (яблоки, бананы) вызывали реакцию в 26,7% случаев при ДБЭ и 57,1% при ПБЭ (5,0% и 7,4% всех случаев ВБЭ). ПА к нескольким белкам встречалась чаще, чем к одному продукту, превышая 60% случаев.

Фенотипы ПА у детей с ВБЭ на примере аллергии к БКМ (АБКМ), как наиболее часто встречающейся пищевой аллергии представлены на диаграммах Венна (рис. 11). Среди детей с ВБЭ IgE-опосредованная и не-IgE-опосредованная АБКМ встречались в равной степени. В целом дети с ПБЭ реже развивали АБКМ (7,4%), чем дети с ДБЭ (13,4%).

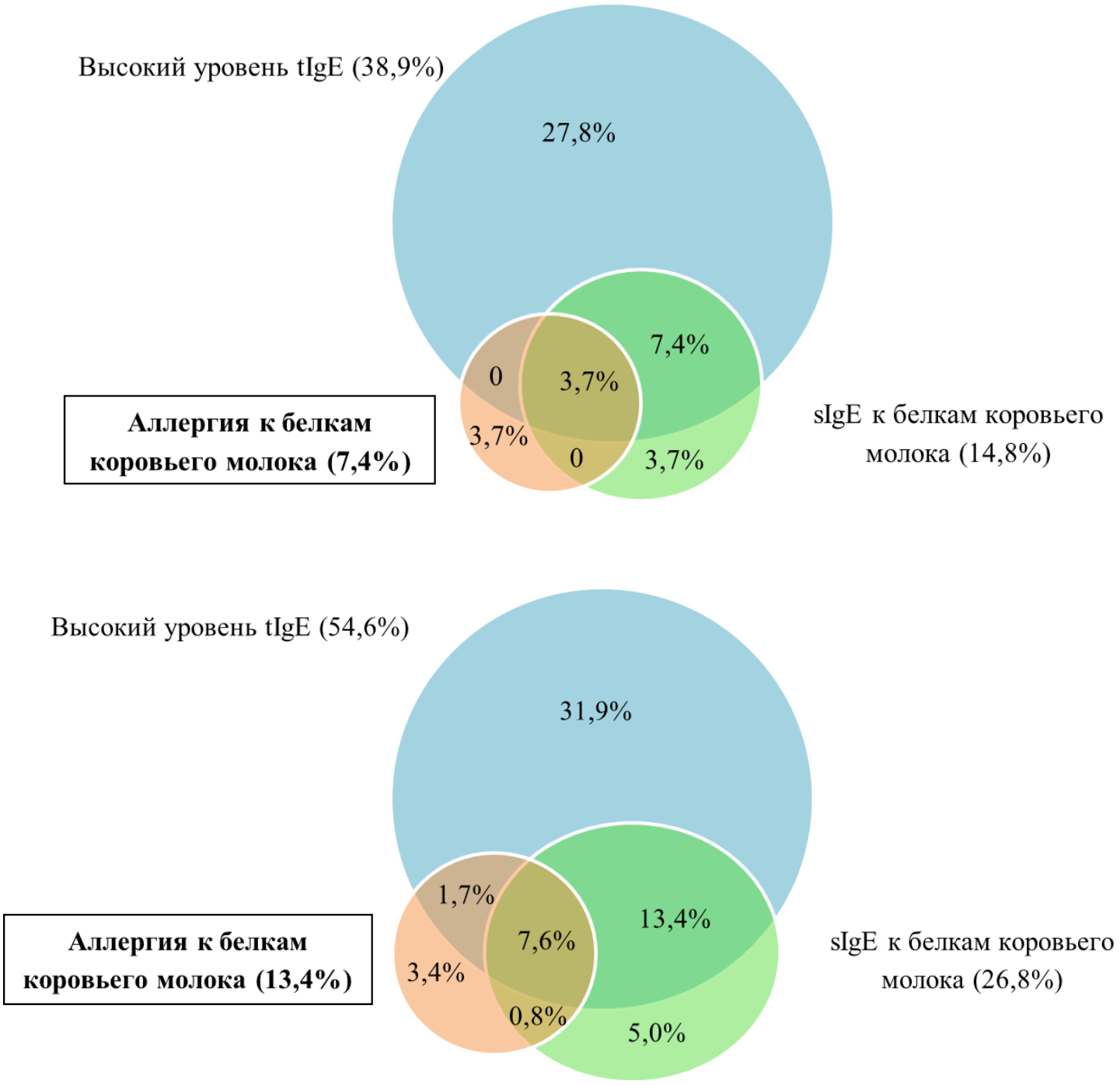


Рисунок 11. Иммунологическая характеристика аллергии к белкам коровьего молока у детей с буллезным эпидермолизом а) с простым; б) с дистрофическим

Характеристика детей с врожденным буллезным эпидермолизом и коморбидной пищевой аллергией. Дети с ВБЭ и сопутствующей ПА имели более высокие показатели активности заболевания и повреждений по сравнению с детьми без ПА, что отражало повышение тяжести клинических проявлений ВБЭ. Однако статистически значимых различий не выявлено.

Частота недостаточности питания у детей с коморбидной ПА была выше в обеих группах (табл. 4). У детей с ПБЭ и ПА чаще наблюдалась умеренная недостаточность питания (28,6%), тогда как легкая и тяжелая недостаточность питания не определялись. У детей с ДБЭ и ПА выявлено увеличение частоты как легкой (29,4%), так и тяжелой (29,4%) недостаточности питания, однако значимых различий не выявлено. Дети с ДБЭ и ПА имели более низкие антропометрические показатели WAZ (-1,64) и BAZ (-1,92), чем дети без ПА, что свидетельствует о более выраженным дефиците массы тела и ИМТ. У детей с ПБЭ влияние ПА на антропометрические показатели, не демонстрирует негативного влияния хотя не исключено, что данные результаты связаны с небольшой группой детей с ПБЭ и ПА, в связи, с чем значимых различий выявлено не было.

Значения шкалы THINC в группе детей с ДБЭ варьировали от 30 до 95 (Me 70 ± 13,63), и были значительно выше, чем в группе детей с ПБЭ, в которой данные показатели находились в диапазоне от 15 до 65 (Me 25 ± 10,49). Это свидетельствует о более высоком уровне нутритивных рисков у детей с ДБЭ. В целом, наличие ПА у детей с ВБЭ ассоциировано с повышением нутритивных рисков, что подчеркивает необходимость усиленного контроля и адаптации диетологических стратегий (рис. 12).

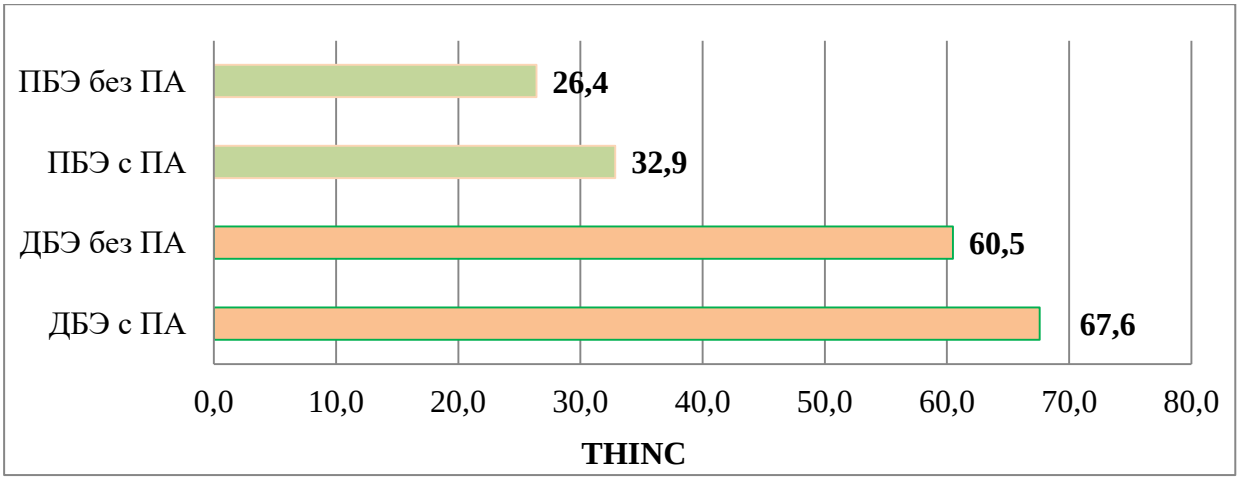


Рисунок 12. Индекс нутритивных рисков (THINC) у детей ВБЭ с учетом наличия пищевой аллергии

В результате анализа эмпирических данных отмечено, что дети с очень тяжелым течением ВБЭ, преимущественно дети с РДБЭ, не развивали клинических аллергических реакций, как пищевых, так и респираторных. Эта особенность вероятно связанна с высокой активностью Th1 - ассоциированного иммунного ответа у данной категории больных.

Тактика ведения детей с врожденным буллезным эпидермолизом и пищевой аллергией. Ведение детей с установленной ПА проводилось согласно стандартному протоколу (клинические рекомендации, EAACI, 2014). Причинно-значимые продукты исключались из

рациона минимум на 6 мес. В связи с отсутствием острых системных реакций продолжительность элиминационной диеты не превышала 12 мес, после чего проводилось диагностическое введение исключенных продуктов (пищевая провокационная проба). Основой элиминационного рациона была неспецифическая гипоаллергенная диета. Ограничивались пищевые белки, к которым была выявлена сенсибилизация 2 класса и выше, учитывая «настороженность» иммунной системы и дебют проявлений ПА у данных детей в старшем возрасте. В некоторых случаях из рациона детей, помимо причинно-значимых белков, также исключались продукты с перекрестной реактивностью. Исключались продукты, содержащие искусственные пищевые добавки (красители, консерванты, эмульгаторы) и неспецифические раздражители ЖКТ. Рацион предусматривала щадящую кулинарную обработку, а состав основных питательных веществ и энергетическая ценность рассчитывались с учетом повышенных потребностей при ВБЭ. Проводился мониторинг нутритивного статуса и по необходимости – дополнительная коррекция назначений. По истечению срока элиминационной диеты проводилось диагностическое введение ранее исключенного продукта в дозе меньшей, чем та, которая вызывала реакцию. При отсутствии реакций со стороны кожи и органов пищеварения, объем продукта увеличивали в пределах переносимой дозы.

Тактика ведения детей с врожденным буллезным эпидермолизом и аллергией к белкам коровьего молока. По данным самооценки о симптомах при употреблении молочных продуктов сообщали 6 (11,1%) родителей пациентов с ПБЭ и 20 (16,8%) с ДБЭ, часть из которых на момент исследования сформировали толерантность к БКМ. На период исследования АБКМ выявлена у 20 детей (16 - с ДБЭ и 4 - с ПБЭ). На период диагностической диеты из рациона детей исключались все молочные, кисломолочные продукты, смеси на основе коровьего или козьего молока, а также говядина (в т.ч. телятина). В зависимости от клинических проявлений и нутритивных потребностей назначались лечебные смеси на основе высокогидролизованного молочного белка или аминокислотные смеси на 6–12 мес. Пациенты с нетяжелой гастроинтестинальной формой АБКМ или кожными проявлениями ПА получали высокогидролизованные смеси (ВГС) (n=8), а дети с сочетанными кожными и гастроинтестинальными проявлениями или тяжелой гастроинтестинальной формой АБКМ, особенно при наличии тяжелой степени недостаточности питания, получали аминокислотные смеси (n=12).

Вопрос о расширении рациона рассматривался каждые 6 мес. Детям, получавшим аминокислотные смеси проводилась диагностическая проба с ВГС, при удовлетворительной переносимости данная смесь назначалась не менее чем на 6 мес. Для детей, получавших в качестве стартовой ВГС, была проведена диагностическая проба со смесью на основе частичногидролизованной смеси (ЧГС), при удовлетворительной переносимости состояние расценивалось как частично сформированная толерантность к БКМ.

Через 6 мес семь детей успешно переведены с аминокислотных смесей на ВГС, 5 пациентов с тяжелой недостаточностью питания и тяжелым течением ВБЭ продолжили получать аминокислотную смесь. На ЧГС переведены 7 детей, однако 1 ребенок с развил симптомы проктоколита и был вновь переведен на безмолочную диету. Через 12-18 мес. безмолочной диеты полная толерантность к БКМ была сформирована у 6 детей с ДБЭ (30% от общего числа детей с ДБЭ и АБКМ, n=20) и 3 детей с ПБЭ (75% от общего числа детей с ПБЭ и АБКМ, n=4).

Частичная толерантность была достигнута у 7 детей (35% от общего числа детей с ДБЭ и АБКМ, n=20) с ДБЭ и у 1 ребенка (15% от общего числа детей с ПБЭ и АБКМ, n=4) с ПБЭ.

Оценка эффективности элиминационной диеты у детей с пищевой аллергией и врожденным буллезным эпидермолизом. Проводилась оценка динамики прибавки массы тела, значений THINC и показателей BAZ на фоне диетотерапии. Отмечена положительная динамика показателя THINC в группе пациентов, полностью выполнявших лечебную программу (рис. 13). Анализ показателей BAZ через 1-2 мес также показал положительную динамику.

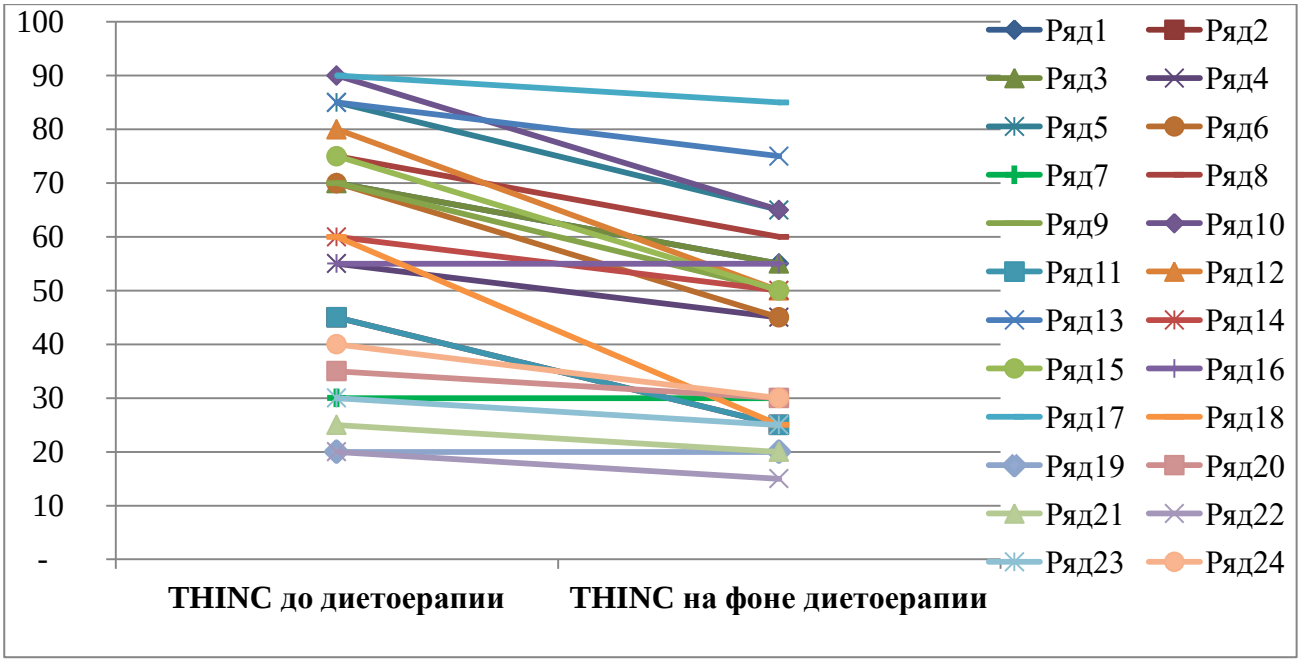


Рисунок 13. Динамика THINC на фоне диетотерапии у детей с ВБЭ и коморбидной пищевой аллергией.

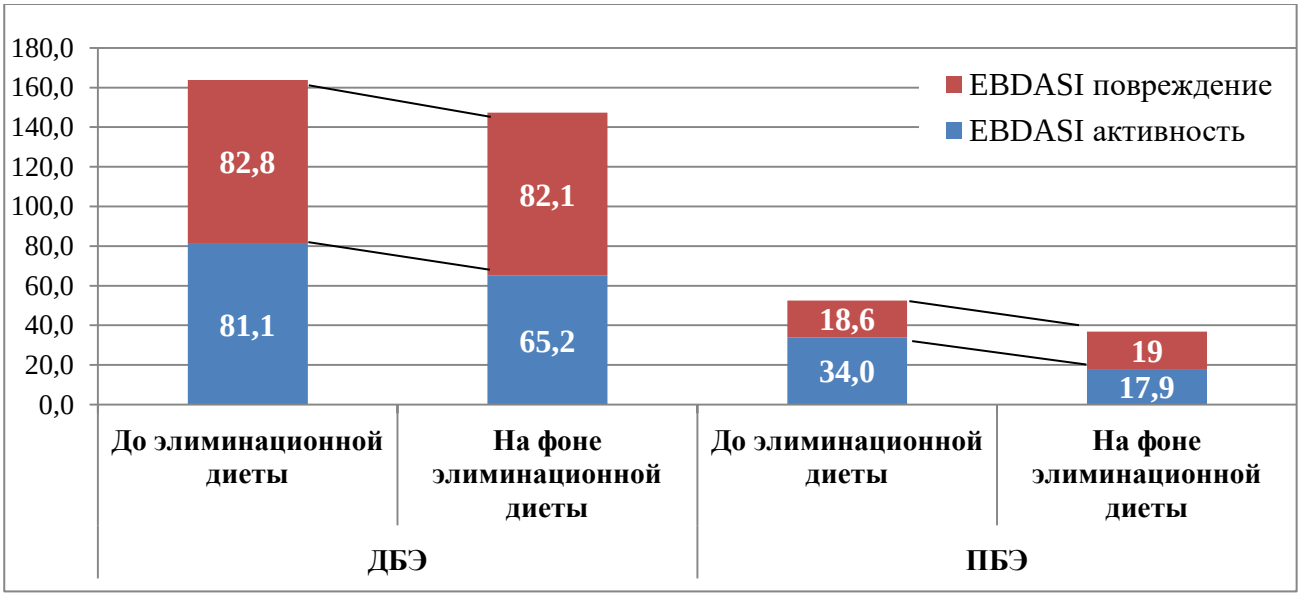


Рисунок 14. Динамика показателя степени тяжести клинических проявлений ВБЭ у детей с коморбидной пищевой аллергией.

В рамках лечебной диеты проводилась коррекция рациона с учетом нутритивных потребностей каждого пациента. На фоне элиминационной диеты обнаружено снижение индекса активности ВБЭ, тогда как индекс рубцевания, как более статичный показатель оставался без значимых изменений (рис. 14). Снижение показателя EBDASI варьировало в диапазоне от 5 до 58 (в среднем 22,9), что свидетельствует о положительной динамике. Снижение ≥ 9 баллов считается признаком положительной динамики, тогда как увеличение на ≥3 балла об отрицательной динамике.

Выявление ПА и персонализированный подбор рациона в комплексной терапии способствовали улучшению состояния кожи, что стало возможным благодаря исключению из питания основного причинно-значимого белка.

ВЫВОДЫ

1. На основании выявления вариаций генов KRT5 (25%), KRT14 (62,5%) и PLEC (3,1%) по данным молекулярно-генетического исследования простая форма врожденного буллезного эпидермолиза диагностирована у 54 пациентов, при этом в 7 случаев выявлено несоответствие клинического фенотипа и генетически подтвержденной формы. Частота сенсибилизации к пищевым аллергенам в этой группе составляет 22,2% и статистически значимо не отличается от группы сравнения. Характерна высокая частота пищевой сенсибилизации в раннем возрасте ($p=0,03$) и сужение спектра сенсибилизации с возрастом. Наиболее распространенным аллергеном во всех возрастных группах являются белки коровьего молока.
2. Дистрофическая форма врожденного буллезного эпидермолиза, ассоциированная с патогенными вариантами в гене COL7A1, подтверждена у 119 пациентов. Пищевая сенсибилизация в этой группе выявлена в 37,8% случаев и встречается чаще, чем у детей с простой формой и детей группы сравнения ($p=0,04$). Характерна более высокая частота сенсибилизации к пищевым аллергенам в возрасте старше 4 лет, полисенсибилизация ($p=0,05$; по сравнению с моносенсибилизацией), расширение спектра сенсибилизации с возрастом. Наиболее распространенными аллергенами во всех возрастных группах являются белки коровьего молока, пшеницы, яйца, банана, сои. Особенностью является выявление сенсибилизации к аллергенам киви (Act d1, Act d2), осы (Vas5), что не исключает транскутанный путь сенсибилизации. Повышенные уровни общего IgE чаще встречаются у детей с дистрофической формой заболевания ($p<0.000$).
3. Пищевая аллергия подтверждена у 15% детей с врожденным буллезным эпидермолизом, у детей с простым буллезным эпидермолизом частота пищевой аллергии составила 13,0% (из них – 42,9% IgE-опосредованная), с дистрофическим - 16,0% (из них –78,9% IgE-опосредованная форма). При обеих формах врожденного буллезного эпидермолиза превалируют кожные проявления пищевой аллергии (69,2%), реже встречаются гастроинтестинальные (19,2%) и смешанные. Острые системные аллергические реакции на пищевые аллергены не отмечены.
4. У пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом и установленной пищевой аллергией наблюдаются более высокие показатели суммарного балла тяжести буллезного эпидермолиза по шкале EBDASI ($p<0,05$) и более высокие показатели активности зуда по шкале ВАШ ($p<0,05$), независимо от формы заболевания. Имеется сильная связь показателей активности врожденного буллезного эпидермолиза по шкале EBDASI с концентрацией общего

IgE сыворотки крови (r=0,75; p<0,05). Средние значения антропометрических индексов (WAZ, BAZ, HAZ) у детей с дистрофическим буллезным эпидермолизом и коморбидной пищевой аллергией ниже, чем у детей без пищевой аллергии.

5. На фоне персонализированной диетотерапии, включавшей элиминационный режим и нутритивную поддержку с использованием специализированных продуктов на разных этапах диетотерапии, у детей с врожденным буллезным эпидермолизом и пищевой аллергией удалось достичь купирования симптомов пищевой аллергии, снижения зуда (p<0,05), снижения активности врожденного буллезного эпидермолиза по шкале EBDASI (p<0,05), улучшения нутритивного статуса. У детей с дистрофическим буллезным эпидермолизом в отличие от детей с простой формой заболевания, не отмечалось значимого снижения sIgE к пищевым белкам на фоне элиминационной диеты.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При сборе анамнеза детей с врожденным буллезным эпидермолизом следует более тщательно собирать аллергологический анамнез, поскольку из-за выраженного повреждения барьерных свойств кожи и слизистых оболочек их можно отнести к группе риска по развитию пищевой аллергии.

2. Учитывая повышенный риск развития пищевой аллергии следует активизировать меры по поддержке грудного вскармливания этой категории пациентов, при необходимости искусственного или смешанного вскармливания, целесообразно рекомендовать гипоаллергенные смеси (на основе частично гидролизованного молочного белка). При наличии сенсибилизации к белкам коровьего молока детям с врожденным буллезным эпидермолизом, еще при отсутствии клинических реакций может быть рекомендовано использование лечебных смесей на основе высокогидролизованного молочного белка или аминокислот.

3. Детям с установленной аллергией к белкам коровьего молока для формирования полноценного рациона необходимо использовать смеси на основе высокогидролизованного молочного белка или аминокислот, на этапе расширения рациона может быть использована смесь на основе частично гидролизованного молочного белка после отрицательного результата открытой пищевой пробы.

4. При осуществлении наружной терапии детям с врожденным буллезным эпидермолизом следует учитывать, что средства ухода, содержащие латекс, соевые изоляты, продукты пчеловодства, могут приводить к транскутанной сенсибилизации к содержащимся в них аллергенным белкам, и способствовать в дальнейшем развитию пищевой аллергии на продукты, имеющие перекрестную реактивность.

5. Для оценки эффективности диетотерапии у детей с простым буллезным эпидермолизом рекомендуется проводить определение уровня sIgE в крови в динамике, что позволит отследить изменение чувствительности к пищевым белкам. У детей с дистрофическим буллезным эпидермолизом, у которых не наблюдается значимого снижения sIgE к пищевым белкам на фоне лечебной диетотерапии, диагностическое введение продукта возможно при отсутствии острых аллергических реакций, даже если уровни sIgE остаются повышенными.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Галимова А.А., Макарова С.Г., Мурашкин Н.Н. Особенности состояния кожного барьера у больных врождённым буллёзным эпидермолизом как фактор транскутанной сенсибилизации пищевыми аллергенами. Российский аллергологический журнал. 2022;19(4):508-518. https://doi.org 10.36691/RJA1568

2. Галимова А.А., Макарова С.Г., Мурашкин Н.Н. Клинические и иммунологические особенности пищевой аллергии при различных формах врождённого буллёзного эпидермолиза. Российский аллергологический журнал. 2023;20(3):299-308. https://doi.org10.36691/RJA11547

3. Галимова А.А., Макарова С.Г., Мурашкин Н.Н., Сновская М.А. Коморбидная пищевая аллергия у пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом. Медицинский алфавит. 2023;(8):82-85. https://doi.org10.33667/2078-5631-2023-8-82-85

4. Галимова А.А. Аллергия к белкам коровьего молока как модель пищевой аллергии у детей с врожденным буллезным эпидермолизом. Медицинский алфавит. 2023;(29):15-18

5. Галимова А.А., Макарова С.Г. Врождённый буллёзный эпидермолиз и эозинофильный эзофагит у девочки. Российский педиатрический журнал 2023;26(S5): 22-23.

6. Галимова А.А., Макарова С.Г., Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Вязанкина С.С. Пищевая аллергия как коморбидный фон у ребёнка с врождённым буллёзным эпидермолизом. Российский педиатрический журнал. 2021;24(4):250

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБКМ – аллергия на белки коровьего молока
БКМ – белки коровьего молока
ВБЭ – врожденный буллезный эпидермолиз
ВГС – высокогидролизованная смесь
ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
ДБЭ – дистрофический буллезный эпидермолиз
ПА – пищевая аллергия
ПБЭ – простой буллезный эпидермолиз
ЧГС – частично гидролизованная смесь
EBDASI –индекс активности и рубцевания буллезного эпидермолиза
HAZ – Z-score длина тела (рост)/возраст
THINC – шкала оценки нутритивных рисков
WAZ – Z-score масса тела/возраст