*На правах рукописи*

ОРЛОВА ОЛЬГА СЕРГЕЕВНА

# ОЦЕНКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ БУЛЛЕЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ

3.1.21. Педиатрия
3.1.23. Дерматовенерология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата 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, ведущий научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»

**Павловская Елена Вячеславовна**

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 или на сайте http://www.nczd.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2025 года

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

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы**

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) – группа заболеваний, характеризующихся повышенной хрупкостью кожи, общей чертой которых является образование пузырей в результате минимальной механической травмы с нарушением целостности дермо-эпидермального соединения (Has C. et al., 2020).

ВБЭ представлен 4 основными формами: простой, пограничной, дистрофической и синдромом Киндлер (Bardhan A. et al., 2020; Has C. et al., 2020). Каждый подтип ВБЭ возникает в результате мутаций в генах, кодирующих несколько различных белков, которые непосредственно участвуют в поддержании структурной стабильности кератиноцитов или их адгезии к подлежащей дерме (Fine J.D., 2010).

Тяжесть течения ВБЭ может варьировать от легкой до крайне тяжелой. Для некоторых форм заболевания характерно спонтанное появление пузырей, поражение слизистых оболочек полости рта с развитием микростомии и анкилоглоссии, патология зубочелюстной системы, желудочно-кишечного тракта с формированием стриктур пищевода, мочеполовой системы, развитие деформаций конечностей в виде контрактур и псевдосиндактилий. Все эти проявления в совокупности с тяжестью кожного процесса приводят к недостаточности питания различной степени выраженности (Bardhan A. et al., 2020; Mariath L.M. et al., 2020; Murat-Sušić S. et al., 2011).

Нарушение питания и недостаток в основных питательных веществах и энергии прямо пропорциональны степени тяжести ВБЭ. Стоит отметить, что недостаточность питания наиболее характерна для пограничной и дистрофической формы заболевания и обусловлена обширным поражением кожного покрова и вовлечением слизистых оболочек. При простом ВБЭ и синдроме Киндлер нутритивная недостаточность менее выражена (Fine J.D., 2010; Zidorio A.P. et al., 2015). Своевременная диагностика и коррекция недостаточности питания снижает вероятность осложнений и тяжелых исходов основного заболевания (Salera S. et al., 2020; Макарова С.Г. с соавт., 2019; Мурашкин Н.Н.с соавт., 2018).

В настоящее время значительное внимание уделяется использованию технологий интеллектуального анализа данных для диагностики и прогнозирования различных заболеваний. Эти подходы направлены на повышение качества медицинской помощи за счет более точного и своевременного выявления различных состояний и их исходов, а также оптимизации лечебно-диагностических мероприятий (Голубков А.В., 2021; Гусев А.В., 2017). Одним из ключевых направлений является применение методов машинного обучения, включая искусственные нейронные сети (ИНС), которые все чаще используются для решения задач прогнозирования заболеваний и анализа их особенностей. ИНС представляют собой математические модели, а также их программные или аппаратные реализации, которые имитируют принципы организации и функционирования биологических нейронных сетей (Силен Д. с соавт. 2018; Liu Y., 2020).

Использование точных прогнозных моделей на основе алгоритмов машинного обучения открывает новые возможности для диагностики осложнений ВБЭ, в том числе возникновения недостаточности питания с целью своевременного оказания нутритивной поддержки и планирования лечебных мероприятий, направленных на коррекцию нутритивного статуса. Разработка единых алгоритмов по диагностике, коррекции и мониторингу недостаточности питания у детей с ВБЭ с использованием ИНС определяют данную диссертационную работу как актуальное, научно и практически значимое исследование.

**Степень разработанности темы**

В настоящее время не существует патогенетического лечения ВБЭ, а имеющиеся терапевтические мероприятия носят симптоматический и, зачастую, паллиативный характер (Murat-Sušić S. et al., 2011; Bardhan A. et al., 2020). В связи с этим продолжается разработка новых подходов к лечению, оценке и коррекции осложнений при ВБЭ (Baardman R. et al., 2022).

Ряд исследований демонстрирует высокую частоту нутритивной недостаточности у детей с дистрофическим ВБЭ и более низкую - у детей с простой формой заболевания, однако распространенность недостаточности питания у детей с редкой пограничной формой ВБЭ не изучена. Также, отсутствуют эффективные инструменты прогнозирования недостаточности питания при различных формах заболевания (Freeman E. et al., 2008; Fine J.D., 2010; Salera S. et al., 2020).

Недостаточность питания у детей с ВБЭ представляет собой актуальную, но недостаточно разработанную проблему. Прогнозирование нутритивной недостаточности у детей данным заболеванием имеет важное клиническое значение и решение этой задачи на современном этапе наиболее оптимально и эффективно может быть осуществлено с использованием инструментов искусственного интеллекта (ИИ).

**Цель исследования**

Для оптимизации тактики ведения детей с врожденным буллезным эпидермолизом разработать шкалу комплексной количественной оценки и прогнозирования риска недостаточности питания у детей с различными формами заболевания с использованием инструментов искусственного интеллекта.

**Задачи исследования:**

1. Провести генетическое исследование с целью верификации различных форм врожденного буллезного эпидермолиза.
2. Оценить наличие и степень тяжести недостаточности питания, а также особенности нутритивного статуса у детей с от 3 до 18 лет с различными формами врожденного буллезного эпидермолиза.
3. Определить наиболее значимые показатели нутритивного статуса и разработать модель прогнозирования недостаточности питания у пациентов с различными формами буллезного эпидермолиза, определить метрики модели.
4. В процессе обучения модели выявить ключевые факторы, влияющие на ее чувствительность к прогнозированию недостаточности питания у пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом.
5. Провести оценку состоятельности модели прогнозирования недостаточности питания на проспективных данных. На основании полученных данных разработать шкалу для оценки риска недостаточности питания у пациентов с различными формами врожденного буллезного эпидермолиза и оценить ее эффективность в реальной клинической практике.

**Научная новизна**

Впервые были использованы инструменты искусственного интеллекта для построения модели прогнозирования нутритивной недостаточности у детей с ВБЭ.

Впервые проведена комплексная оценка состояния питания у детей с различными формами ВБЭ, включая пограничную. Впервые у детей с редкой пограничной формой ВБЭ определена частота недостаточности питания, которая составила 50%.

Впервые проведено исследование особенностей минеральной плотности костной ткани в группе детей с различными формами ВБЭ, включая детей с пограничной формой заболевания, которое продемонстрировало, что данная категория пациентов, также как и дети с дистрофической формой ВБЭ, находится в группе риска по нарушению минерализации костной ткани.

Впервые при помощи модели машинного обучения разработан прикладной инструмент для комплексной количественной оценки и прогнозирования риска нутритивной недостаточности у детей с ВБЭ.

**Теоретическая и практическая значимость**

Результаты исследования позволили оценить частоту недостаточности питания у детей с простым, пограничным и дистрофическим буллезным эпидермолизом, установить, что снижение показателя роста к возрасту (Height-for-Age Z-score, HAZ) у детей с ВБЭ характеризует наиболее тяжелые формы хронической недостаточности питания.

Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что дети с пограничной формой ВБЭ, также как и дети с дистрофической формой заболевания, находятся в группе риска по нарушению минерализации костной ткани.

По результатам диссертационной работы выявлен комплекс наиболее значимых показателей для прогнозирования и идентификации степени нутритивной недостаточности у пациентов с различными формами ВБЭ. В качестве ключевых биохимических маркеров должны использоваться уровни альбумина, железа, кальция и витамина D в крови, которые отражают не только нутритивный статус, но и общее состояние метаболического гомеостаза пациента.

Разработанная в рамках исследования модель машинного обучения для прогнозирования недостаточности питания позволяет верно определить отсутствие недостаточности питания у пациентов с ВБЭ в 100% случаев при включении в модель показателя роста к возрасту (класс 0, HAZ > 2) и в 83% случаев при включении а в модель показателя индекс массы тела к возрасту BAZ (класс 0, BAZ > -1).

По результатам проведенного исследования определены ключевые факторы, влияющие на оценку состояния питания пациентов с ВБЭ: возраст пациента, тяжесть течения заболевания, лабораторные показатели (альбумин, кальций, железо, витамин B12 и витамин D), показатели костного обмена (минеральная плотность костной ткани и Z-критерий остеоденситометрии), что имеет важное клиническое значение для разработки стратегий лечения и питания данной категории пациентов.

Результаты данного исследования позволили разработать шкалу оценки риска нутритивной недостаточности у пациентов с ВБЭ. Оценка разработанной шкалы в реальной клинической практике показала, что данный инструмент адекватно отражает нутритивные риски у пациентов с различными формами ВБЭ.

Результаты диссертационной работы позволили оптимизировать существующие подходы к диагностике недостаточности питания у детей с ВБЭ, а также разработать практические рекомендации по определению наличия и риска нутритивной недостаточности, возможные пути снижения негативного влияния недостаточности питания на организм, что оказывает значительный положительный эффект на качество и продолжительность жизни пациентов, а также имеет высокую социальную значимость.

**Внедрение результатов работы в практику**

Основные положения диссертационной работы внедрены и используются в клинической практике ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России (г. Москва), ГАУЗ

«РККВД» (г. Казань), ГБУЗ «ККВД» Министерства здравоохранения Краснодарского края (г. Краснодар), ГБУ Ростовской области «ОДКБ» (г. Ростов-на-Дону) и ГБУЗ «НИКИ детства МЗ МО» (г. Москва), а также внедрены в учебный процесс на кафедре дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» Управления делами Президента Российской Федерации.

**Личное участие автора в получении научных результатов**

Автором проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по данной научной проблеме, определены цель и задачи научной работы, положения, выносимые на защиту, разработан дизайн. Автором проведен сбор необходимых данных, подготовлена база данных пациентов, осуществлена ее обработка, анализ и интерпретация полученных результатов с написанием публикаций и подготовкой докладов по теме диссертационной работы.

**Методология и методы исследования**

В данном нерандомизированном контролируемом экспериментальном исследовании были применены актуальные доказательные клинико-статистические методы, проведена оценка антропометрических показателей детей с различными типами ВБЭ с помощью программы ВОЗ ANTHRO plus, определение уровня лабораторных показателей крови, костного возраста и денситометрии, определено влияние степени тяжести клинических проявлений основного заболевания на состояние питания.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. У детей с различными формами ВБЭ наблюдается нарушение нутритивного статуса, утяжеляющее течение заболевания. Оценка антропометрических показателей для диагностики недостаточности питания должна проводиться с учетом тяжести течения заболевания и оценки уровня макро- и микронутриентов.
2. Дети с редко встречающейся пограничной (не летальной) формой ВБЭ имеют высокий риск недостаточности питания, сопоставимый с риском у детей с дистрофической формой. Также, данная категория пациентов находится в группе риска по нарушению минерализации костной ткани.
3. Оценка, своевременная диагностика и регулярный мониторинг наличия и степени нутритивной недостаточности необходимы пациентам с ВБЭ для своевременной коррекции состояния питания, профилактики осложнений и предотвращения преждевременной инвалидизации.
4. Разработанный с использованием возможностей искусственного интеллекта инструмент оценки риска нутритивной недостаточности позволяет эффективно оценивать и мониторировать степень нутритивных рисков и состояние пищевого статуса у детей с ВБЭ.

**Степень достоверности результатов**

Учитывая редкость ВБЭ, в исследовательские группы было включено достаточное количество пациентов, что обеспечивает их статистическую сопоставимость и подтверждает надежность полученных результатов. В процессе работы был выполнен необходимый объем клинико-лабораторных, инструментальных и статистических исследований, что позволяет считать выводы и практические рекомендации, сформулированные по итогам исследования, статистически значимыми и достоверными.

**Апробация работы**

Материалы диссертационной работы продемонстрированы на XVII Научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов «Санкт-Петербургские дерматологические чтения» (Санкт-Петербург, 2023), 23 Всемирной конференции по дерматологии и лазерной терапии (Дубай, 2024), XVII Всероссийском Съезде

Национального Альянса Дерматовенерологов и Косметологов (Москва, 2024), V Всероссийском конгрессе «5П Детская медицина» (Москва, 2024), Всероссийской мультимедийной конференции "Орфанетика" (Москва, 2024), I Африканском международном конгрессе по буллезному эпидермолизу (Каир, 2024), II Всемирном конгрессе по редким заболеваниям кожи (Париж, 2024), I Всероссийском форуме с международным участием «Здоровье детей – национальный приоритет России».

**Публикации по теме работы**

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 7 публикации в журналах, включенных в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

**Структура и объем диссертации:**

Диссертация изложена на 152 страницах и состоит из введения, обзора литературы, описания методов и объема проведенных исследований, 2 главы собственных исследований, заключения, основных выводов по работе, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 152 источника, среди которых 58 отечественных и 94 иностранных. Работа иллюстрирована 6 таблицами и 34 рисунками.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы

Работа проводилась в период с ноября 2022 г. по май 2024 г. на базе НИИ детской дерматологии (руководитель - д.м.н., профессор Мурашкин Н.Н.) федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – д.м.н., профессор А.П. Фисенко).

В исследование включен 101 пациент с ВБЭ: 25 пациентов с простой формой, 10 с пограничной формой и 66 детей с дистрофической формой ВБЭ.

На проведение исследования было получено разрешение Локального этического комитета ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, протокол № 12 от 23 декабря 2022 года.

Критерии включения в исследование: дети от 3 до 18 лет с подтвержденным диагнозом ВБЭ, проходившие лечение в отделении дерматологии и аллергологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Критерии исключения: пациенты возрастом менее 3 лет, отсутствие генетического анализа, пациенты с синдромом Киндлер.

В соответствии с дизайном исследования (рисунок 1) были определены и оценены клинические и метаболические показатели, проведена диагностика и оценка нутритивной недостаточности, включая использование шкалы оценки нутритивных рисков Tool to Help Identify Nutritional Compromise (THINC), предназначенной для детей с ВБЭ; оценена тяжесть состояния пациентов посредством Бирмингемского индекса тяжести ВБЭ (BEBS); построена и проверена на состоятельность модель прогнозирования риска нутритивной недостаточности. Для модели были определены метрики качества и проведена апробация на проспективных данных. На основании полученных результатов о влиянии клинических и лабораторных показателей на диагностику нутритивной недостаточности при ВБЭ были разработаны рекомендации, направленные на комплексную количественную оценку и прогнозирование риска развития недостаточности питания у детей с ВБЭ.

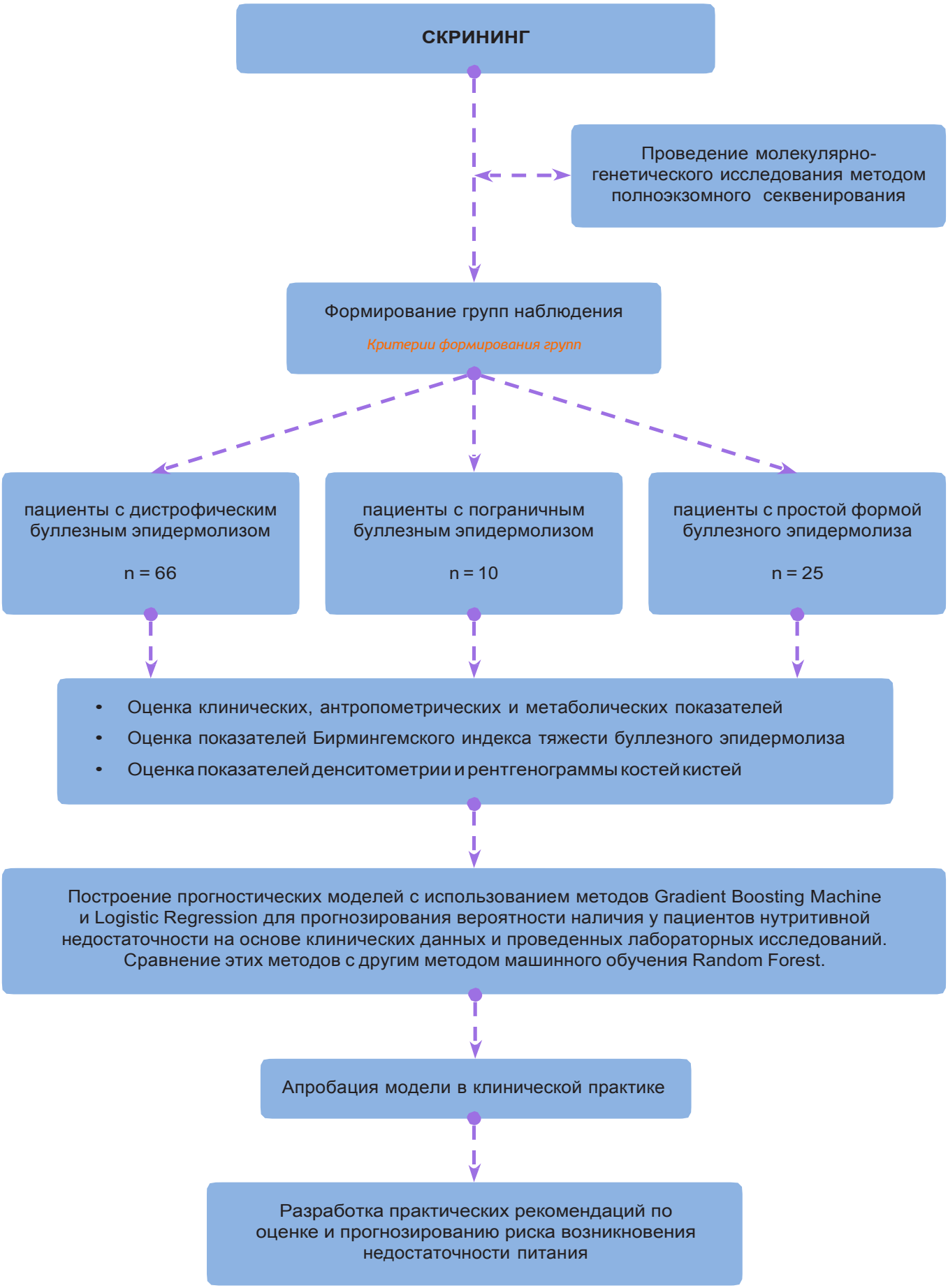



Рисунок 1. Дизайн исследования

**Клинические методы исследования**

В рамках стационарного лечения всем детям с ВБЭ проводилось комплексное обследование, которое заключалось в сборе анамнеза болезни, семейного анамнеза, выполнении лабораторных и инструментальных исследований. Диагноз ВБЭ устанавливался на основании жалоб, анамнестических данных и клинической картины заболевания (локального статуса кожного патологического процесса). Верификация клинической формы ВБЭ проводилась посредством молекулярно-генетического исследования. Тяжесть клинических проявлений ВБЭ оценивалась при помощи Бирмингемского индекса оценки тяжести буллезного эпидермолиза (BEBS).

**Методы оценки нутритивного статуса**

Определение массы тела и роста проводилось с использованием стандартных откалиброванных весов и ростомера. В 3х случаях из-за выраженных контрактур рост ребенка измеряли как сумму нескольких измерений.

Оценка показателей физического развития детей проводилась с помощью специализированного пакета прикладных программ ВОЗ Anthro и Anthro Plus. Учитывались следующие величины Z-score: масса тела для возраста (WAZ), длина тела (рост) для возраста (HAZ), индекс массы тела для возраста (BAZ). Пациенты с Z-score массы тела в интервале от -1 до -2, согласно рекомендациям, рассматривались как дети с легкой степенью недостаточности питания. BAZ в интервале от -2 до -3 соответствовали недостаточности питания умеренной степени, ниже -3 – тяжелой недостаточности питания (Mehta N.M. et al., 2013). Дефицит массы тела (WAZ) или недостаточный рост (HAZ) ребенка соответствовали Z-score < -2SD. Комплексная оценка статуса питания у детей с ВБЭ проводилась посредством шкалы THINC (Haynes L., 2007; Епишев, 2018).

**Лабораторные методы исследования**

Взятие крови для исследования лабораторных показателей осуществляли в плановом порядке при поступлении ребенка в отделение после осмотра врачом-дерматологом. В исследовании у всех детей осуществлялись общеклинические анализы крови, биохимический анализ крови и молекулярно-генетическое исследование методом полноэкзомного секвенирования.

Для определения биохимических показателей была использована аппаратура UniCel DxC 800 Synchron Clinical Systems (Beckman Coulter, USA). Определение показателей Витамин B12, Фолиевая кислота, СТГ, IgE проводилось посредством Access ® 2 (Beckman Coulter, USA), определение Витамина D проводилось на аппарате Liaison XL (DiaSorin, Italy), ферритина на аппарате Architect i100SR (Abbott, USA).

**Молекулярно-генетическая диагностика**

Клиническая форма ВБЭ устанавливалась на основании молекулярно-генетической диагностики методом массового параллельного секвенирования на оборудовании Ion S5, производства компании Thermo Fisher Scientific (США) в лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (зав. лабораторией д.б.н. Савостьянов К. В.). Поиск нуклеотидных последовательностей генов проводился в биоинформационной базе данных NCBI (National Center for Biotechnological Information, USA).

**Инструментальные методы исследования**

Определение минеральной плотности костной ткани (МПК) осуществляли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника LI-LIV (остеоденситометрия) на LunarDPX-MD (GE Medical Systems, USA, 07-2012) на базе

отделения лучевой диагностики НИИ педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (заведующий отделением, к.м.н. А.В. Аникин). Снижение МПК диагностировали при значении Z-score не более -2 SD. Окончательный результат Z-score анализировали при пересчете на костный возраст ребенка. Оценка костного возраста детей проводилась по данным рентгенографии кистей с захватом лучезапястных суставов в прямой проекции. Анализ рентгенограмм проводился при использовании программ «Auxology» 20 bone и рентгеновской таблицы костного возраста для здоровых детей и подростков средней полосы РФ (Жуковский М.А., 1995).

**Статистические методы исследования**

Ввод, накопление, хранение и первичная сортировка данных осуществлялись с использованием ПК и ППП Excel. Математико-статистическая обработка данных исследования проводилась в операционной системе Windows 7 Профессиональная (Microsoft, США) и осуществлена при помощи многоуровневого языка программирования Python и встроенных библиотек Pandas (для операций с числовыми таблицами), NumPy (для математических вычислений), scipy (для выполнения статистических расчетов), matplotlib, seaborn (обе библиотеки используются для визуализации данных) (Гусев А.В. с соавт., 2022; Карышев М.Ю., 2018; Bruce P.C., 2017). В ходе статистического анализа предварительно проверялась нормальность распределения показателей с помощью теста Шапиро-Уилка. Для определения статистически значимой разницы показателей между группами использовался критерий Крускала-Уоллеса. Изучение связи между признаками осуществлялось с помощью параметрических коэффициентов корреляции r Пирсона и Спирмена (Буланов Н.М. с соавт., 2021).

**Построение математической модели прогнозирования**

Построение математической модели прогнозирования осуществлялось посредством использования многоуровневого языка программирования Python и встроенных библиотек машинного обучения Scikit-learn для построения традиционных моделей машинного обучения (Liu Y., 2020). Для построения модели прогнозирования была выполнена обработка данных (Гусев А.В. с соавт., 2022), которая включала преобразование категориальных переменных в числовой формат, выбор показателей WAZ, HAZ и BAZ в качестве целевых переменных для прогнозирования недостаточности питания, а также разделение базы данных на обучающую и тестовую выборки для проверки эффективности модели на данных, которые не использовались в процессе обучения, а также балансировку классов для уравнивания количества наблюдений между классами целевой переменной. Для разработки модели прогнозирования были выбраны такие алгоритмы машинного обучения, как GradientBoostingClassifier, LogisticRegression и RandomForestClassifier (Карышев М.Ю., 2018; Liu Y., 2020). Данные алгоритмы позволили выявить наиболее значимые признаки для прогнозирования недостаточности питания и повысить точность предиктивной модели.

**Методы оценки качества модели прогнозирования**

Для оценки качества моделей и сравнения различных алгоритмов использовались следующие метрики (Гусев А.В. с соавт., 2022; Liu Y., 2020): accuracy (точность), sensitivity (чувствительность), specificity (специфичность), precision (точность в пределах класса), recall (полнота), F-мера. Все положения и выводы в данной работе основываются на применении актуальных математико-статистических методов (Гонатаев Р.Г. с соавт., 2022). В исследовании активно использовались современные вычислительные технологии и соответствующее программное обеспечение.

**Анкетирование медицинских специалистов**

Для оценки удобства использования имеющегося инструмента оценки нутритивных рисков THINC и его сравнения с разработанной шкалой оценки нутритивной недостаточности было проведено анкетирование медицинских специалистов посредством электронной рассылки опросника врачам-дерматологам, являющимися членами Общества детских дерматологов. Необходимо было ответить на следующие вопросы:

1. Оцените удобство заполнения опросника THINC и шкалы оценки нутритивной недостаточности по 5-балльной шкале, где 5 баллов-очень удобная, 1 балл-очень не удобная
2. Оцените длительность заполнения опросника THINC и шкалы оценки нутритивной недостаточности по 5-балльной шкале, где 5 баллов-очень долго, 1 балл-очень быстро
3. Оцените, насколько вопросы опросника THINC и шкалы оценки нутритивной недостаточности были понятными для Вас, где 5 баллов-совсем непонятные, 1 балл-достаточно понятные
4. Оцените, насколько Вы были бы готовы рекомендовать данные инструменты для оценки недостаточности питания у пациентов с ВБЭ своим коллегам, где 5 баллов-с удовольствие рекомендую, 1 балл-категорически не рекомендую
5. Какие инструменты для оценки недостаточности питания Вы используете у пациентов с ВБЭ?

А) я не оцениваю состояние питания пациентов с ВБЭ
Б) рассчитываю индекс массы тела
В) использую программу ВОЗ Anthro или Anthro +
Г) провожу опрос по фактическому питанию
Д) назначаю лабораторные исследования, которые включают определение макро- и микроэлементов, витаминов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### Клиническая характеристика пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом, включенных в исследование

В настоящее исследование был включен 101 ребенок, находившийся на обследовании и лечении в отделении дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с 2022 по 2024 год с диагнозом врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) в возрасте от 3 лет до 17 лет 10 месяцев, средний возраст 9,64 ± 3,98 лет.

Среди пациентов было 58 (57,4%) девочек, средний возраст 9,55 ± 3,98 и 43 (42,5%) мальчика, средний возраст 9,77 ± 4,03. Группа пациентов с простым ВБЭ составила 25 (24,7%) человек: 16 девочек (64%), средний возраст 9,38 ± 3,96 лет и 9 мальчиков (36%), средний возраст 9,56 ± 4,16 лет. Группа пациентов с пограничной формой ВБЭ составила 10 (9,9%) человек: 6 девочек (60%), средний возраст 8 ± 3,9 лет и 4 мальчика (40%), средний возраст 10,75 ± 4,72. Группа пациентов с дистрофической формой ВБЭ включала 66 (65,34%) пациентов: 36 (54,5%) девочек, средний возраст 9,89 ± 4,05 и 30 (45,5 %) мальчиков, средний возраст 9,7 ± 4,04.

### Осложнения со стороны органов желудочно-кишечного тракта

В группе пациентов с простой формой ВБЭ только в 1 пациент (4%) предъявлял жалобы на наличие запоров, остальные пациенты не отмечали поражения слизистых оболочек или наличие патологии со стороны желудочно-кишечного тракта. В группе с пограничным ВБЭ наличие трещин прямой кишки вследствие запоров отмечалось у 2 пациентов (20%), при этом

осложнений в виде микростомии, анкилоглоссии и стенозов пищевода не было отмечено. В группе пациентов с дистрофическим ВБЭ микростомия наблюдалась у 48 пациентов (72%), анкилоглоссия у 55 пациентов (83,3%), стеноз пищевода у 39 пациентов (59%), трещины прямой кишки и запоры у 16 (24,2%) и 44 (66,6%) пациентов соответственно.

**Оценка тяжести течения врожденного буллезного эпидермолиза**

Медиана BEBS у детей с простой формой составила 7,01 баллов [2,5; 8,75], что соответствует легкой степени тяжести ВБЭ. У детей с пограничной формой ВБЭ медиана индекса BEBS соответствовала 12,02 [10,38; 13,5], что больше, чем при простом ВБЭ, однако также соответствует легкому течению. Увеличение медианы индекса BEBS связано с поражением слизистых оболочек и наличием недостаточности питания. При обследовании пациентов с дистрофической формой ВБЭ медиана индекса BEBS составила 32,41балла [25,5; 38,88] (рисунок 2). При этом суммарные баллы BEBS 0-20 наблюдались у 9 пациентов (8,9%), 21-45 баллов у 49 пациентов (48,5%) и более 46 баллов у 8 пациентов (7,9%). По результатам проведенной оценки тяжести состояния в группах детей с простым, пограничным и дистрофическим ВБЭ выявлены достоверно значимые различия Бирмингемского индекса тяжести ВБЭ (p = 0,001).

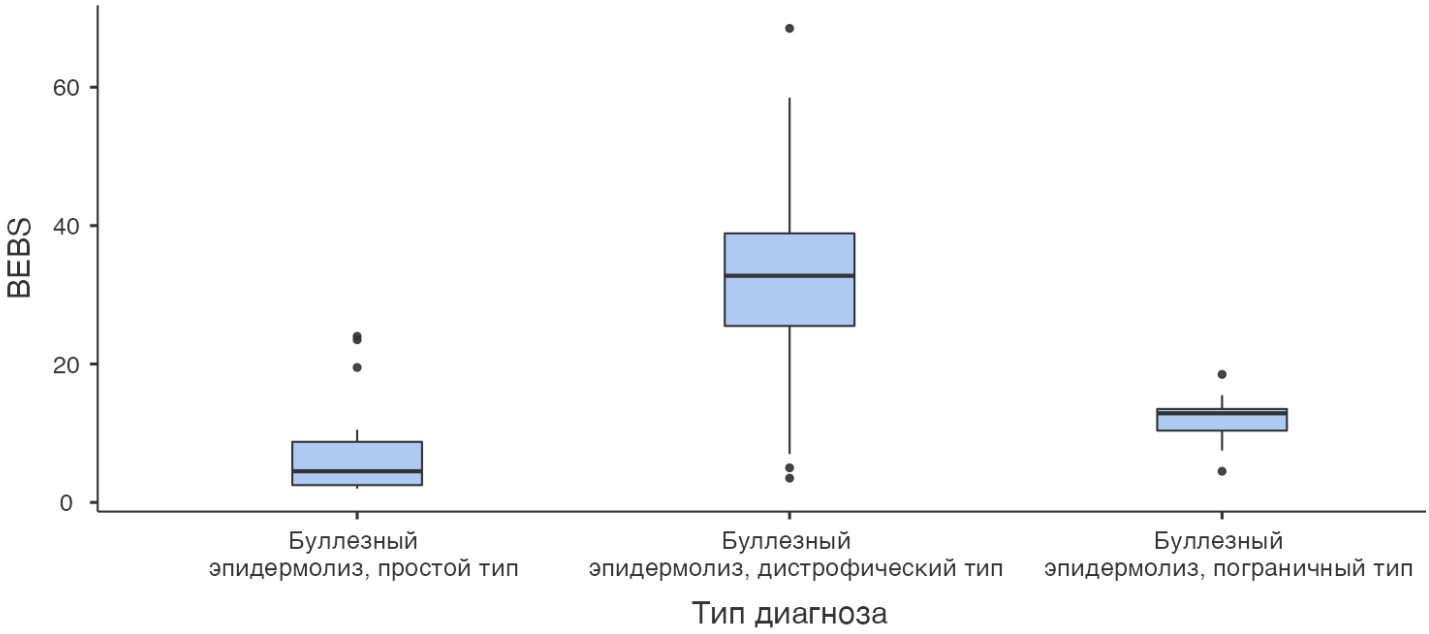



Рисунок 2. Распределение показателя BEBS в исследуемых группах пациентов

**Оценка лабораторных показателей**

У пациентов оценивались уровни следующих показателей в сыворотке крови: альбумин, кальций, магний, железо, ферритин, С-реактивный белок, витамин D и витамин B12. Исследуемые лабораторные показатели в группе пациентов с простой формой ВБЭ находились в нормальных пределах, за исключением уровня железа, уровень которого был снижен у 6 (24%) пациентов (14,26 [10,5; 22,68]). У пациентов с пограничной формой ВБЭ выявлено снижение уровня витамина D (24,9 [17,4; 35,8]). Недостаточность и дефицит витамина D выявлен у 3 (30%) и 2 (20%) пациентов соответственно. Медиана уровня витамина B12 составила 521,4 [492,25; 607,5], недостаточность выявлена у 1 (1%) пациента, дефицит цианкоболамина выявлен у 2 (2%) пациентов. В группе пациентов с дистрофической формой ВБЭ отмечались явные отклонения от нормы следующий маркеров: альбумина (Me 37,6 [32,36; 40,48]), железа (Me 6,27 [3,31; 13,11]), С-реактивного белка (Me 9,09 [1,85; 33,55]),

витамина B12 (Me 519,8 [388,57; 638,8]]) и витамина D (Me 32,07 [20,05; 38,12]). Гипоальбуминемия встречалась у 22 (33,3%) пациентов с дистрофическим ВБЭ, дефицит железа у 38 (57,5%) пациентов, повышение С-реактивного белка у 39 (59,09%) пациентов, недостаточность витамина B12 выявлена у 11 (16,6%) пациентов, дефицит витамина B12 у 4 (6,06%) пациентов, у 9 (13,6%) отмечалась недостаточность витамина D, дефицит у 22 (33,3%), глубокий дефицит витамина D отмечен у 6 (9,09%) пациентов. При исследовании уровня кальция в сыворотке крови медиана составила 2,38 [2,29; 2,44], гипокальцемия отмечена у 15 (22,7%) пациентов. Медиана уровня магния составила 0,85 [0,81; 0,91], снижение уровня магния выявлено у 4 (6,06%) пациентов с дистрофической формой ВБЭ (таблица 1).

Таблица 1. Данные лабораторных показателей (представлены в виде медианы, Q1, Q3):

| | **ПБЭ** | **ПогБЭ** | **ДБЭ** | **p-value** |
|---|---|---|---|---|
| | n = 25 | n = 10 | n = 66 | |
| **Альбумин** | 42,64 [41,4; 44,69] | 42,85 [39,73; 43,89] | 37,6 [32,36; 40,48] | 0,001 |
| **Кальций** | 2,46 [2,39; 2,53] | 2,44 [2,37; 2,48] | 2,38 [2,29; 2,44] | 0,001 |
| **Магний** | 0,84 [0,81; 0,86] | 0,89 [0,84; 0,95] | 0,85 [0,81; 0,91] | 0,016 |
| **Железо** | 14,26 [10,5; 22,68] | 10,54 [10,22; 12,19] | 6,27 [3,31; 13,11] | 0,001 |
| **Ферритин** | 30,9 [22,15; 45] | 29,65 [20,65; 31,67] | 21,37 [16,75; 32,4] | 0,206 |
| **С-реактивный белок** | 1 [0,4; 12,3] | 1,37 [1,25; 2,1] | 9,09 [1,85; 33,55] | 0,001 |
| **Витамин B12** | 558,7 [508,6; 730] | 521,4 [492,25; 607,5] | 519,8 [388,57; 638,8] | 0,167 |
| **Витамин D** | 38,1 [31,2; 38,9] | 24,9 [17,4; 35,8] | 32,07 [20,05; 38,12] | 0,013 |

**Исследование состояния питания пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом**

При анализе антропометрических показателей (таблица 2) в группе пациентов с простым ВБЭ ожирение было выявлено у 11 (44%) пациентов (WAZ > 2, BAZ >2), низкорослость на фоне хронической белково-энергетическая недостаточности (HAZ < -2) диагностирована 1 (4%) пациенту, легкая степень недостаточности питания выявлена у 5 (20%) пациентов. У детей с пограничной формой ВБЭ недостаточность питания (WAZ < -2) отмечалась у 3 (30%) пациентов, низкорослость на фоне хронической белково-энергетической недостаточности (HAZ < -2) у 2 (20%) пациентов.

Таблица 2. Распределение антропометрических показателей:

| | **ДБЭ** | **ПогБЭ** | **ПБЭ** | **p-value** |
|---|---|---|---|---|
| | n = 66 | n = 10 | n = 25 | |
| | **Mean ± std** | **Mean ± std** | **Mean ± std** | |
| **WAZ** | -1,49 ± 1,38 | -0,96 ±1,18 | 0,38 ± 1,04 | 0,001 |
| **BAZ** | -2,04 ± 1,71 | -0,75 ±1,15 | 0,18 ±1,58 | 0,001 |
| | **Me (Q1;Q3)** | **Me (Q1;Q3)** | **Me (Q1;Q3)** | |
| **HAZ** | -0,9 [-2,25; -0,13] | -0,53 [-1,55; -0,15] | 0,5 [0,08; 1,13] | 0,001 |

У пациентов с дистрофическим ВБЭ тяжелая степень недостаточности питания (BAZ <-3) выявлена у 20 (30,3%) человек, средняя степень (BAZ > -3 < -2) у 12 (18,18%) человек и недостаточность питания легкой степени (BAZ > -2 <-1) у 15 (22,7 %) человек. Стоит отметить, что низкорослость на фоне хронической белково-энергетической недостаточности (HAZ < -2) была диагностирована 21 (31,8%) пациенту.

Частота недостаточности питания у детей с дистрофическим ВБЭ составила 71%, у детей с простой формой - 36%. Впервые у детей с редкой пограничной формой ВБЭ определена частота недостаточности питания, которая составила 50%.

**Минеральная плотность костной ткани у пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом**

Исследование минеральной плотности костной ткани (МПК) проведено 86 пациентам с простым, пограничным и дистрофическим ВБЭ, из них 46 (53,4%) девочек и 40 (46,5%) мальчиков. Средний возраст пациентов 12,67 ± 3,7 лет. Распределение показателя МПК представлено на рисунке 3.

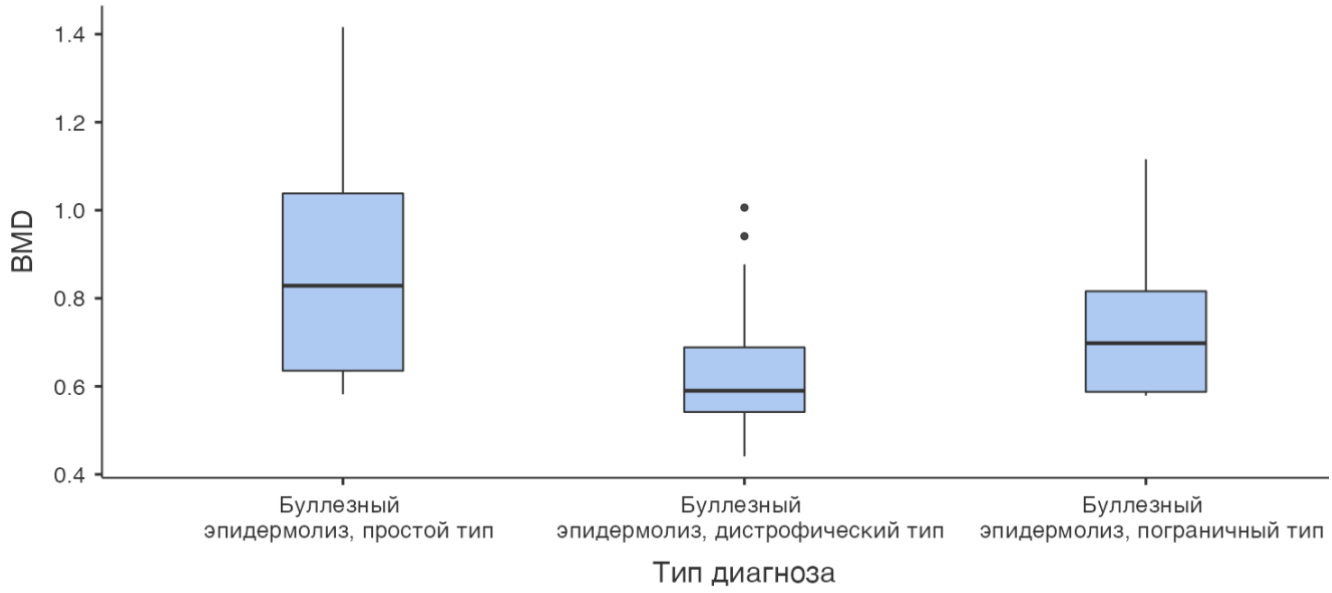



Рисунок 3. Распределение показателей минеральной плотности костной ткани (BMD) у детей с различными формами ВБЭ

Группа пациентов с простой формой ВБЭ состояла из 20 человек, из них 12 (60%) девочек и 8 (40%) мальчиков, средний возраст 12,9 ± 4,46 лет. По данным рентгенографии кистей для оценки костного возраста у 13 (65%) пациентов костный возраст соответствовал календарному, у 7 (35%) костный возраст опережал календарный. По результатам оценки МПК посредством остеоденситометрии у всех пациентов с простым ВБЭ Z-критерий находился в диапазоне от 0 до +2,5, а средний показатель МПК (BMD, г/см$^2$) соответствовал нормальному и составил 0,882 ± 0,292.

В исследовании принимали участие 8 человек с пограничным ВБЭ, 4 девочки (50%) и 4 мальчика (50%), средний возраст 12,8 ± 2,9 лет. В данной группе у 3 (37,5%) пациентов костный возраст соответствовал календарному, у 5 (62,5%) костный возраст отставал от календарного. При исследовании МПК Z-критерий остеоденситометрии у 4 пациентов (50%) находился в диапазоне от -2,3 до 0,1, при этом средний показатель МПК (BMD, г/см$^2$) был снижен и соответствовал 0,750 ± 0,211.

Группа пациентов с дистрофическим ВБЭ состояла из 58 человек, 33 (56,89%) девочки и 25 (43,1%) мальчиков, средний возраст 11,8 ± 4,39 лет. Данные рентгенографии кистей при оценке костного возраста свидетельствовали об отставании костного возраста от календарного у 39 человек (45,3%). У 40 человек (46,5%) костный возраст соответствовал

календарному, у 7 пациентов (8,13%) костный возраст опережал календарный. По данным остеоденситометрии у 12 пациентов (20,6%) с дистрофическим ВБЭ Z-критерий находился в диапазоне от -4,9 до -2,5, у остальных 46 человек (79,3%) от -2,5 до 0, средний показатель МПК (BMD, г/см$^2$) составил 0,621 ± 0,132, что соответствует низкой минерализации костной ткани.

**Результаты молекулярно-генетического исследования**

Для верификации диагноза и формы ВБЭ пациентам проводилось молекулярно-генетическое исследование. Распределение генов с выявленными мутациями представлено на рисунке 4.

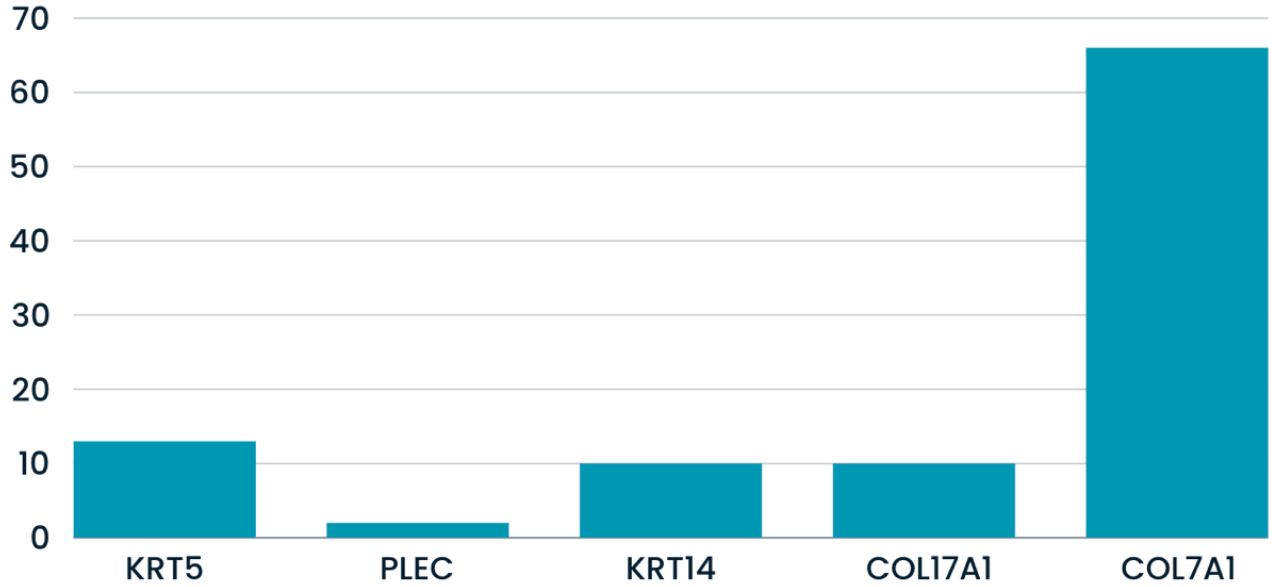



Рисунок 4. Гены с выявленными мутациями у пациентов с ВБЭ.

Наибольшую группу, 66 (65,34%) человек, составили пациенты с вариантами в гене COL7A1, отвечающем за развитие дистрофического ВБЭ аутосомно-доминантного и аутосомно-рецессивного типа наследования. Распределение оказалось следующим: с аутосомно-рецессивным типом наследования выявлено – 59 (89,39%) пациентов, с аутосомно-доминантным дистрофическим ВБЭ − 7 (10,6%) пациент.

Вторая группа - 25 (24,75%) пациентов, с вариантами в генах, отвечающих за развитие простой формы ВБЭ аутосомно-доминантного и аутосомно-рецессивного типа наследования. В данной группе пациентов выявлено 3 генетических варианта, из них все 25 в гетерозиготном состоянии в 3 генах, отвечающих за аутосомно-доминантный простой ВБЭ: 13 вариантов в KRT5, 10 вариантов в KRT14, 2 −в PLEC.

Третья группа включала 10 (9,9%) пациентов с вариантами в гене COL17A1, ответственном за развитие пограничной формы ВБЭ аутосомно-рецессивного типа наследования. Все варианты мутаций в гене COL17A1 описаны как патогенные.

**Построение модели прогнозирования на основании показателя HAZ (индекса роста для возраста)**

Учитывая то, что пациенты с ВБЭ преимущественно страдают от хронической нутритивной недостаточности, целевой переменной для построения прогнозной модели был выбран показатель HAZ (длина тела/рост для возраста). Значения данного показателя были разделены на 2 класса: класс 0 – отсутствие недостаточности питания (HAZ > 2), класс 1 – наличие недостаточности питания (HAZ < -2). При построении модели прогнозирования

наиболее лучшие результаты показала модель RandomForestClassifier.

Для предсказания наличия или отсутствия нутритивной недостаточности была использована тестовая выборка пациентов (n=14) с наличием проспективных данных. В ходе построения прогнозной модели для данной выборки пациентов у 8 пациентов нутритивная недостаточность отсутствовала (50%, класс 0) и у 6 пациентов была диагностирована нутритивная недостаточность (42,8%, класс 1). Для дополнительной оценки состоятельности модели прогнозирования была использована матрица ошибок тестовой выборки (n=14), которая показывала, как точно модель способна классифицировать случаи нутритивной недостаточности (рисунок 5).

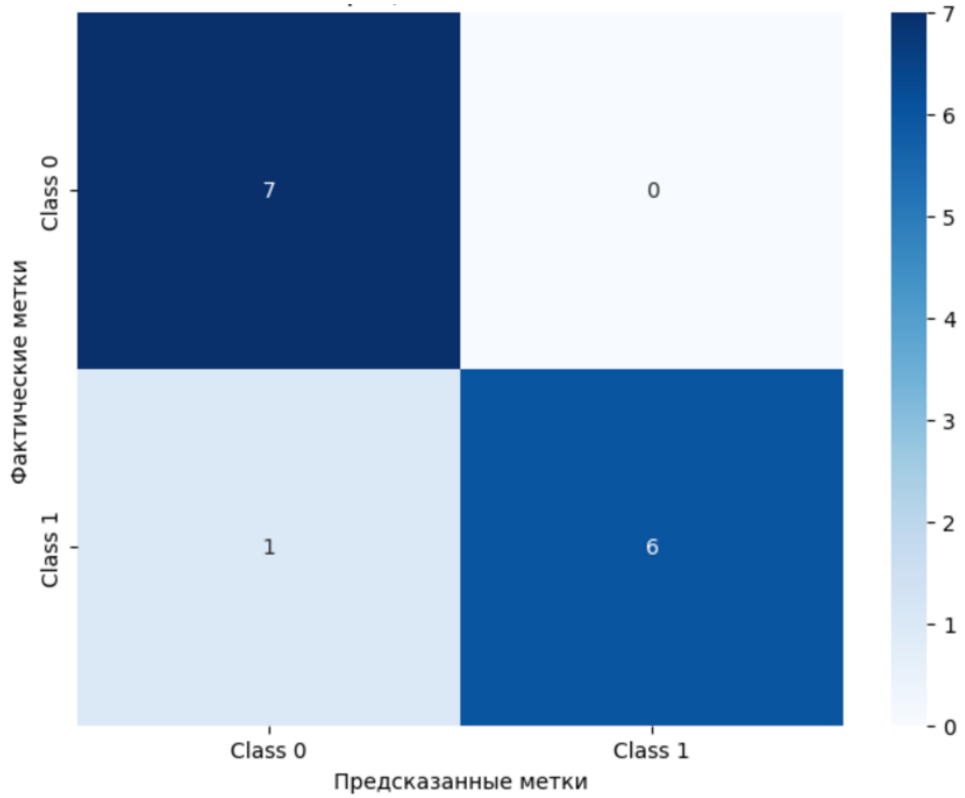



Рисунок 5. Матрица ошибок для показателя HAZ (индекса роста для возраста).

Разработанная на основании проведенного анализа модель машинного обучения для прогнозирования недостаточности питания позволяет верно определить отсутствие недостаточности питания у пациентов с ВБЭ в 100% случаев при включении в модель показателя роста к возрасту (класс 0, HAZ > 2).

**Построение модели прогнозирования на основании показателя BAZ (индекса массы тела для возраста)**

Показатель BAZ является наиболее важным для определения наличия и/или отсутствия недостаточности питания. В исследовании значения данного показателя были разделены на 3 класса: класс 0 – нормальное состояние питания (BAZ > -1), класс 1 – группа риска по развитию нутритивной недостаточности (BAZ < -1 > -2) и класс 2 – наличие недостаточности питания (BAZ < -2).

При построении модели прогнозирования наиболее лучшие результаты показала модель GradientBoostingClassifier.

Для определения наличия, риска или отсутствия нутритивной недостаточности была

использована тестовая выборка пациентов (n=31) с наличием проспективных данных. В ходе построения прогнозной модели для данной выборки пациентов у 6 пациентов нутритивная недостаточность отсутствовала (19,35%, класс 0), у 10 пациентов был определен риск развития недостаточности питания (32,2%, класс 1) и у 15 пациентов была диагностирована нутритивная недостаточность (48,3%, класс 2).

Для дополнительной оценки состоятельности модели прогнозирования была использована матрица ошибок тестовой выборки (n=31), которая показывала, как точно модель способна классифицировать случаи нутритивной недостаточности (рисунок 6).

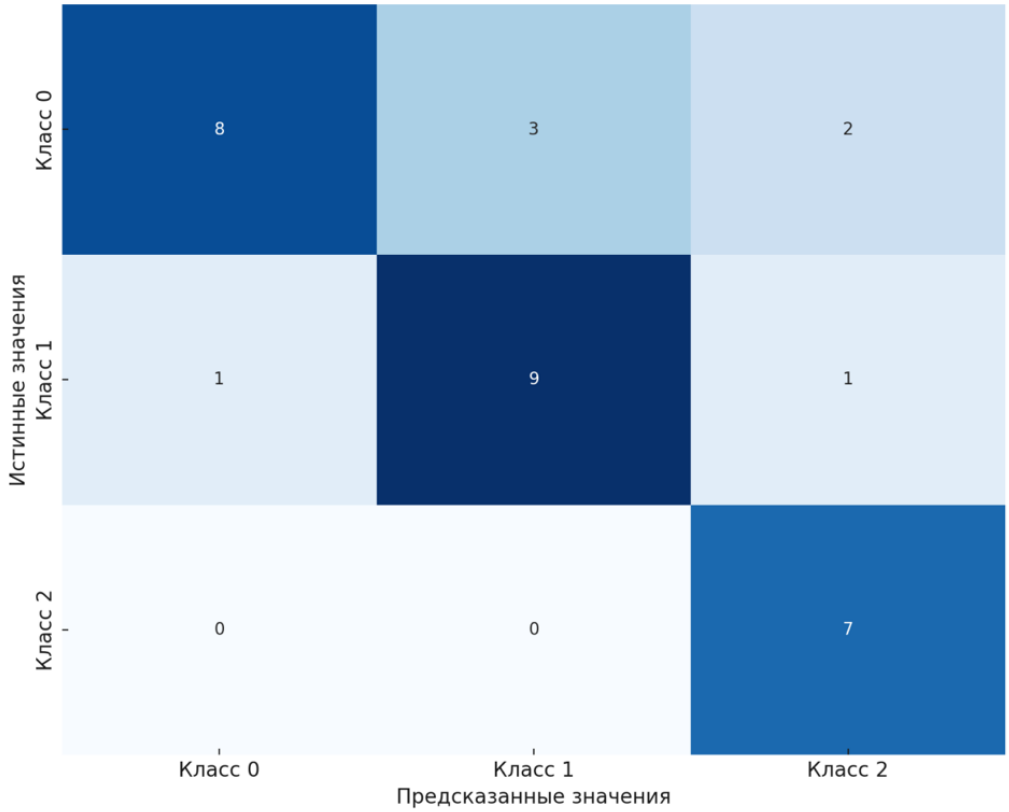



Рисунок 6. Матрица ошибок для показателя BAZ (индекса массы тела для возраста).

Исходя из рассчитанных метрик, модель машинного обучения для прогнозирования недостаточности питания позволяет верно определить отсутствие недостаточности питания у пациентов с ВБЭ в 83% случаев при включении в модель показателя индекс массы тела к возрасту BAZ (класс 0, BAZ > -1).

**Анализ важности признаков**

После построения модели был проведен комплексный анализ важности признаков, которые влияют на чувствительность модели прогнозирования, а также корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции Спирмена (рисунок 7).

На основании проведенных исследований была выявлена обратная корреляция между показателем HAZ и индексом BEBS (r=-0,59, p=0,000), уровнем витамина B12 (r=-0,32, p=0,000), между показателем BAZ и индексом BEBS (r=-0,63, p=0,000), между индексом BEBS, альбумином (r=-0,73, p=0,001) и кальцием (r=-0,51, p=0,000) и железом (r=-0,6, p=0,000). Антропометрический индекс WAZ имел обратную корреляцию с показателем BEBS (r=-0,59, p=0,000). Прямая корреляция наблюдалась между показателем HAZ и уровнем альбумина (r=0,41, p=0,001), кальция (r=0,45, p=0,003), показателем МПК (r=0,58, p=0,000) и z-score остеоденситометрии (r=-0,67, p=0,001) Показатель HAZ прямо коррелировал с

показателем минеральной плотности костной ткани (r=0,58, p=0,000), z-score остеоденситометрии (r=0,67, p=0,000), кальцием и альбумином (r=0,45, p=0,003 и r=0,41, p=0,001, соответственно). Индекс массы тела для возраста имел прямую корреляцию с альбумином (r=0,53, p=0,000), показателем МПК и z-score остеоденситометрии (r=0,47, p=0,002 и r=0,65, p=0,000, соответственно).

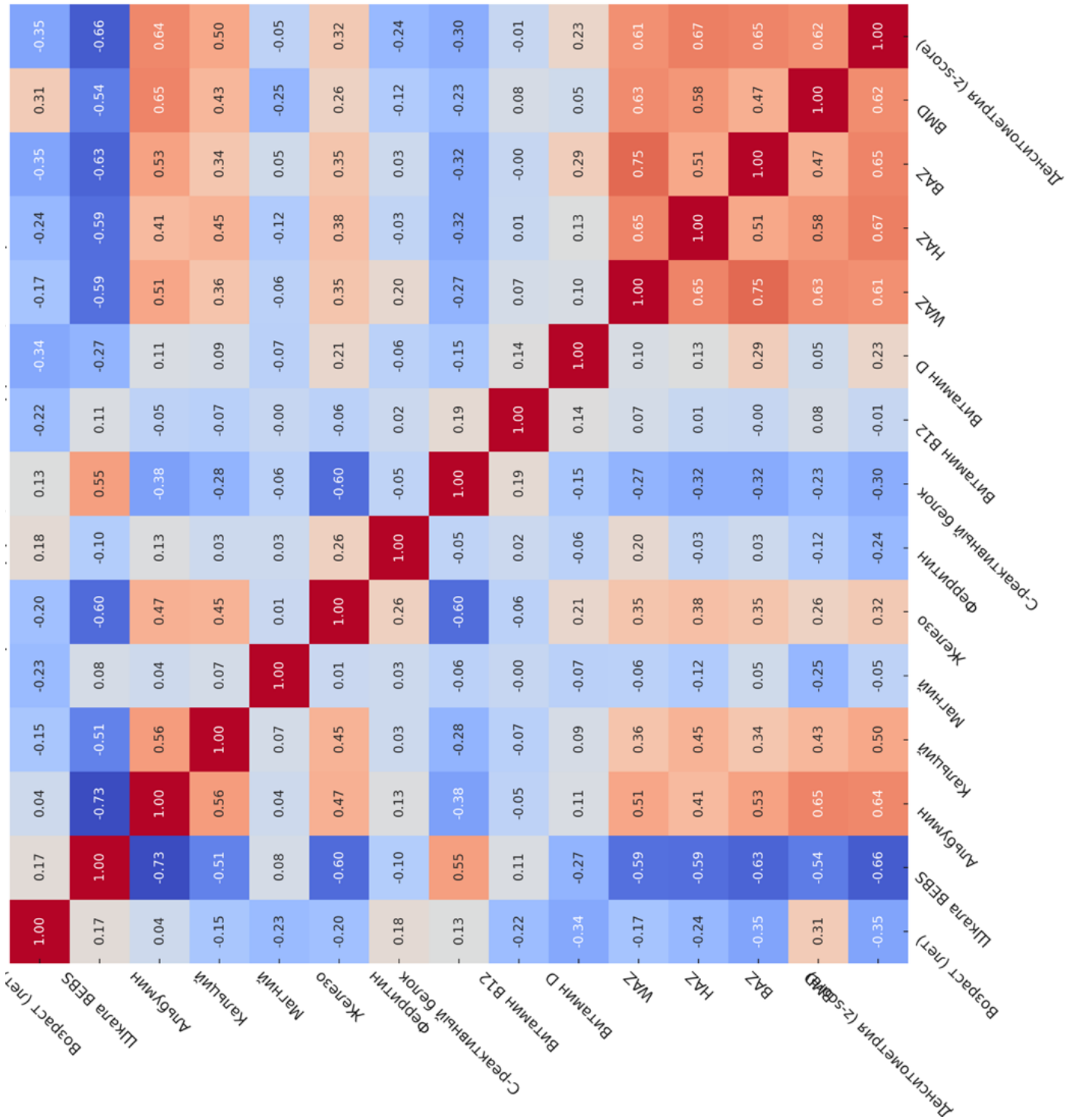



Рисунок 7. Тепловая карта коэффициентов корреляции Спирмена

**Разработка шкалы по определению риска нутритивной недостаточности**

На основании анализа важности признаков, используемых в модели машинного обучения и проведенного корреляционного анализа был разработан инструмент для оценки нутритивной недостаточности у пациентов в ВБЭ (рисунок 8).

| **ФИО** | **№ИБ** |
|---|---|
| **Возраст** | |
| **Диагноз** | Дата заполнения |

Оценка

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Площадь поражения кожи** | 1-10% (2 балла) | 31-49% (8 баллов) | ☐ |
| | 11-30% (5 баллов) | >50% (11 баллов) | |

| **Характер поражения** | Поражения кожи отсутствуют (0 баллов) | Эрозии (1 балл) | Пузыри (1 балл) | Эрозии с гнойным отделяемым (2 балла) | ☐ |
|---|---|---|---|---|---|
| **Голова** | | | | | |
| **Шея** | | | | | |
| **Передняя поверхность туловища** | | | | | |
| **Задняя поверхность туловища** | | | | | |
| **Верхние конечности** | | | | | |
| **Нижние конечности** | | | | | |
| **Ягодицы** | | | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Оценка хронических ран, существующих более 6 месяцев (% поверхности тела, 1% = размер ладони)** | менее 1% (1 балл) | 5-10% (4 балла) | ☐ |
| | 1-2% (2 балла) | более 10% (5 баллов) | |
| | 2-5% (3 балла) | | |
| **Наличие микростомии** | нет (0 баллов) | да (2 балла) | ☐ |
| **Наличие анкилоглоссии** | нет (0 баллов) | да (2 балла) | ☐ |
| **Наличие стеноза пищевода** | нет (0 баллов) | да (2 балла) | ☐ |
| | эпизодическая дисфагия (1 балл) | | |
| **Наличие трещин прямой кишки** | нет (0 баллов) | да (2 балла) | ☐ |
| **Оценка состояния кистей** | не изменены (0 баллов) | Grade 3b (4 балла) | ☐ |
| | Grade 1 (1 балл) | Grade 4a (5 баллов) | |
| | Grade 2 (2 балла) | Grade 4b (5 баллов) | |
| | Grade 3a (3 балла) | | |
| **Концентрация альбумина (г/л)** | 35 и более (0 баллов) | менее 25 (3 балла) | ☐ |
| | от 26 до 35 (2 балла) | | |
| **Концентрация кальция (ммоль/л)** | 2,3 и более (0 баллов) | менее 2,2 (2 балла) | ☐ |
| **Концентрация железа (мкмоль/л)** | 13 и более (0 баллов) | менее 9,3 (3 балла) | ☐ |
| | от 9,4 до 13 (2 балла) | | |
| **Концентрация витамина B12 (пг/мл)** | 350 и более (0 баллов) | менее 196 (3 балла) | ☐ |
| | от 196 до 349 (2 балла) | | |
| **Концентрация витамина D (нг/мл)** | более 30 (0 баллов) | от 10 до 19 (3 балла) | ☐ |
| | от 20 до 29 (2 балла) | менее 10 (4 балла) | |
| **Показатель Z-score остеоденситометрии** | более -2,0 SD (0 баллов) | менее -3 SD (5 баллов) | ☐ |
| | от - 2,1 до -2,9 SD (3 балла) | | |

Менее 15 баллов – нормальное состояние питания
От 16 до 35 баллов – риск развития недостаточности питания
Более 36 баллов – наличие недостаточности питания

Сумма баллов

Рисунок 8. Шкала оценки нутритивной недостаточности

Согласно расчетам шкалы по определению нутритивной недостаточности, менее 15 баллов соответствует нормальному состоянию питания, 16-35 баллов указывает на риск недостаточности питания, и более 36 баллов указывает на наличие нутритивной недостаточности. Максимальный балл 77.

**Оценка состоятельности шкалы нутритивной недостаточности**

Для оценки состоятельности и надежности разработанной шкалы риска нутритивной недостаточности было предпринято исследование, включающее корреляционный анализ между данной шкалой и установленным показателем нутритивных рисков THINC, а также Бирмингемского индекса тяжести ВБЭ BEBS. Сильные прямые корреляционные связи выявлены между шкалой оценки нутритивной недостаточности и показателем BEBS (r=0,925, p<0,000), а также шкалой THINC (r=0,911, p<0,000) (рисунок 9).

Корреляционная матрица

| | | BEBS | THINC | ШОНН |
|---|---|---|---|---|
| BEBS | Пирсон r | — | | |
| | df (степеней свободы) | — | | |
| | p-значение | — | | |
| THINC | Пирсон r | 0.930*** | — | |
| | df (степеней свободы) | 99 | — | |
| | p-значение | <.001 | — | |
| ШОНН | Пирсон r | 0.928*** | 0.912*** | — |
| | df (степеней свободы) | 48 | 48 | — |
| | p-значение | <.001 | <.001 | — |

*Примечание.* * p < .05, ** p < .01, *** p < .001

Рисунок 9. Показатели корреляции шкалы оценки нутритивной недостаточности с индексом BEBS и THINC

**Сравнительная характеристика удобства использования шкалы оценки нутритивной недостаточности и шкалы THINC**

При проведении сравнительной характеристики шкалы оценки нутритивной недостаточности и шкалы THINC посредством анкетирования 42 врачей-дерматологов были подтверждены имеющиеся трудности с использованием шкалы нутритивных рисков THINC. Практикующие специалисты отметили длительностью заполнения опросника THINC и имеющиеся в нем показатели, которые зачастую сложно вычислить или адаптировать под конкретного пациента, тогда как шкала оценки нутритивной недостаточности проста к пониманию и не требует длительного времени на ее заполнение (таблица 3).

Согласно данным анкетирования, шкалу оценки нутритивной недостаточности признали удобной для заполнения большинство респондентов - 40,4% (17 человек). При оценке длительности заполнения 50% (21 человек) отметили шкалу оценки нутритивной недостаточности как быстрый для заполнения инструмент. 28,5% (12 человек) оценили формулировку параметров в опроснике THINC как совсем непонятные, тогда как 61,9% (26

человек) отметили параметры шкалы оценки нутритивной недостаточности достаточно понятными. Большинство респондентов -61,9% (26 человек) не готовы рекомендовать использовать опросник THINC в клинической практике.

Таблица 3. Результаты анкетирования врачей-дерматологов.

| | **Удобство заполнения** | | **Длительность заполнения** | | **Понимание вопросов** | | **Готовность к рекомендации** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | THINC | ШОНН | THINC | ШОНН | THINC | ШОНН | THINC | ШОНН |
| 1 балл | 4 | 2 | 2 | 21 | 6 | 26 | 26 | 0 |
| 2 балла | 19 | 1 | 15 | 12 | 9 | 10 | 12 | 1 |
| 3 балла | 10 | 4 | 14 | 5 | 7 | 4 | 2 | 4 |
| 4 балла | 6 | 16 | 6 | 2 | 8 | 2 | 2 | 8 |
| 5 баллов | 3 | 17 | 5 | 2 | 12 | 0 | 0 | 29 |

Также, результаты опроса по определению нутритивного статуса при ВБЭ показывают, что большинство специалистов не оценивают состояние питания у данной категории пациентов, что подчеркивает проблематику оценки и своевременной диагностики недостаточности питания у пациентов с ВБЭ (таблица 4).

Таблица 4. Оценка ответов респондентов по использованию инструментов для диагностики нутритивной недостаточности у детей с ВБЭ

| Варианты ответа | Количество |
|---|---|
| я не оцениваю состояние питания пациентов с ВБЭ | 26 |
| рассчитываю индекс массы тела | 6 |
| использую программу ВОЗ Anthro или Anthro + | 1 |
| провожу опрос по фактическому питанию | 3 |
| назначаю лабораторные исследования, которые включают определение макро- и микроэлементов, витаминов | 6 |

**Апробация шкалы оценки недостаточности питания в клинической практике**

Оценка разработанной шкалы в реальной клинической практике показала, что данный инструмент адекватно отражает нутритивные риски у пациентов с различными формами врожденного буллезного эпидермолиза. Апробация шкалы оценки нутритивной недостаточности подтвердила возможность ее использования в качестве надежного и простого инструмента для ранней диагностики нутритивных рисков, что позволяет своевременно начать коррекцию питания и предотвратить возможные осложнения, связанные с недостаточностью питания.

При суммарной оценке показателей шкалы нутритивной недостаточности более 36 баллов необходимо рассмотрение возможности наложения гастростомы в целях осуществления нутритивной поддержки с использованием питательных смесей для энтерального питания и ретроградной баллонной дилатации пищевода.

## ВЫВОДЫ

1. По результатам молекулярно-генетического исследования дистрофическая форма врожденного буллезного эпидермолиза, обусловленная патогенными вариантами в гене COL7A1 верифицирована у 65,34% пациентов (из них 89,39% - с аутосомно-рецессивным, 10,6% - с аутосомно-доминантным типом наследования). Простая форма заболевания

диагностирована у 24,75% пациентов (выявлено 3 генетических варианта в генах KRT5 (52%), KRT14 (40%) и PLEC (8%), отвечающих за аутосомно-доминантный тип наследования, в гетерозиготном состоянии). Пограничная форма врожденного буллезного эпидермолиза подтверждена у 9,9% пациентов с патогенными вариантами в гене COL17A1, ответственном за развитие пограничной (нелетальной) формы аутосомно-рецессивного типа наследования.

2. Частота недостаточности питания у детей с дистрофическим буллезным эпидермолизом составила 71%, с простой формой - 36%. Снижение показателя роста к возрасту (Height-for-Age Z-score, HAZ) у детей с врожденным буллезным эпидермолизом выявлено в 23,7% случаев и характеризует наиболее тяжелые формы хронической недостаточности питания. Впервые у детей с редкой пограничной формой заболевания определена частота недостаточности питания, которая составила 50%, и проведено исследование минеральной плотности костной ткани, на основании чего доказано, что данная категория пациентов, также как и дети с дистрофической формой заболевания, находится в группе риска по нарушению минерализации костной ткани.

3. Выявлен комплекс наиболее значимых показателей для прогнозирования и идентификации степени недостаточности питания у пациентов с различными формами врожденного буллезного эпидермолиза, включая ключевые лабораторные маркеры: уровни альбумина, железа, кальция и витамина D в крови, которые отражают не только нутритивный статус, но и общее состояние метаболического гомеостаза пациента. Разработанная на основании проведенного анализа модель машинного обучения для оценки и прогнозирования недостаточности питания позволяет верно определить ее отсутствие у пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом в 100% случаев при включении в модель показателя роста к возрасту (класс 0, Z-score HAZ > 2) и в 83% случаев при включении а в модель показателя индекс массы тела к возрасту BAZ (класс 0, Z-score BAZ > -1).

4. В процессе обучения модели посредством расчета важности признаков, определены ключевые факторы, влияющие на оценку состояния питания детей с врожденным буллезным эпидермолизом: возраст, тяжесть течения заболевания (оцененная по шкале BEBS), лабораторные показатели (альбумин, кальций, железо, витамин B12 и витамин D), показатели костного обмена (минеральная плотность костной ткани и Z-критерий остеоденситометрии).

5. В процессе тестирования разработанной модели машинного обучения выявлены основные параметры, определяющие риск недостаточности питания у детей с врожденным буллезным эпидермолизом и создана шкала количественной оценки нутритивной недостаточности, включающая 20 параметров: оценку состояния кожного покрова (площадь поражения кожи, наличие и площадь хронических ран, характер поражения кожи и его локализацию), полости рта (микростомия, анкилоглоссия), органов желудочно-кишечного тракта (стеноз пищевода, трещины прямой кишки), кистей, лабораторные и показатели (альбумин, кальций, железо, витамин B12 и витамин D), Z-критерий остеоденситометрии.

6. Оценка разработанной шкалы в реальной клинической практике показала, что данный инструмент адекватно отражает нутритивные риски у пациентов с различными формами врожденного буллезного эпидермолиза. Изучение удобства применения шкалы на целевой группе врачей-дерматологов подтвердило возможность ее использования в качестве надежного и простого инструмента для диагностики и прогнозирования нутритивных рисков, а также для разработки стратегий нутритивной поддержки и мониторинга эффективности проводимых мероприятий, что позволяет предотвратить возможные осложнения, связанные с недостаточностью питания.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Диагностика недостаточности питания с учетом лабораторных и антропометрических показателей должна проводиться у всех пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом, вне зависимости от формы заболевания. Несмотря на то, что нутритивные нарушения чаще встречаются при дистрофической и пограничной формах врожденного буллезного эпидермолиза, они также с высокой частотой наблюдаются у пациентов с простой формой заболевания.
2. В качестве ключевых биохимических маркеров рекомендуется использовать показатели уровня альбумина, железа, кальция и витамина D в крови, которые отражают не только нутритивный статус, но и общее состояние метаболического гомеостаза пациента.
3. Пациенты с пограничной формой врожденного буллезного эпидермолиза находятся в группе риска по нарушению минерализации костной ткани. Для профилактики рекомендуется проведение таких профилактических мероприятий как регулярный мониторинг и коррекция обеспеченности витамином D, ежегодном проведении остеоденситометрии, оптимизации питания и двигательной активности.
4. Модели машинного обучения могут быть использованы для оценки и прогнозирования нутритивной недостаточности на основе данных пациента, включая форму врожденного буллезного эпидермолиза, наличие осложнений со стороны органов желудочно-кишечного тракта и показателей лабораторных исследований. Обновление моделей на основе новых клинических параметров и наблюдений рекомендовано для повышения их точности и эффективности.
5. Стратегии лечения и питания должны разрабатываться с учетом ключевых факторов, влияющих на состояние питания пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом. Эти факторы включают возраст пациента, тяжесть течения заболевания, лабораторные показатели (альбумин, кальций, железо, витамин B12 и витамин D) и минеральную плотность костной ткани.
6. Для оценки риска нутритивной недостаточности у пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом рекомендуется использовать разработанную шкалу, включающую 20 параметров. При значениях шкалы оценки нутритивной недостаточности более 36 баллов необходимо рассматривать вопрос о постановке гастростомической трубки. Шкала оценки риска нутритивной недостаточности может быть рекомендована к включению в клинические рекомендации по ведению пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом при их очередной актуализации.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

**1. Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Орлова О.С., Куратова А.А., Поленова В.С. Эпидемиология врожденного буллезного эпидермолиза среди детского населения Российской Федерации. Вопросы современной педиатрии. 2024;23(5):316–328**

2. Орлова О. С., Макарова С.Г., Мурашкин Н.Н. Прогнозирование риска нутритивной недостаточности у детей с врождённым буллёзным эпидермолизом с использованием искусственного интеллекта. Российский педиатрический журнал. 2024; 27(S3): 29-30

**3. Орлова О.С. Использование показателя роста для возраста (HAZ) для прогнозирования белково-энергетической недостаточности у пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом с применением методов машинного обучения. Медицинский алфавит. 2024;(9):55-60.**

**4. Орлова О.С., Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г. Корреляция тяжести течения врожденного буллезного эпидермолиза со степенью нутритивной недостаточности. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (47): 6–14.**
**5. Орлова О.С., Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г. Состояние минеральной плотности костей как признак нутритивной недостаточности у пациентов с буллезным эпидермолизом. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (47): 22–26**
**6. Коталевская Ю.Ю., Орлова О.С., Куратова А.А., Степанов В.А. Эпидемиология буллезного эпидермолиза в когорте российских пациентов. Медицинская генетика. 2023; 22(9): 19-33**
7. Орлова, О. С. Обеспеченность витамином В12 детей с дистрофическим буллезным эпидермолизом. XVII Санкт-петербургские дерматологические чтения: материалы научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов с международным участием, Санкт- Петербург, 26–27 октября 2023 года. 2023. – С. 81-82.
**8. Косарева М. А., Никонова В. С., Орлова О. С. Применение аминокислотных смесей в терапии детей с врожденным буллезным эпидермолизом. Лечащий Врач. 2023; 2 (26): 72-76.**
**9. Зиновьев Г.В., Дроздовская Д.А., Анохина Е.М., Сабитова А.А., Эберт М.А., Гехт М.А., Плешков А.С., Корнев В.И., Никифоров М.В., Орлова О.С.. Рецидивирующее течение плоскоклеточного рака кожи у пациента с дистрофическим типом буллезного эпидермолиза. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (16): 76–80.**
10. Орлова О.С., Коталевская Ю.Ю., Марычева Н.М., Дроздовская Д.А., Зиновьев Г.В., Косарева М.А. Комплексное медицинское сопровождение детей с наследственными болезнями кожи. Архив педиатрии и детской хирургии. 2023;1(2):83-103
11. Троицкая К.С., Голяева М.Н., Орлова О.С. Проблема боли и ее оценки у детей с буллезным эпидермолизом. Архив педиатрии и детской хирургии. 2023;1(2):76-82.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВБЭ – врожденный буллезный эпидермолиз
ЖКТ - желудочно-кишечный тракт
ИИ – искусственный интеллект
BEBS – Birmingham Epidermolysis Bullosa Severity score
BAZ - z-score BMI for age (z-score ИМТ/возраст)
HAZ - z-score height for age (z-score рост (длина тела) для возраста)
WAZ - z-score weight for age (z-score масса тела для возраста)