Федеральное государственное автономное учреждение

"Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей"

Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ЕПИШЕВ РОМАН ВЛАДИМИРОВИЧ

НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ БУЛЛЕЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ

14.01.08 – педиатрия

14.01.10 – кожные и венерические болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук Макарова Светлана Геннадиевна

доктор медицинских наук Мурашкин Николай Николаевич

Москва 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений……..……..4
Введение……..……...5

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ..……..……..…..17
1.1. Врожденный буллезный эпидермолиз – современные представления об этиологии, патогенезе заболевания и подходах к классификации…….....…….…….17
1.2. Понятие недостаточности питания……...……....23
1.3. Методы оценки нутритивного статуса и диагностика недостаточности питания…25
1.4. Оценка физического развития детей с врожденным буллезным эпидермолизом..25
1.5. Лабораторные методы оценки состояния питания ……...……..27
1.6. Оценка состава тела……..……...29
1.7. Оценка фактического питания…….……..29
1.8. Критерии недостаточности питания……...….32
1.9. Роль недостаточности питания как фактора, утяжеляющего течение болезни…….33
1.10. Особенности нутритивного статуса детей с ВБЭ……...……..……37
1.11. Современные подходы к коррекции нутритивного статуса больных с ВБЭ……...40
1.12. Организация лечебного питания детей с ВБЭ на первом году жизни…….….42
1.13. Организация нутритивной поддержки детей с ВБЭ старше года…….….43
1.14. Оценка потребности в питательных веществах……..….46

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....49
2.1. Объем исследования ……....49
2.2. Дизайн исследования……..……..53
2.3. Клинические методы обследования больных с врожденным буллезным эпидермолизом…….54
2.3.1. Клинические методы исследования…….…..54
2.3.2. Методы оценки нутритивного статуса……..55
2.3.3. Лабораторные методы исследования…….60
2.3.4. Инструментальные методы исследования……63
2.3.5. Статистические методы исследования……..……64

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ ВРОЖДЕННЫМ БУЛЛЕЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ……...…….67

ГЛАВА 4. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПИТАНИЯ И НУТРИТИВНОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ БУЛЛЕЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ ……...…….79
4.1. Оценка фактического питания с анализом химического состава рационов детей с врожденным буллезным эпидермолизом……..79
4.2. Оценка антропометрических показателей у больных с различными формами буллезного эпидермолиза……..……82
4.3. Комплексные показатели оценки тяжести ВБЭ и оценки нутритивных рисков у детей с ВБЭ…….…..85

4.4. Особенности биохимических показателей крови у детей с ВБЭ и их взаимосвязь с антропометрическими индексами и комплексными показателями нутритивных рисков и тяжести ВБЭ……...91
4.5. Денситометрия и оценка костного возраста……..……100
4.6. Результаты оценки сенсибилизации к пищевым аллергенам у детей с сопутствующей пищевой аллергией…….…..101

ГЛАВА 5. ОРГАНИЗАЦИЯ ПИТАНИЯ И НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ БУЛЛЕЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ ……..…..……104
5.1. Организация лечебного питания детей с ВБЭ первого года жизни……...…104
5.2. Организация нутритивной поддержки детей с ВБЭ старше года…….…….113
5.3. Разработанные алгоритмы организации нутритивной поддержки детей с ВБЭ……..117
5.4. Оценка эффективности нутритивной поддержки……..……..120

ГЛАВА 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ……..…….....133

ВЫВОДЫ……..……....140

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……..……....142

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……..……....143

ПРИЛОЖЕНИЯ……...……....152

Список сокращений:

ВБЭ – врожденный буллезный эпидермолиз
ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
ДБЭ – дистрофическая форма врожденного буллезного эпидермолиза или дистрофический буллезный эпидермолиз
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИАК – иммунофлюоресцентное антигенное картирование
ИМТ – индекс массы тела
ЛПВП - Липопротеиды высокой плотности
ЛПНП - Липопротеиды низкой плотности
ЛПУ - Лечебно-профилактические учреждения
МПК – минеральная плотность костной ткани
НИИ – научно исследовательский институт
НМИЦ здоровья детей – Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей
ПА – пищевая аллергия
ПБЭ – простая форма врожденного буллезного эпидермолиза или простой буллезный эпидермолиз
ПК – персональный компьютер
ППП – пакет прикладных программ
ППТ – площадь поверхности тела
РДБЭ – рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз
РФ – Российская Федерация
СТГ - Соматотропный гормон
ТТГ - Тиреотропный гормон
ТЭМ – трансмиссионная электронная микроскопия
BAZ – z-score индекс массы тела/возраст
BEBS (The Birmingham Epidermolysis Bullosa Severity score) – Бирмингемский индекс тяжести буллезного эпидермолиза
COL17A1 – коллаген 17 типа
COL7A – коллаген 7 типа
DSP - десмоплакин
HAZ - z-score длина тела (рост)/возраст
KRT14 – кератин 14 типа
KRT5 – кератин 5 типа
Me – медиана
n –объем выборки (число обследованных детей)
PLEC - плектин
TGM5 – трансглутаминаза 5
THINC - Tool to Help Identify Nutritional Compromise Nutritional Compromise – шкала оценки нутритивных рисков
WAZ - z-score масса тела/возраст
Z-оценка (z-score) - отклонение значений индивидуального показателя от среднего значения для данной популяции, деленное на стандартное отклонение среднего значения

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы.

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) – это группа редких (орфанных) наследственных заболеваний, характеризующихся нарушением межклеточных связей в эпидермисе или эпидермально-дермальном соединении, приводящим к образованию пузырей на коже и/или слизистых оболочках даже при незначительном их травмировании [54]. Для буллезного эпидермолиза характерно начало с рождения или первых месяцев жизни, непрерывное течение с частыми обострениями.

Появление пузырей обусловлено нарушением соединения базальных кератиноцитов с расположенной под ними базальной мембраной и дермой. В основе этого процесса лежит генетический дефект одного из белков кожи, принимающих участие в прикреплении эпидермиса к дерме.

Диагноз врожденного буллезного эпидермолиза ранее устанавливался на основании клинико-анамнестических данных: возникновение пузырных высыпаний или склонность к их появлению с рождения, в младенческом или раннем детском возрасте, чаще возникающих после незначительных физических, химических воздействий, а также спонтанно. Однако в современной практике диагностика этого заболевания не ограничивается установлением группового диагноза врожденного буллезного эпидермолиза, а требует уточнения определенной клинической формы болезни.

Заболевание встречается как среди детей, так и среди взрослого населения. Большинство заболеваний этой группы приводит к инвалидизации больных и сокращению продолжительности жизни: в раннем детском возрасте за счет септических осложнений и дистрофически-метаболических расстройств, а у взрослых за счет повышение риска развития инвазивных злокачественных новообразований кожи.

В настоящее время методов патогенетического лечения врожденного буллезного эпидермолиза не существует. Все врачебные мероприятия являются паллиативными и ограничивается симптоматическими подходами к лечению и уходу за пациентом. Основная цель лечения больных врожденным буллезным эпидермолизом направлена на заживление образующихся эрозивно-язвенных поражений кожи.

Врожденный буллезный эпидермолиз классифицируется на 4 основных формы [54].

1. Простой врожденный буллезный эпидермолиз

2. Пограничный врожденный буллезный эпидермолиз

3. Дистрофический врожденный буллезный эпидермолиз

4. Синдром Киндлер

Клиническая картина заболевания отличается полиморфизмом клинических проявлений и мультисистемностью поражения с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем. К основным клиническим проявлениям различных форм буллезного эпидермолиза относятся появление пузырей и/или эрозий на коже и слизистых оболочках. Эпителизация эрозивных дефектов при различных формах заболевания происходит с формированием рубцовой ткани. Контрактуры, псевдосиндактилии и отсутствие ногтей – специфические проявления тяжело протекающих клинических форм заболевания [54]. Одним из наиболее частых осложнений ВБЭ являются поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): слизистой оболочки полости рта, глотки, пищевода и прямой кишки, которое завершается рубцеванием с заращением во рту вестибулярных складок, утратой уздечек, анкилоглоссией, затруднением глотания, формированием стриктур пищевода, эпизодами дисфагии, гастро-эзофагеального рефлюкса, постоянными запорами [52]

Из-за невозможности гигиенической обработки зубов (в связи с легкой ранимостью слизистой оболочки) среди больных с ВБЭ широко распространено поражение зубной ткани в виде кариеса, что делает невозможным адекватное пережевывание пищи и усугубляет гастроэнтерологические проблемы. [52, 53].

В зависимости от тяжести клинических проявлений той или иной клинической формы врожденного буллезного эпидермолиза, у больных имеются признаки различной степени выраженности белково-энергетической недостаточности.

Усиленный катаболизм на фоне множественных и/или длительно незаживающих эрозий, через которые теряется большое количество серозной жидкости (иногда крови), сопровождается потерей и распадом белка, увеличением теплоотдачи. Зачастую присоединяется вторичная инфекция, что всё вместе приводит к увеличению потребности организма в белке и энергии.

Степень нарушения питания и недостаток в основных нутриентах и энергии прямо пропорциональны тяжести ВБЭ и проявляются преимущественно при распространенных поражениях кожного покрова и слизистых оболочек. К клинически благоприятно протекающим и относительно легким поражениям кожного покрова относятся простая форма буллезного эпидермолиза и синдром Киндлер, имеющие менее выраженную белково-энергетическую недостаточность. Наиболее тяжелыми формами заболевания из группы врожденного буллезного эпидермолиза являются дистрофический и пограничный буллезный эпидермолиз, которые сопровождаются тяжелой белково-энергетической недостаточностью и нарушением нутритивного статуса, что является дополнительным фактором, который негативно влияет на рост, развитие ребенка, а также может способствовать более тяжелому течению основного заболевания.

Современные смеси для энтерального питания помогают оптимизировать такие показатели качества жизни пациентов с ВБЭ, как, достаточная прибавка в весе и росте, улучшение заживления эрозий и устойчивость их к инфицированию, обеспечить своевременное половое созревание. Несмотря на усилия диетологов оптимизировать нутритивный статус пациента, есть ряд первоочередных причин, препятствующих добиться адекватного ответа на своевременное лечебное питание. К таким причинам относят: недостаточный уход за кожей, полостью рта (кариозное поражение, пародонтит), различные поражения желудочно-кишечного тракта (пузыри эрозии, стенозы, стриктуры в области слизистых ЖКТ, рефлюкс и др.), нарушения дефекации (запоры, сменяющиеся диареей), а также нарушения психоэмоциональной сферы. Кроме того, родители больных детей ВБЭ уделяют большее значение уходу за кожей, зачастую пренебрегая рекомендациями диетолога, тем самым преуменьшая вклад в улучшение качества жизни ребенка.

Все эти факторы приводят к тому, что многие дети, страдающие ВБЭ, имеют недостаточность питания многофакторного генеза. И, несмотря на широкий спектр лечебных нутритивных смесей и на накопленный опыт по ведению этой сложной категории больных, многие практические вопросы организации оптимального питания при ВБЭ остаются нерешенными. В связи с этим, пациенты с врожденным буллезным эпидермолизом нуждаются в активном динамическом наблюдении и лечении не только у врачей-дерматологов, но и у специалистов диетологов-нутрициологов.

Недостаточность питания, характеризующаяся дисбалансом между повышенной потребностью в питательных веществах и их фактическим потреблением с совокупным дефицитом энергии, белка или микронутриентов, у детей с ВБЭ имеют как эндогенный, так и экзогенный характер.

К экзогенным причинам относится недостаточное поступление пищевых веществ, связанное со снижением аппетита, а также с затруднением при приеме пищи (болезненность при глотании, затруднение глотания). Дополнительным негативным фактором является встречающаяся у этих детей аллергия на пищевые белки, что вносит дополнительные ограничения в рацион.

К эндогенным факторам относятся: повреждение слизистой оболочки ЖКТ и нарушение моторики, приводящие к нарушению переваривания, абсорбции и ретенции пищевых веществ; повышенные потребности в нутриентах и энергии у этих больных, связанные с потерей белка и минеральных веществ с отторгающимся эпидермисом и содержимым пузырей; длительная интоксикация из-за хронического воспалительного процесса, сепсиса. Помимо указанных фактов, имеющийся дефицит нутриентов становится фактором, затрудняющим процесс восстановления кожи у больных с ВБЭ.

Основными задачами лечебного питания являются:

1. Оптимизация поступления питательных средств всеми возможными способами.
2. Сведение к минимуму потери питательных веществ.
3. Уменьшение стрессовых факторов при приеме пищи
4. Поддержание нормального и сбалансированного состава потребляемой пищи (белки, жиры, углеводы)
5. Нормализация роста, иммунного статуса, полового развития.
6. Нормализация функции желудочно-кишечного тракта.
7. Ускорение эпителизации эрозий.

Важно отметить, что у большинства больных ВБЭ, особенно у детей с тяжелыми формами заболевания площадь эрозивных очагов велика, за счет чего нутритивная потребность возрастает в несколько раз.

Нарушение барьерных функций желудочно-кишечного тракта, связанное с повреждением слизистой оболочки, у ряда больных приводит к пищевой сенсибилизации и формированию пищевой аллергии, что еще больше осложняет организацию питания у этих пациентов.

Отсутствие работ по определению нутритивного статуса, разработки персонифицированных алгоритмов нутритивной поддержки, больных детей с врожденным буллезным эпидермолизом, обусловливает актуальность, научную и практическую целесообразность этого диссертационного исследования.

Степень разработанности темы.

Врожденный буллезный эпидермолиз - тяжелое генетическое заболевание с мультисистемностью поражения и с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем с большим количеством осложнений и нарушений многих физиологических процессов. В настоящее время не существует методов излечения данного заболевания. Все методы лечения направлены на коррекцию тех или иных осложнений. Степень нарушения питания прямо пропорциональна тяжести ВБЭ и проявляются преимущественно при распространенных поражениях кожного покрова и слизистых оболочек [16, 103]. Однако из-за многофакторного генеза недостаточности питания коррекция нутритивного статуса детей с ВБЭ является сложной задачей.

Отсутствие в РФ работ по оценке нутритивного статуса, разработке персонализированных алгоритмов нутритивной поддержки для больных детей с ВБЭ, обусловливает актуальность, научную и практическую целесообразность этого диссертационного исследования.

Цель работы: разработать лечебно-диагностические алгоритмы для оптимизации нутритивной поддержки детей с врожденным буллезным эпидермолизом.

Задачи исследования:

1. Оценить фактическое питание больных детей с врожденным буллезным эпидермолизом анкетно-опросным методом с использованием компьютерной программы для расчета химического состава рациона.

2. Оценить нутритивный статус больных детей с различными формами врожденного буллезного эпидермолиза, с применением клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования.

3. Определить комплекс клинико-лабораторных показателей, наиболее целесообразных для использования в качестве инструмента оценки и мониторинга состояния нутритивного статуса детей с врожденным буллезным эпидермолизом.

4. На основе выявленных закономерностей разработать персонализированные подходы к организации нутритивной поддержки в комплексной терапии детей с врожденным буллезным эпидермолизом.

5. Оценить клиническую эффективность разработанных персонализированных программ нутритивной поддержки детей с врожденным буллезным эпидермолизом с применением комплекса клинико-лабораторных показателей.

Научная новизна:

Впервые в России у детей с врожденным буллезным эпидермолизом проведено комплексное изучение нутритивного статуса с оценкой физического развития при помощи использованием компьютерной программы ВОЗ AnthroPlus (2009), с использованием шкалы оценки

нутритивных рисков (THINC) и лабораторных показателей нутритивного статуса.

Впервые в России проведен анализ химического состава рационов группы детей с различными формами врожденного буллезного эпидермолиза.

Впервые у детей с врожденным буллезным эпидермолизом установлены значимые связи между показателями тяжести врожденного буллезного эпидермолиза (BEBS) с показателями их нутритивного статуса и шкалы комплексной оценки нутритивных рисков (THINC).

Впервые в России у детей с врожденным буллезным эпидермолизом изучены особенности биохимических показателей крови в отношении использования их для оценки нутритивного статуса и определены оптимальные критерии для его мониторинга.

Впервые в России у детей с врожденным буллезным эпидермолизом разработаны лечебно-диагностические алгоритмы для оптимизации нутритивной поддержки и определены критерии для оценки эффективности проводимых мероприятий.

Теоретическая и практическая значимость:

Полученные в ходе исследования результаты позволили разработать персонализированные алгоритмы нутритивной поддержки детей больных врожденным буллезным эпидермолизом, повысить качество нутритивной поддержки в комплексном лечении детей с ВБЭ, что, как показали результаты проведенного исследования, оказывает значительное положительное влияние на течение кожного патологического процесса и общесоматический статус пациентов с ВБЭ.

Результаты исследования включены в материалы Федеральных клинических рекомендаций по ведению детей, страдающих врожденным буллезным эпидермолизом.

Внедрение результатов работы в практику.

Основные положения диссертационной работы внедрены и используются в клинической практике НИИ Педиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Министерства здравоохранения Российской Федерации (главный врач – к.м.н. Дьяконова Е.Ю.), государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер» (ГАУЗ РККВД г. Казань) – (главный врач И.К. Минулин), государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клинический кожно-венерологический диспансер» (ГБУЗ "ККВД" г. Краснодар) – (главный врач – к.м.н. М.И. Глузмин) и государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Областной кожно-венерологический диспансер» (ГБУЗ ОКВД г. Астрахань) – (главный врач – к.м.н. Думченко В.В.), а также внедрены в учебный процесс на кафедре факультетской педиатрии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова (заведующая кафедрой - профессор, д.м.н., академик РАН Намазова-Баранова Л.С.) и кафедре дерматовенерологии и косметологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации (заведующая кафедрой – д.м.н. Л.С. Круглова).

Методология и методы исследования.

Методология исследования включала оценку нутритивного статуса детей с врожденным буллезным эпидермолизом, создание лечебно-диагностических алгоритмов для оптимизации нутритивной поддержки и оценку их эффективности с использованием разработанного комплекса клинико-лабораторных показателей.

Исследование выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины (отбор больных и статистическая обработка результатов). Работа выполнена в дизайне открытого проспективного исследования с использованием клинических и статистических методов.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Дети, страдающие дистрофическими формами ВБЭ, имеют грубые нарушения нутритивного статуса и показателей физического развития.
2. Индекс нутритивных рисков THINC является надежным комплексным показателем для оценки и мониторинга недостаточности питания, а также нарушения процессов пищеварения у детей с ВБЭ.
3. Включение в комплексное лечение детей с ВБЭ индивидуализированной диетотерапии, способствует более быстрому и эффективному улучшению состояния пациентов.

Степень достоверности результатов.

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается использованием достаточного количества пациентов в группах с учетом редкости патологии и отсутствием возрастных различий - все выборки статистически сопоставимы. Выполнялся достаточный объем лабораторных и инструментальных методов исследования. Применялись современные

методы статистической обработки полученных данных. Таким образом, полученные данные, сделанные выводы и рекомендации достоверны.

Апробация работы:

Материалы диссертации доложены и обсуждены на II научно-практической конференции «Дерматологические чтения в педиатрии» (Москва, 2016), III научно-практической конференции «Дерматологические чтения в педиатрии» (Москва 2017), XVIII съезде педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» с международным участием (Москва, 2017), 8-м Европейском Конгрессе педиатров - Europaediatrics-2017 (7-10 июня 2017 года, Бухарест, Румыния), V конференции, посвященной исследованиям в области врожденного буллезного эпидермолиза EB-2017 (Зальцбург, Австрия, 2017) [EB2017 - 5th World Conference of EB Research, Salzburg, Austria], на XXXV Научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения: Перспективные направления диагностики и терапии в дерматовенерологии и косметологии» (Москва, 2018), на XX конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2018).

Публикации по теме работы:

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 9 статей в рецензируемых научных изданиях ВАК. Получен патент на изобретение №2657542 от 14.06.2018: Способ обследования детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 160 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания методов и объема проведенных исследований, 3 глав собственных исследований, заключения, основных выводов по работе, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 109 источников, среди которых 37 отечественных и 72 иностранных, приложения. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 32 рисунками.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Врожденный буллезный эпидермолиз – современные представления об этиологии, патогенезе заболевания и подходах к классификации.

Врожденный буллезный эпидермолиз, представляет собой группу генетически гетерогенных заболеваний, наследуемых как по аутосомно-доминантному так и по аутосомно-рецессивному типу. Общим основным клиническим проявлением для данной патологии является образование пузырей на коже и/или слизистых оболочках при минимальном физическом или химическом воздействии. Эти проявления обусловлены нарушением межклеточных связей в эпидермисе или эпидермально-дермальном соединении. [54]

В основе патологического процесса лежит генетический дефект синтеза одного из белков кожи, принимающих участие в прикреплении эпидермиса к дерме: кератинов 5 и 14, десмоплакина, плакофилина-1, плектина, интегрина α6β4, ламинина 332, коллагенов VII и XVII типов, киндлина. Эти белки имеют различную локализацию в коже: в кератиноцитах локализуются кератины 5 и 14, внутри светлой пластинки (lamina lucida) базальной мембраны — интегрин α6β4, ламинин 332, коллаген XVII типа, под темной пластинкой (lamina densa) базальной мембраны — коллаген VII типа, на разных уровнях — киндлин 1.

От локализации дефектного белка зависит уровень, на котором в коже формируется пузырь и, соответственно, клиническая форма заболевания:

1. Простой врожденный буллезный эпидермолиз на уровне базального слоя эпидермиса или супрабазально.

2. Пограничный врожденный буллезный эпидермолиз характеризуется формированием пузырей на уровне светлой пластинки (lamina lucida) базальной мембраны.

3. Дистрофический врожденный буллезный эпидермолиз с формированием на уровне плотной пластинки (lamina densa) базальной мембраны.

4. Синдром Киндлер, при котором образование пузырей происходит на разных уровнях в эпидермисе.

Статистический учет больных буллезным эпидермолизом в нашей стране не ведется: заболеваемость и распространенность врожденного буллезного эпидермолиза в Российской Федерации неизвестна. Однако есть отдельные статистические данные, согласно которым, средний показатель распространенности ВБЭ в 70 субъектах Российской Федерации составляет 3,64 на 1 000 000 населения, а максимальный показатель распространенности приходиться на Республику Дагестан и составляет 19,73 на 1 000 000 населения. В целом же показатель распространенности ВБЭ в Российской Федерации сопоставим с распространенностью в странах Европы и США. Отмечено преобладание пациентов младшего возраста, что объясняется преждевременной смертностью этих больных в более раннем возрасте. [11]

Одним из наиболее тяжелых заболеваний из группы врожденного буллезного эпидермолиза является дистрофический буллезный эпидермолиз. Молекулярный дефект, лежащий в основе клинических проявлений этой группы заболевания, вызван нарушением синтеза коллагена VII типа. При некоторых клинических формах дистрофического буллезного эпидермолиза может отмечаться полное отсутствие экспрессии гена, ответственного за синтез этого белка, что ведет к более тяжелым клиническим проявлениям. Как и при других формах, клиническими проявлениями дистрофической формы врожденного буллезного эпидермолиза являются образование пузырей и/или эрозий на коже и слизистых оболочках, эпителизация которых происходит с формированием рубцовой ткани (чаще атрофической) и формированием милиумов. Характерными особенностями этой формы являются формирование контрактур и псевдосиндактилий, отмечаются

дистрофические изменения ногтевых пластин вплоть до полной их потери. [54]. Частым осложнением этой формы заболевания является поражение зубной ткани и формирование кариеса, вследствие недостаточного ухода за ротовой полостью в связи с легкой ранимостью слизистой оболочки рта. [52, 53]. При аутосомно-рецессивном наследовании почти всегда имеется поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), самым частым осложнением является формирование стриктур пищевода, клинически проявляющимися дисфагией; при поражении слизистой оболочки прямой кишки вследствие длительно незаживающих эрозий и трещин формируется склонность к запорам. [52]

Диагноз врожденного буллезного эпидермолиза может быть установлен на основании клинико-анамнестических данных: возникновение пузырных высыпаний или склонность к их появлению с рождения, в младенческом или раннем детском возрасте. Однако в современной мировой практике диагностика этого заболевания не ограничивается установлением группового диагноза врожденного буллезного эпидермолиза, а требует установления определенной клинической формы болезни.

Только клинические признаки заболевания, не являются достаточным основанием для постановки правильного диагноза, поэтому необходимо проведение дополнительных лабораторных исследований. К методам лабораторной диагностики относятся трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ), позволяющая определить уровень образования пузыря и другие ультраструктурные изменения в коже, прямая и непрямая иммунофлуоресцентная микроскопия, позволяющая помимо определения уровня формирования пузыря, определять молекулярный дефект, лежащий в основе заболевания, т.е. наличие, отсутствие или недостаточный синтез искомого белка, а также генетическая диагностика, позволяющая выявить мутантный ген. Эти исследования дают возможность уточнить диагноз

врожденного буллезного эпидермолиза и определить его клиническую форму. [55].

В Российской Федерации в настоящее время методы электронной микроскопии и непрямой иммунофлуоресцентной микроскопии в диагностике врожденного буллезного эпидермолиза в рутинной практике не используются, диагноз основывается только на клинических данных. Это может приводить к ошибкам диагностики, так как некоторые формы заболевания клинически могут быть сходны, несмотря на то, что в их основе лежат разные молекулярные дефекты.

Генетический анализ является оптимальным методом для определения типа наследования и специфических мутаций, имеющихся у больных ВБЭ, а также наиболее точным методом для верификации различных клинических форм ВБЭ. Поиск известных мутаций является первичным диагностическим подходом, особенно в семьях больных ВБЭ с аутосомно-доминантным типом наследования (например, мутации в генах, отвечающих за синтез кератинов-5 и -14 при ПБЭ и коллагена VII типа при доминантном ДБЭ), в силу того что данные мутации, как правило, идентичны в семье страдающей данным заболеванием.

В педиатрической практике на предпочтительность генетического исследования указывает и то, что в некоторых ситуациях не представляется возможным выполнение биопсии кожи (например, новорожденному, или при отсутствии условий для ее проведения) для исследования методами иммунофлюоресцентного антигенного картирования (ИАК) и ТЭМ и в таких случаях прибегают к использованию генетического анализа. Поиск генетических мутаций – длительная и затратная методика, но ее стоимость значительно снижается, если клинически определена форма заболевания, так как сужается поиск дефектного гена. Поиск также сокращается, если установлен генетический дефект или форма ВБЭ у прямых родственников больного ребенка [46, 84, 100, 101, 102]. В связи с этим, в последнем

пересмотре 2014 года Третьего всемирного консенсуса по диагностике и классификации буллезного эпидермолиза, был предложен термин «Луковой шелухи» (Onion skin), суть которого заключается в последовательном определении признаков заболевания, как клинических так и лабораторных, в конечном этапе приводящих к постанове окончательного диагноза [54].

Для оценки тяжести поражения кожи и состояния организма в целом у детей с ВБЭ, в 2009 году британскими исследователями был предложен Бирмингемский индекс тяжести буллезного эпидермолиза (Birmingham Epidermolysis Bullosa Severity score [BEBS]) [81]. Для этого авторы выбрали 11 параметров, среди которых: площадь поражения кожи, поражение ногтей, полости рта, глаз, гортани и пищевода, рубцевание ладоней, рак кожи, хронические раны, алопеция и недостаточность питания. Площадь поражения оценивается 50 баллами, остальные 10 параметров оцениваются пятью баллами каждый. Таким образом, общая сумма баллов максимально равна 100 (приложение 1).

В настоящее время не существует эффективных методов патогенетической терапии заболевания. Все имеющиеся способы лечения сводятся к симптоматической терапии и адекватному уходу за пациентом.

Последние достижения в области молекулярной биологии, биологии стволовых клеток и регенеративной медицины способствовали разработке новых терапевтических подходов к лечению больных врожденным буллезным эпидермолизом [45, 67]. Было выделено три основных направления в этой области – протеиновая (заместительная белковая), генная и клеточная терапия [44]. В настоящее время данные виды терапии находятся на этапах доклинических исследований, являются высоко затратными и в них участвует минимальное количество пациентов, все это не позволяет их рекомендовать как основные методы лечения в рутинной практике.

В России в настоящее время объем оказания специализированной медицинской помощи больным врожденным буллезным эпидермолизом

недостаточен по сравнению с мировой практикой, что обусловливает актуальность разработки методов терапии больных врожденным буллезным эпидермолизом для внедрения их в рутинную практику.

Как было упомянуто выше, одной из наиболее часто встречающихся тяжелых форм заболевания группы врожденного буллезного эпидермолиза является дистрофическая, которая может сопровождаться глубокой белково-энергетической недостаточностью, трудно поддающейся лечению.

Степень нарушения питания прямо пропорциональна тяжести ВБЭ и проявляется преимущественно при распространенных поражениях кожного покрова. Генерализованное поражение кожи, наличие септических осложнений приводит к значительной потере белка у этих пациентов.

Недостаточность питания у больных детей ВБЭ носит многофакторный характер. Так, выделяют несколько причин нарушения нутритивного статуса: усиленный катаболизм на фоне множественных и/или длительно не заживающих эрозий, через которые теряется большое количество серозной жидкости (иногда крови), вместе с которой происходит потеря и распад белка, повышается теплоотдача, происходит присоединение вторичной инфекции, что все вместе приводит к увеличению белково-энергетической потребности организма; поражения слизистых оболочек полости рта и желудочно-кишечного тракта приводят к ограничению потребляемой пищи, а также к нарушению всасывания питательных веществ; хронические запоры, сменяющиеся диареей, болезненная дефекация (при запорах) достаточно часто встречаются у больных ВБЭ и вызывают апатию и вторичную анорексию [38].

Все вышеперечисленные особенности заболевания приводят к формированию недостаточности питания мультифакторного генеза. Однако, с учетом редкости данной патологии, многие вопросы оказания нутритивной помощи детям с ВБЭ остаются открытыми. И, несмотря на имеющийся

небольшой мировой опыт ведения этой категории пациентов, не имеется четких клинических рекомендаций по организации питания и нутритивной поддержке пациентов, страдающих ВБЭ.

1.2. Понятие недостаточности питания

Под недостаточностью питания понимают дисбаланс между потребностью в питательных веществах и их поступлением, что негативно влияет на рост и развитие ребенка [79]. Понятие недостаточности питания пришло на смену ранее широко использовавшимся терминам «гипотрофия» и «белково-энергетическая недостаточность», как наиболее полно характеризующее нутритивный статус. Оно охватывает все этиологические факторы (включая неадекватное потребление питательных веществ, недостаточное их усвоение и повышенную потребность).

В отличие от недостаточности питания, принятый ранее термин «гипотрофия», означавший хроническое расстройство питания с дефицитом массы тела по отношению к росту и/или возрасту ребенка, применялся в основном в отношении детей раннего возраста. При этом не учитывалась задержка роста, которая характерна для наиболее тяжелых проявлений нутритивной недостаточности [23].

Термин «белково-энергетическая недостаточность» предложен в 1961 г. Объединенным комитетом экспертов ФАО/ВОЗ по вопросам питания и подразумевает алиментарно-зависимое состояние, вызванное достаточно продолжительным и/или интенсивным преимущественно белковым и/или энергетическим голоданием, проявляющееся дефицитом массы тела и/или роста и комплексным нарушением гомеостаза организма [10, 88, 107].

В отличие от понятия «недостаточности питания», термин «белково-энергетическая недостаточность» не учитывает низкое усвоение питательных веществ или повышенные потребности в них у больных детей, а также дефицит микронутриентов [2, 30].

Недостаточность питания подразделяется на первичную и вторичную и может быть острой или хронической. Первичная недостаточность питания возникает при дефиците потребления нутриентов, в то время как вторичная обусловлена наличием различных заболеваний, нарушающих их усвоение или повышающих потребности в них ребенка. Острая недостаточность питания проявляется преимущественно потерей массы тела и ее дефицитом по сравнению с долженствующей массой тела (в соответствии с ростом), для хронической недостаточности питания характерны не только дефицит массы тела, но и существенная задержка роста. Обе формы имеют две степени тяжести: умеренную и тяжелую [30]. При ВБЭ в подавляющем большинстве случаев имеет место хроническая недостаточность питания.

Основные причины недостаточности питания в экономически развитых и развивающихся странах различаются. Если в странах со слаборазвитой экономикой основной причиной недостаточности питания является неадекватное потребление пищи, то в экономически развитых странах, как правило, это состояние возникает в результате тяжелых, часто хронических, заболеваний, приводящих к повышению потребности в пищевых веществах или нарушению усвоения нутриентов, то есть является вторичным. Общая распространенность такой недостаточности питания в странах с высоким уровнем экономического развития невелика, но поскольку ее основная причина — тяжелые заболевания, то она существенно выше среди детей, госпитализированных в стационар (от 26 до 40% в структуре всех причин недостаточности питания) [61, 71, 86].

Недостаточное питание представляет собой не только белково-калорийную недостаточность, но и в большинстве случаев микронутриентную недостаточность, сопровождающуюся гиповитаминозом, дефицитом эссенциальных микроэлементов, ответственных за реализацию иммунных функций, оптимальный рост, развитие мозга. В связи с этим длительная недостаточность питания часто сопряжена с отставанием в

психомоторном развитии, задержкой речевых и когнитивных навыков и функций, высокой подверженностью инфекционным заболеваниям вследствие снижения иммунитета, что в свою очередь усугубляет нутритивную недостаточность у ребенка [2, 10].

При этом чем младше ребенок, тем быстрее, независимо от причин, возникает недостаточность питания. Это обусловлено высокой скоростью роста и активностью метаболизма у детей, обратно пропорциональных его возрасту.

1.3. Методы оценки нутритивного статуса и диагностика недостаточности питания

Для диагностики и оценки степени нарушения питания у детей используют клинические, лабораторные и инструментальные методы. Клиническая оценка нутритивного статуса включает клиническое обследование с учетом специфических симптомов нутритивной недостаточности и признаков гиповитаминоза, а также антропометрию с измерением массы и длины тела, окружности головы, груди и плеча, толщины кожно-жировых складок. Лабораторная (биохимическая) оценка нутритивного статуса учитывает содержание в сыворотке крови белков, в том числе короткоживущих, и показателей обеспеченности микронутриентами. Кроме того, нутритивный статус может быть оценен с учетом результатов определения состава тела (биоимпедансометрия, воздушная бодиплетизмография, например, с помощью аппарата «PEA POD»), а также путем оценки фактического питания [16, 22, 27, 107].

1.4. Оценка физического развития детей с буллезным эпидермолизом

Антропометрия

Измерение скорости роста и прибавки массы тела — самый простой способ оценки физического развития. Измерения детей с ВБЭ должны

проводиться каждые 3-6 месяцев, у младенцев и детей раннего возраста – ежемесячно, а при необходимости – чаще [6]. У детей младше двух лет измеряют также окружность головы. У детей с дистрофической формой ВБЭ и наиболее тяжелым течением заболевания из-за болезненных сгибательных контрактур суставов и остеопороза измерение роста может быть затруднено или невозможно. В этом случае пользуются ростомером для лежачего положения или измеряют длину тела по частям [98].

Для оценки данных антропометрии в настоящее время наиболее целесообразно использовать значения Z-score (оценка индивидуальных длины и массы тела детей за счет расчета стандартных отклонений или сигм, на которое исследуемый показатель массы или длины тела отличается от медианы стандартной популяции. Эта величина вычисляется по уравнению: показатель ребенка — медиана стандартной популяции (М)/ стандартное отклонение в стандартной популяции (σ)), основываясь на новых стандартах, предложенных ВОЗ для оценки роста и развития детей в возрасте до 5 лет. В основе этих стандартов результаты многоцентрового исследования антропометрических данных детей в 6 странах пяти континентов, опубликованные в 2006 г. [105]. Критериями включения детей в исследование для конструирования стандартов было обеспечение ребенку таких условий (нормального ухода, грудного вскармливания, удовлетворительных санитарно-гигиенических условий и медицинской помощи), которые обеспечивали реализацию генетических возможностей роста и развития ребенка. Поэтому авторы исследования подчеркнули, что антропометрические стандарты соответствуют параметрам, которые должны быть (или желательны) у детей, а не отражают средние показатели реального роста и развития детей в данное время в указанных странах [106]. Дополнительно к антропометрическим индексам «масса тела для возраста», «рост (длина тела) для возраста» и «масса тела для роста (длины тела)» ВОЗ был разработан новый стандарт — «индекс массы тела для возраста». Кроме того, предложены стандарты для раннего возраста: окружность головы,

плеча, кожных складок в области трехглавой мышцы и подлопаточной области. Описанные стандарты легли в основу компьютерной программы WHO ANTHRO. В дальнейшем на основании стандартов роста детей в возрасте 5-19 лет, разработанных ВОЗ в 2007 г., была разработана компьютерная программа ANTHRO Plus, обеспечивающая доступное и удобное использование стандартных кривых роста для оценки антропометрических параметров детей всех возрастов [105]. Таким образом, существующие международные стандарты ВОЗ по антропометрическим показателям охватывают все возрастные группы детей (0-19 лет) [50]. А выражение показателей роста, веса и индекса массы тела в виде z-score позволяет корректно оценивать их динамику в процессе наблюдения.

1.5. Лабораторные методы оценки состояния питания

Биохимические показатели, позволяющие судить о характере питания и потреблении пищевых веществ или энергии, являются биомаркерами нутритивного статуса. Лабораторные методы позволяют выявлять доклинические формы нарушения питания и недостаточной обеспеченности организма нутриентами. Однако, следует отметить, что нормальная концентрация различных веществ в крови может сохраняться даже при значительном обеднении их депо в органах и тканях, поэтому не всегда соответствует достаточному уровню обеспеченности. Так, уровень общего белка в сыворотке крови не всегда отражает уровень обеспеченности, поскольку уровень общих белков может быть даже повышенным за счет белков острой фазы воспаления и маркеров белкового катаболизма. При обезвоживании уровень общего белка, мочевины и креатинина также повышается. Считается, что наиболее точными показателями нутритивного статуса являются уровень в крови альбумина, преальбумина, трансферрина, церулоплазмина и ретинолсвязывающего белка. Последние 4 белка имеют

самый короткий период полураспада и наиболее точно отражают наличие белковой недостаточности у ребенка [87].

Альбумин сыворотки синтезируется в печени и является одним из наиболее изученных белков, период его полужизни составляет около 3 недель [57]. Концентрация сывороточного альбумина изменяется при воспалении, поэтому на его уровень можно ориентироваться лишь при долгосрочном наблюдении. Для оценки краткосрочных изменений нутритивного статуса предпочтительно определять преальбумин или трансферрин. Однако и на эти маркеры оказывают влияние другие непищевые факторы, такие как печеночная и почечная недостаточность, гормоны, инфекции и воспаление (табл. 1). Дополнительным методом оценки белкового обмена и непрямой оценки пищевого статуса может являться показатель экскреции мочевины [62, 75].

Таблица 1. Сывороточные белки, используемые для оценки нутритивного статуса [10].

Показатель	**Период полужизни в плазме крови**	**Факторы, влияющие на показатель**
Альбумин	15—20 сут	Белково-энергетическая недостаточность, поражение печени, белоктеряющая энтеропатия
Преальбумин	8 сут	Белково-энергетическая недостаточность, болезни печени и почек, болезни обмена железа, воспаление
Трансферрин	8 сут	Белково-энергетическая недостаточность, гломерулопатия, белоктеряющая энтеропатия, поражение печени, воспалительные заболевания, дефицит железа
Тироксинсвязывающий преальбумин	2-3 сут	Белково-энергетическая недостаточность, болезни печени, гипертиреоз, воспалительные заболевания
Ретинолсвязывающий белок	12 ч	Белково-энергетическая недостаточность, дефицит витамина А, болезнь печени, дефицит цинка, воспалительные заболевания

1.6. Оценка состава тела

Антропометрические данные, в том числе и такой показатель, как индекс массы тела (отношение веса в килограммах к квадрату роста в метрах) позволяющий оценить соответствие веса для данного роста, ничего не говорит о соотношении массы жировой ткани и безжировой массы тела. Поэтому для более точной оценки нутритивного статуса и контроля эффективности диетологических мероприятий, помимо антропометрических показателей, важно оценивать показатели состава тела. Более точным считается метод воздушной бодиплетизмографии [104, 109], который позволяет определять безжировую (тощую) массу, жировую массу (в кг) и относительное содержание жира в тканях у детей и взрослых. У младенцев с массой тела менее 8 кг успешно используется аппарат «PEA POD» [3]. Для детей в возрасте старше 5 лет наиболее широко используется биоэлектрический биоимпедансометрия по стандартной четырехэлектродной схеме, позволяющая определять следующие параметры: жировая масса тела, безжировая (тощая) масса, процентное содержание жира, активная клеточная масса, удельный (нормированный на площадь поверхности тела) основной обмен, общее содержание воды в организме, объем внеклеточной жидкости и др. [25, 40, 43]. Следует, однако, отметить, что метод биоимпедансометрии имеет существенные ограничения применения у больных с дистрофической формой ВБЭ из-за частого поражения кожи в зонах стандартного наложения электродов.

Проведенные нами ранее исследования показали, что оба метода оценки состава тела имеют ограничения у больных с ВБЭ, а биимпедансометрия даже при возможности ее проведения дает искаженные результаты [18].

1.7. Оценка фактического питания

Оценка фактического питания чаще всего проводится расчетными методами, в настоящее время – с помощью компьютерных программ. База данных для таких программ создается на основе сведений о химическом

составе продуктов и блюд, в отечественных программах для оценки фактического питания используются «Таблицы химического состава и калорийности российских продуктов питания» [35]. Полученные результаты сравниваются с международными или национальными, в частности, российскими нормами потребления питательных веществ и энергии для соответствующего возраста [26]. Первым этапом исследования по оценке фактического питания является анкетирование с заполнением 3-5-дневных опросных анкет, содержащих вопросы по детальной характеристике фактического питания с учетом объема порций. Для облегчения заполнения анкет могут быть использованы альбомы с изображением различных порций основных продуктов питания и готовых блюд. Алгоритм компьютерной оценки состава рациона на примере компьютерной программы «Оценка фактического питания» на основе программы 1С представлен на рисунке 1. Благодаря простоте в использовании и эффективности компьютерных расчетов фактического питания, они все шире внедряются в клиническую практику.



Рисунок 1. Алгоритм компьютерной оценки химического состава рациона и соответствия его потребностям организма [16]

Значительно реже при сборе информации о питании применяется существенно более трудоемкий весовой метод, предполагающий строгий количественный учет всех потребляемых за день продуктов и блюд путем их взвешивания [31, 76].

Недостатком расчетных методов является то, что получаемые сведения имеют усредненный, ориентировочный характер, что связано со значительными и, не учитываемыми в справочных таблицах колебаниями истинного содержания витаминов и минеральных элементов в одних и тех же продуктах питания, в зависимости от их сорта, климатических и географических условий происхождения, сезона года, технологических особенностей производства и переработки, условий и сроков хранения и многих других факторов [20]. Этих недостатков лишены прямые аналитические методы определения состава рациона. При аналитическом

методе весь рацион обследуемого дублируется в виде «двойной» порции, которая потом подвергается химическому анализу. Данный метод позволяет более точно определить содержание всех компонентов в потребляемом рационе, однако из-за дороговизны и трудоемкости используется только в научных целях [76, 92].

1.8. Критерии недостаточности питания

Диагностическое значение Z-score антропометрических показателей как критерия недостаточности питания представлено в таблице 2.

Таблица 2. Диагностическое значение Z-score антропометрических показателей [16]

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

Классификация ВОЗ предполагает наличие умеренной (Z-score масса/рост > -3 / < -2) и тяжелой (Z-score масса/рост < -3) степени недостаточности питания [71]. Вместе с тем, считается, что для клинической практики следует выделять легкую степень недостаточности питания или группу риска по недостаточности питания, когда показатель Z-score находится в пределах > -2 / < -1, поскольку организация нутритивной поддержки детям с легкой степенью недостаточности питания позволяет предотвратить более тяжелые нарушения. [10]. Легкая белково-энергетическая недостаточность представлена в МКБ-10 под кодом Е44.1.

1.9. Роль недостаточности питания как фактора, утяжеляющего течение болезни

При недостаточности питания постепенно изменяются все виды обмена. На первых этапах истощаются депо гликогена и жира. При сохраняющемся выраженном дефиците пищевых веществ происходит распад белка, преимущественно в мышечной ткани, уменьшается концентрация альбумина и общего белка. Нарушения метаболизма белка приводят к снижению иммунитета в связи с изменением синтеза иммуноглобулинов. Снижается активность ферментов и секреция инсулина, а также инсулиноподобного фактора роста, нарушается синтез фибриногена и факторов свертывания крови [10]

Нутритивную ценность белка определяет его аминокислотный состав, в частности, наличие в нем незаменимых аминокислот, которые организм человека не может синтезировать сам и должен получать с пищей. К незаменимым относят триптофан, лизин, лейцин, изолейцин, валин, треонин, метионин и фенилаланин. Цистеин и тирозин ограниченно, но могут при необходимости синтезироваться в организме, поэтому их называют "полузаменимыми" (англ. semi-essential) [14, 83]. Соответственно потребность в белке определяется потребностью в незаменимых аминокислотах. Иногда к незаменимым аминокислотам причисляют гистидин. Остальные аминокислоты – аланин, аргинин, аспарагин, аспарагиновая кислота, глутамин, глутаминовая кислота, глицин, пролин и серин – являются заменимыми, поскольку синтезируются в том числе и в организме человека. [14].

Недостаточное поступление белка приводит к усилению его распада и повышению реутилизации аминокислот. Аминокислоты активно используются для синтеза крайне необходимых транспортных, иммунных, острофазных и некоторых других белков, а также расходуются на

энергетические нужды. При тяжелой недостаточности питания происходит замедление процесса реутилизации аминокислот [10, 20]. Следует отметить и две аминокислоты, которые не входят в состав белков, но выполняют в организме важные функции: это гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) и диоксифенилаланин (ДОФА), являющиеся важнейшими компонентами нервной ткани и участвующие в передаче нервных импульсов.

Выраженный дефицит белка при удовлетворительном поступлении углеводов приводит к отекам и сопровождается практически полным прекращением распада белка, что в совокупности со снижением активности реутилизации аминокислот приводит к резкому падению их концентрации и нарушению синтезирующей функции печени. Возникающий при этом окислительный стресс приводит к нарушению целостности клеток [70].

Поскольку расщепление жиров является наиболее эффективным способом энергообеспечения организма, при недостаточности питания энергетический обмен меняется с преимущественно углеводного на липидный. Повышается гидролиз жиров и неэстерифицированные жирные кислоты используются как источник энергии. Увеличивается биосинтез из холестерина жирных кислот, необходимых для поддержания функции пищеварительной системы, и кортикостероидов, регулирующих процессы адаптации. Однако, при тяжелой недостаточности питания организм переходит на режим максимальной экономии энергии. В результате процесс распада жиров замедляется, снижается усвоение неэстерифицированных жирных кислот, падает концентрация фосфолипидов и неэстерифицированного холестерина в крови, что приводит к структурным и функциональным изменениям клеточных мембран, уменьшению концентрации кортикостероидов и жирных кислот [13, 70]. Изменения, происходящие в мембранах клеток в совокупности с постепенной декомпенсацией антиоксидантной системы и снижением липопротеид-липазной активности, приводят к снижению ассимиляции триглицеридов в

тканях. Возникает перегрузка печени триглицеридами, что нарушает ее функционирование. Именно поэтому на первом этапе лечения больных с тяжелой недостаточностью питания содержание жира в рационах ограничивается, так же ограничивается использование при парентеральном питании жировых эмульсий [10].

Недостаточное питание и возникающий при этом стресс приводят к резкому повышению выработки кортизола, что в условиях сниженного синтеза инсулина увеличивает соотношение кортизол/инсулин. Это способствует усилению процессов катаболизма. В условиях катаболической направленности обменных процессов глюкоза направляется преимущественно к мозгу, нарушается инсулинозависимый рост тканей, снижается масса тела и замедляется линейный рост [10].

Поскольку витамины являются участниками всех метаболических процессов в организме, оптимальное обеспечение детского организма витаминами является необходимым условием его полноценного развития и здоровья. Недостаточное поступление в организм витаминов запускает целый каскад метаболических отклонений, которые постепенно приводят к функциональным нарушениям, а затем – морфологическим изменениям в органах и тканях (рис. 2) [29, 32, 94].



Рисунок 2. Каскад эффектов неадекватной обеспеченности витаминами (модифицировано, оригинальный рисунок в [49]).

Изменения при недостаточности питания не могут не коснуться пищеварительной системы. Дефицит нутриентов способствует атрофии слизистой оболочки кишечника, что приводит к снижению ферментативной активности и выработки соляной кислоты, затруднению процессов переваривания и всасывания. Страдает барьерная функция кишечника и местный иммунитет [10, 17, 20].

В соответствии с вышесказанным, при тяжелых формах ВБЭ замыкается «порочный круг», когда имеющиеся проявления заболевания приводят к нарушению нутритивного статуса, что утяжеляет течение процесса и

способствует усилению клинических проявлений самого заболевания (рис. 3).

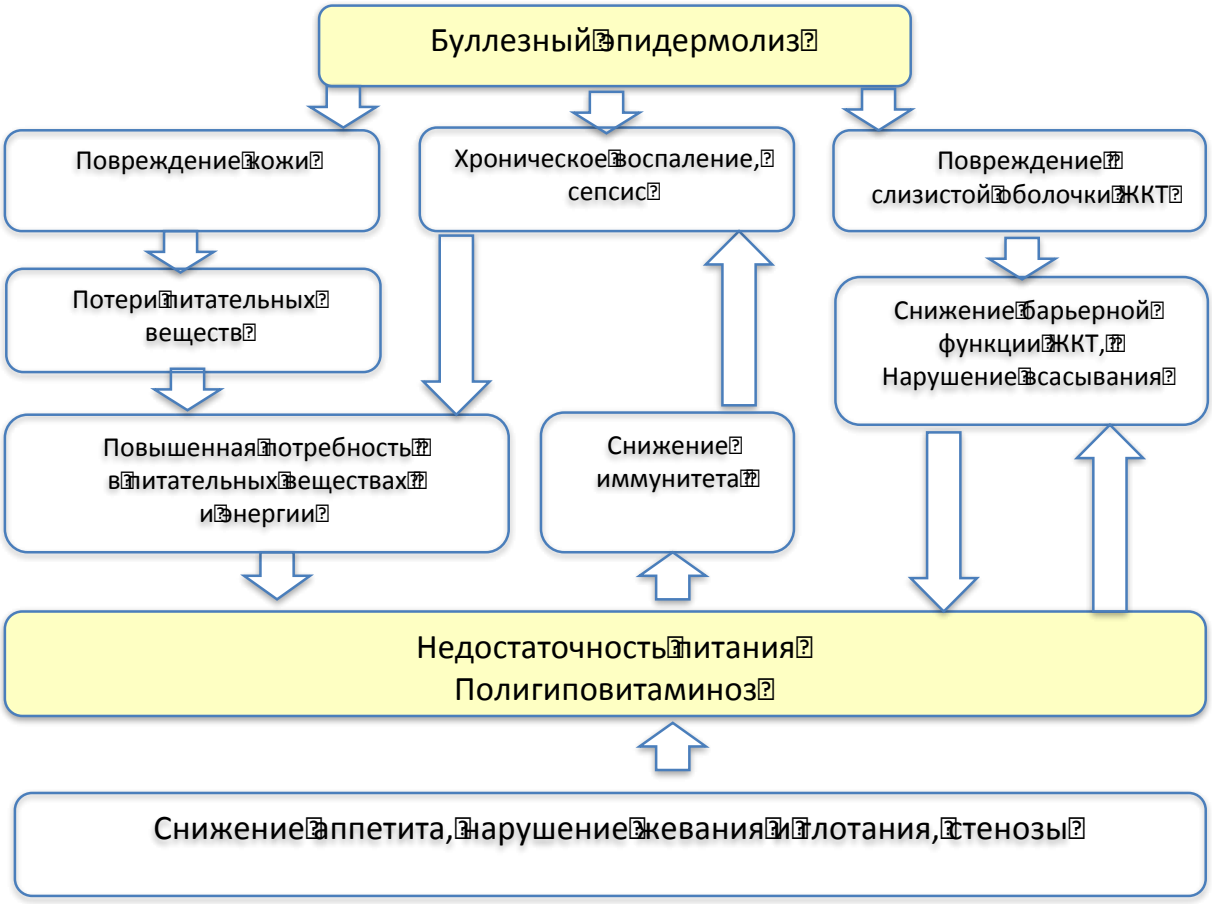


Рисунок 3. Недостаточность питания как фактор, приводящий к утяжелению течения ВБЭ [16]

1.10. Особенности нутритивного статуса детей с ВБЭ

Как уже отмечалось, причины недостаточности питания у детей с ВБЭ имеют как эндогенный, так и экзогенный характер и, по сути, включают в себя все возможные патогенетические механизмы формирования недостаточности питания [6, 64, 103].

Недостаточное поступление пищевых веществ.

У больных с ВБЭ это может быть связано:

1. Со снижением аппетита, а также отказом ребенка от пищи из-за затруднений при приеме пищи (болезненность при жевании и глотании, затруднение глотания) [47, 93];
2. С поражениями зубов, которые ограничивают процесс откусывания и разжевывания и делают возможным употребление продуктов только жидкой консистенции [39, 73, 74];
3. С осложнениями со стороны верхних отделов пищеварительного тракта – полости рта, глотки, пищевода, которые ограничивают прием пиши и нарушают переваривание питательных веществ [33, 72];
4. С повреждением слизистой оболочки ЖКТ и нарушением моторики, которые характерны для больных с ВБЭ и приводят к нарушению абсорбции и ретенции пищевых веществ [66];
5. С каловыми завалами, хроническими запорами и болезненной дефекацией, что очень широко распространено среди больных с ВБЭ и часто вызывает апатию и вторичную анорексию [59];
6. Повышенные потребности в нутриентах и энергии у этих больных связаны с потерей белка и минеральных веществ с отторгающимся эпидермисом и зависят от площади поражения кожи [48, 66];
7. Усиленный катаболизм на фоне хронического воспаления – открытые раны с сопутствующими им потерей крови и серозной жидкости, потерей тепла и инфекциями увеличивают потребности организма в нутриентах [48, 66].

Нарушение нутритивного статуса наблюдается преимущественно при генерализованных формах рецессивного дистрофического и пограничного ВБЭ. Считается, что оно прямо пропорционально тяжести ВБЭ [39, 64].

Поражение множества органов и систем при ВБЭ прямо и косвенно влияет на физическое и эмоциональное состояние пациентов. В редких случаях, если поражение ограничено одними нижними конечностями и

вынуждает больных вести преимущественно сидячий образ жизни, то независимо от типа ВБЭ, они могут набрать лишний вес [64].

При дистрофической форме ВБЭ описаны хронические воспалительные заболевания кишечника [85, 95], а гистологическое исследование слизистой ЖКТ выявляет воспалительные изменения, которые могут быть связаны с дефектами адгезии клеток, возможно, вызывающими изменение проницаемости слизистой оболочки [96].

Поражение эпителия может быть ограничено многослойным плоским эпителием, то есть пищеводом и заднепроходным каналом [85], но может быть поврежден и цилиндрический эпителий, выстилающий средний отдел пищеварительного тракта [95]. Повреждение кишечного эпителия приводит к нарушению всасывания аминокислот и других питательных веществ [56].

Следует отметить, что для детей с дистрофической формой ВБЭ помимо недостаточного набора массы тела, характерно и отставание в росте. Патогенез этого точно не установлен, но предполагается, что имеют значение хроническое воспаление и провоспалительные цитокины. Есть данные, что задержка развития у детей с рецессивным дистрофическим ВБЭ начинается во внутриутробном периоде и уже при рождении они имеют меньшую длину тела, чем здоровые новорожденные [58].

Для комплексной оценки факторов, нарушающих питание при ВБЭ, разработана шкала THINC (Tool to Help Identify Nutritional Compromise) [63]. Эта шкала помогает оценить нутритивный статус ребенка с ВБЭ и его имеющееся или потенциальное нарушение – нутритивные риски. Оценку по шкале, согласно рекомендациям, проводит врач, диетолог или иной медицинский работник, наблюдающий за ребенком, совместно с другими специалистами. При том оцениваются три основных группы критериев состояния ребенка: результаты антропометрии, признаки нарушений со стороны органов пищеварения и дерматологические симптомы. Разработаны

отдельные шкалы для детей разного возраста. Так, шкала для детей в возрасте до 18 месяцев учитывает массу и длину тела при рождении; динамику этих показателей за последние 2-4 месяца; характер вскармливания и применение лечебных продуктов; наличие проблем с глотанием и/или отказ от грудного кормления; использование зондового питания; наличие гастроэзофагеального рефлюкса; характер стула и применение слабительных; площадь поврежденных и инфицированных участков кожи [63]. Шкала для детей в возрасте старше 18 месяцев учитывает следующие показатели: результаты антропометрии (отклонения, выраженные в сумме центильных коридоров; динамика массы тела за последние 6 месяцев); прирастание языка; дисфагия и антирефлюксная терапия; характер стула и применение слабительных; наличие элиминационной диеты; наличие гастростомы; площадь поврежденных и инфицированных участков кожи [63]. Оценку по шкале, согласно рекомендациям, проводит врач-диетолог или иной медицинский работник, наблюдающий за ребенком, совместно с другими специалистами. Максимальная сумма баллов — 100; чем она выше, тем больше риски нарушения нутритивного статуса. Следует отметить, что многофакторный патогенез недостаточности питания при дистрофической ВБЭ осложняет организацию нутритивной поддержки больных, а также снижает ее эффективность. Так, показано, что отклонения от нормы в общем и биохимическом анализе крови отмечаются не только у пациентов, не получающих лечебного питания [41, 103], но и у тех, которые получают питательные смеси перорально или через гастростому [69]. Все это еще раз подчеркивает сложность организации адекватной нутритивной поддержки этой категории больных.

1.11. Современные подходы к коррекции нутритивного статуса больных с ВБЭ

Адекватное питание – это питание, полностью обеспечивающее потребности организма не только в энергии и всех основных пищевых веществах – белках, углеводах, жирах, пищевых волокнах, но и обязательно в

витаминах, минеральных солях, микроэлементах и других биологически активных компонентах пищи. Как видно из вышесказанного, организация адекватного рациона является важной составляющей комплексной терапии детей с ВБЭ.

Задачами лечебного питания детей с ВБЭ являются [6]:

• сведение к минимуму дефицита питательных веществ;

• ослабление стресса при кормлении:

• поддержание нормального содержания жира в организме;

• нормализация роста;

• обеспечение полового созревания;

• нормализация функции кишечника;

• нормализация иммунного статуса;

• ускорение заживления ран.

Однако, у детей с ВБЭ оценка потребностей в питательных веществах затруднена в связи со следующими факторами:

• полиорганным воспалительным характером заболевания и подверженностью инфекциям;

• изменениями потребностей пациента с течением времени, отражающим возраст, тяжесть поражения кожи, наличие инфекции, потребность в наверстывании роста и т. д.;

• трудностью в определении желаемой прибавки массы тела, когда из-за хронического воспаления, контрактур суставов и остеопороза нарушен рост [6, 96]. Помимо того, у ряда больных, как уже отмечалось, из-за выраженных контрактур может быть затруднена даже оценка роста.

В настоящее время диетотерапия больных с ВБЭ базируется на принципах, разработанных для больных с пролежнями и термическими ожогами [6]. При ВБЭ, как и при ожогах, потребности в питательных веществах пропорциональны тяжести повреждений [6]. Однако признается, что значительно повышенные количества некоторых питательных веществ,

рекомендуемые при ожогах, не могут использоваться длительно при хроническом течении заболевания [6].

1.12. Организация лечебного питания детей с ВБЭ на первом году жизни

У детей первого года жизни с ВБЭ, согласно существующим зарубежным рекомендациям, суточные энергетические потребности составляют от 130 до 180 ккал/кг (или 115-150% от возрастных норм потребления), а в некоторых случаях возрастают до 225 ккал/кг. Потребности в белке составляют 2,5—4 г/кг (115-200% возрастных норм потребления), в жидкости — 150-200 мл/кг [6]. Активное образование пузырей вызывает потерю жидкости и еще больше увеличивает потребности в ней.

Поиск младенцем соска может вызвать или усугубить повреждение кожи лица, а сосание – привести к образованию пузырей на слизистой оболочке рта, языка и десен. Тем не менее, считается, что следует поощрять кормление грудью, так как оно дает ребенку множество преимуществ [6]. Однако, за исключением легких случаев, исключительно грудное вскармливание не удовлетворяет повышенных потребностей младенцев с ВБЭ. Необходимо организовать питание, более насыщенное питательными веществами (в идеале — в сочетании с кормлением либо грудью, либо сцеженным грудным молоком). Для обогащения рациона на практике используют такие подходы, как повышение калорийности сцеженного грудного молока сухой питательной смесью, повышение концентрации разведенной питательной смеси (например, разведение до 15% вместо обычных 13%), добавление полимера глюкозы и/или жировой эмульсии [103].

Для нутритивной поддержки детей раннего возраста используются специализированные продукты.[16]. При признаках мальабсорбции и/или аллергии на белки коровьего молока наиболее оправданным является применение аминокислотных смесей или смесей на основе высокогидролизованного молочного белка, не содержащих лактозу,

обогащенных среднецепочечными триглицеридами или смеси на основе аминокислот (например, Неокейт или Нутрилон аминокислоты). Они обеспечивают максимальное усвоение питательных веществ в условиях значительного угнетения переваривающей и всасывающей способности пищеварительного канала. Энергетическая ценность указанных продуктов колеблется в пределах 0,66-0,70 ккал/мл, что при введении 1 л обеспечит ребенку 660—700 ккал/сут [10].

Считается, что потребности в витаминах у младенцев, питающихся грудным молоком или обычными питательными смесями, удовлетворяются за счет питания. Однако в случае сомнений можно использовать соответствующие возрасту поливитамины при условии, что общее потребление (особенно витамина А) не превышает максимальной суточной потребности [6, 68]. Хотя точные потребности в витаминах для детей с ВБЭ не установлены, считается, что тяжело больные дети нуждаются в повышенном количестве всех витаминов [64], особенно витамина С, играющего важную роль во всасывании железа и синтезе коллагена [49]. При дотации витаминов из расчета 150-200% рекомендуемой суточной дозы потребление витаминов остается в безопасных пределах. Показано, что обеспеченность витамином D у больных детей с ВБЭ снижено, при этом уровень обеспеченности обратно пропорционален BEBS [90].

Согласно существующим рекомендациям, прикорм ребенку с ВБЭ можно давать в то же время и в той же форме, что и здоровому, исключив грубую и абразивную пищу [6].

1.13. Организация нутритивной поддержки детей с ВБЭ старше года

Для детей старше года формируется адекватный рацион с достаточным количеством всех основных нутриентов. Однако, формирование достаточного рациона за счет только натуральных продуктов у детей с дистрофической формой ВБЭ является практически невыполнимой задачей. Поэтому для обогащения рациона детям старшего возраста также могут быть

использованы специализированные продукты для энтерального питания. Большинство этих смесей являются «изокалорийными» - то есть содержат 100 ккал в 100 мл. При тяжелой степени нутритивной недостаточности следует отдавать предпочтение «гиперкалорийным» (гиперметаболическим) продуктам, которые позволяют дать большее количество нутриентов и энергии в меньшем объеме.

При тяжелой недостаточности наиболее оправданным является энтеральное зондовое питание, которое заключается в непрерывном медленном поступлении питательных веществ в ЖКТ (оптимально — с помощью инфузионного насоса). Постоянное (или с небольшими интервалами) медленное введение специализированных продуктов абсолютно оправдано, так как энерготраты на переваривание и усвоение питательных веществ в этих условиях ниже, чем при порционном введении. При таком способе кормления улучшается полостное пищеварение, постепенно повышается всасывающая способность кишки и нормализуется моторика верхних отделов ЖКТ. Белковый компонент смесей для энтерального питания стимулирует секреторную и кислотообразующую функцию желудка, поддерживает адекватную экзокринную функцию поджелудочной железы и секрецию холецистокинина, обеспечивает нормальную моторику билиарной системы и предотвращает такие осложнения, как билиарный сладж и холелитиаз [10]. У детей с ВБЭ применение зондового питания ограничено из-за риска повреждения слизистой оболочки ЖКТ. В случаях тяжелой недостаточности питания и тяжелого состояния ребенка при необходимости в организации зондового питания используются специальные атравматичные зонды. В тяжелых случаях налаживается дополнительно парентеральное питание [6, 65].

Как упоминалось ранее, наиболее часто встречающиеся осложнения со стороны ЖКТ у детей с ВБЭ - стриктуры пищевода, которые являются причиной развития дисфагии, препятствующей пероральному питанию и

поступлению адекватного количества питательных веществ, что сопровождается нарушением нутритивного статуса, потерей веса и задержкой физического развития ребенка, а как следствие, замедления заживления эрозивно-язвенных поражений, что негативно сказывается на соматическом статусе и качестве жизни ребенка.

Для устранения дисфагии и снижения риска возникновения осложнений требуется восстановление проходимости пищевода. В лечении стриктур пищевода при ВБЭ используется множество различных оперативных методик: колоэзофагопластика, резекция стенозированного участка, бужирование. Описанные техники сопровождаются значительным постоперационным болевым синдромом и обширным ятрогенным повреждением слизистой оболочки пищевода, приводящие к удлинению периода восстановления после операции, увеличению риска возникновения осложнений (отслоение эпителия или перфорация), а также невозможное адекватное пероральное кормление ранее 7–10-х суток после вмешательства. В настоящее время эти методы не рассматриваются как методы лечения стриктур пищевода у пациентов с ВБЭ. Распространение получила менее травматичная методика хирургического лечения стриктур пищевода - гидростатическая баллонная дилатация, преимущества которой заключаются в простоте исполнения, безопасности, эффективности и пониженного риска возникновения осложнений. В течение последних двух десятилетий в лечении стенозов пищевода различной этиологии баллонная дилатация заменила инвазивные методы лечения и стала методом выбора. Этот метод позволяет устранить симптомы дисфагии без возникновения серьезных осложнений и в кратчайшие сроки вернуть пациентам возможность адекватного перорального питания. [33]

Основным показателем адекватности диетотерапии является прибавка массы тела, которая считается оптимальной, если она превышает 10 г/кг в сутки, средней — 5-10 г/кг в сутки и низкой — менее 5 г/кг в сутки [10].

Однако, как свидетельствуют специалисты, занимающиеся ведением детей с ВБЭ, достичь хороших показателей эффективности лечебного питания у детей с ВБЭ чрезвычайно трудно [6].

Помимо коррекции основной части рациона, больные с ВБЭ нуждаются в дополнительной дотации железа, цинка, по данным некоторых авторов – селена и карнитина [6, 80], а также в контроле потребления кальция и витамина D. [90]

Стоит отметить, что с учетом постоянного нахождения детей с ВБЭ в перевязочных материалах, значительно уменьшается выработка витамина D в коже, а с учетом наличия стриктур пищевода и малабсорбции, поступление Витамина D сводиться к нулю. Таким образом, у детей развивается дополнительное многофакторное осложнение связанное с уменьшением минеральной плотности костной ткани, что в итоге приводит к формированию остеопороза и/или остеопении [78, 90]. Тем самым, при формировании рациона детей с ВБЭ необходимо учитывать дотацию витамина D с пищей, что в свою очередь может улучшить минерализацию костной ткани и, как следствие - нормализовать подвижность [90].

1.14. Оценка потребности в питательных веществах

Как уже отмечалось, дети, страдающие ВБЭ, имеют особые нутритивные потребности в связи с целым комплексов факторов, в том числе из-за транскутаной потери питательных веществ с отслаивающимся эпителием и повышенными затратами в связи с хроническим воспалительным процессом.

Для определения энергетических потребностей детей с ВБЭ используется специальная формула, учитывающая фактическую массу тела, возраст, рост, а также наличие дополнительных факторов — пузырей, инфекционных осложнений и потребности в наверстывании роста [58, 63]:

Масса тела (кг) × (ккал/кг для данного и роста) ×

[1 + сумма трех дополнительных факторов]

где, дополнительные факторы это 1) отношение площади поражения кожи к площади поверхности тела (ППТ): 20% ППТ =0,19; 40% ППТ =0,50; 100% ППТ =0,95; 2) инфекционные осложнения: легкие =0,20; умеренные =0,50; тяжелые = 0,95; 3) наверстывание роста: 0,1—0,2.

Как видно из приведенных выше коэффициентов, для ребенка с 40% поражением кожи даже при нормальном росте и отсутствии септических явлений, потребность в энергии увеличивается в 1,5 раза по отношению к возрастной норме потребления. Соответственно, при более обширном повреждении кожи, наличие инфекционных осложнений и отставании в росте – она еще выше.

В руководстве Дж.-Д. Файна и Х. Хинтнера (Великобритания) приведен более простой метод расчет энергетических потребностей детей с ВБЭ, который основан на возрастных нормах потребления питательных веществ [6]. Авторы считают, что добиться увеличения массы тела можно, удовлетворяя на 100-150% медианную суточную потребность в энергии. Потребность в белках, согласно тому же руководству, соответствует 115-200% от нормы потребления белка (в Великобритании) для данного хронологического возраста. В соответствии с расчетами по этому принципу рекомендуемое потребление белка для детей с ВБЭ может составлять 1,7-3 г/кг/сут. Детям с обширными/инфицированными повреждениями потребуется обеспечить потребление белка в количестве близком к верхней границе диапазона [103].

В отечественной практике подходы к расчету рациона для детей с ВБЭ не разработаны и следует отметить, что нормы потребления белка, утвержденные Минздравом РФ, существенно выше, чем в большинстве зарубежных стран [26].

В настоящее время ведутся исследования по разработке подходов к лечебному питанию больных ВБЭ с использованием специальных продуктов

и нутриентов, способствующих заживлению ран [97]. Получены положительные результаты применения их у взрослых больных с ВБЭ, у которых они способствовали заживлению ран, оптимизировали иммунный статус и снижали показатели воспаления [60].

Повреждение слизистой оболочки ЖКТ у детей с ВБЭ и связанное с этим снижение барьерных функций у некоторых детей может стать причиной пищевой сенсибилизации и пищевой аллергии [4], что значительно осложняет нутритивную поддержку этих детей.

Таким образом, самые тяжелые формы ВБЭ сопровождаются, по выражению специалистов, «глубокой, упорной белково-энергетической недостаточностью, не имеющей аналогов в клинической медицине» [99]. Этот тезис остается актуальным и в настоящее время, несмотря на современные возможности применения лечебных продуктов. Это связано с многофакторным патогенезом недостаточности питания у этой сложной категории больных. Тем не менее, признается, что питание воздействует на комплекс факторов, принимающих участие в восстановлении тканей, поэтому оно должно быть максимально оптимизировано [103].

Своевременная диагностика нутритивного статуса детей, страдающих ВБЭ, с использованием актуальных диагностических критериев и коррекция питания дает шанс добиться улучшения нутритивного статуса и нормализации метаболических процессов с улучшением состояния кожного патологического процесса. Однако сложности, возникающие при организации и соблюдении диеты и режима питания, а также весьма скромные успехи в лечении самого заболевания, основанные на должном уходе, делают еще более актуальной разработку как алгоритмов ведения, так и персонифицированной нутритивной поддержки.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

2.1. Объем исследования.

Работа проводилась в период с января 2016 г. по декабрь 2017 г. в НИИ педиатрии Федерального Государственного Автономного Учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (и.о. директора – д.м.н., профессор А.П. Фисенко).

Работа была выполнена в отделении дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (заведующий отделением д.м.н. Мурашкин Н.Н.), отделении профилактической педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (заведующий отделением д.м.н. Макарова С.Г.), центральной клинико-диагностической лаборатории с группой экспресс диагностики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, (заведующая лабораторией, д.м.н. Семикина Е.Л.), отделении инструментальной и лабораторной диагностики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (заведующая отделением, д.м.н. Кожевникова О.В.), отделении лучевой диагностики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (заведующий отделением, к.м.н. Аникин А.В.), лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии (заведующий отделением, к.м.н. Савостьянов К.В.).

Лабораторные исследования выполнены в централизованной клинико-диагностической лаборатории и лаборатории инструментальной и лабораторной диагностики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

В исследование включено 60 больных с различными формами врожденного буллезного эпидермолиза: 17 больных с простой формой буллезного эпидермолиза и 43 ребенка с дистрофической формой.

Работа выполнена в рамках НИР «Оптимизация общих подходов к диагностике, лечению и реабилитации хронических дерматозов у детей» (номер регистрационной карты в ЕГИСУ НИОКР АААА-А17-117041800111-7; раздел «Изучение нутритивного статуса и научное обоснование персонализированной нутритивной поддержки детей с дистрофической формой буллезного эпидермолиза» На проведение исследования было получено разрешение Локального этического комитета ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Минздрава России № 2/16 от 26 января 2016 года

Критерии включения в исследование приведены в таблице 3 - дети в возрасте 0-18 лет, находившиеся на госпитализации в отделении дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с 2016 по 2017 года; подписание родителями (законными представителями) информированного согласия на участие в исследовании и выполнение требований исследования.

Критерии «невключения» в исследование: дети с другими формами буллезного эпидермолиза и другими пузырными дерматозами.

Таблица 3. Критерии включения детей в исследование

Критерии включения	Простая форма ВБЭ (n=17)	Дистрофическая форма ВБЭ (n=43)
Возраст от 0 до 18 лет	+	+
Согласие родителей (матери или отца) ребенка выполнять требования исследования	+	+
Подписание дополнительного информированного согласия родителями (законными представителями)	+	+
Клинические признаки врожденного буллезного эпидермолиза	+	+

В соответствии с дизайном исследования были поэтапно определены и оценены все показатели (клинический и биохимический анализ крови, THINC, BEBS и др.)

Дети с простым буллезным эпидермолизом (n=17) явились группой сравнения, так как у этих больных не было отмечено статистически значимых отклонений указанных показателей.

С учетом поставленных задач была проведена оценка нутритивного статуса детей с врожденным буллезным эпидермолизом, включая оценку нутритивных рисков с использованием шкалы оценки нутритивных рисков (THINC), специально предназначенного для этих больных; разработаны алгоритмы нутритивной поддержки и определены оптимальные критерии для мониторинга ее эффективности.

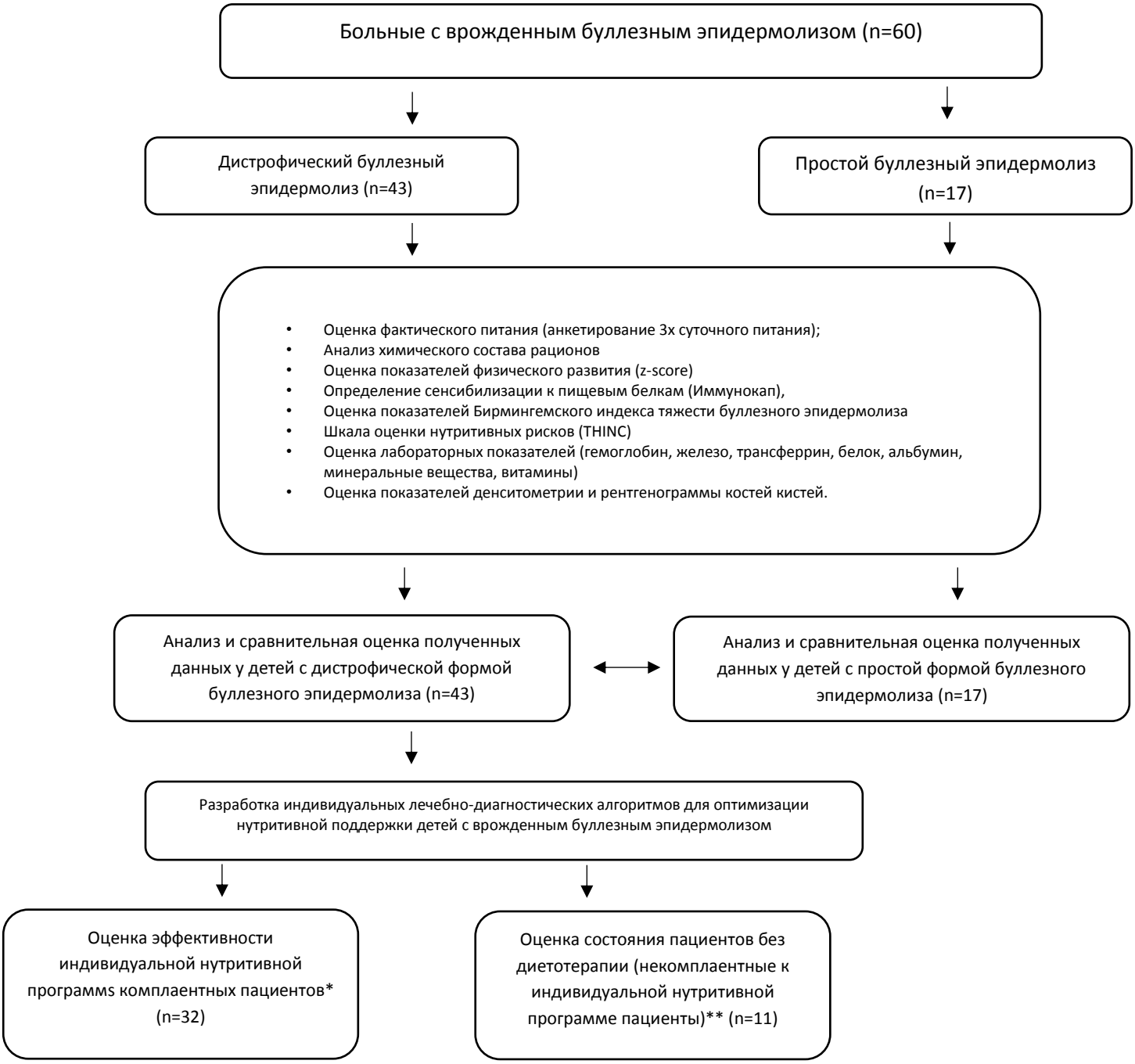
Оценка эффективности диетотерапии в составе комплексного лечения проводилась на госпитальном этапе, и в период амбулаторного наблюдения через 1 и 6 месяцев. В процессе опроса родителей спустя 6 месяцев, а также по оценке данных фотодокументирования поражённых участков кожи, все пациенты были распределены на 2 группы в зависимости от того соблюдали ли они назначенные рекомендации по терапии, в том числе и диетотерапии, или нет.

Таким образом, образовалась группа из 11 детей, не соблюдавших по той или иной причине (низкая комплаентность, низкий социальный и материальный статус родителей, а также низкий культурный уровень семей) рекомендации по питанию и терапии. Объем проведенных исследований представлен в таблице 4.

Таблица 4. Объем исследований, проведенных у детей с ВБЭ

№	Методы исследования	Число обследованных детей	Количество исследований
I этап			
1	Клинический осмотр	60	
2	Молекулярно-генетическая диагностика	60	60
2	Опрос родителей по вопросам анамнеза (анкетирование)	60	60
3	Оценка фактического питания и химического состава рациона	60	103
4	Оценка антропометрических показателей WAZ, HAZ, BAZ (AnthroPlus, WHO, 2009)	60	146
5	Исследование клинических и биохимических анализов крови	60	103
6	Оценка THINC	60	146
7	Оценка BEBS	60	60
8	Денситометрия	15	15
9	Рентгенограмма костей кистей	15	15

2.2. Дизайн исследования: открытое проспективное исследование



** - пациенты, получившие комплексное лечение, в том числе диетотерапию, соответственно рекомендациям.*

*** - пациенты, не получившие рекомендованное комплексное лечение, в том числе диетотерапию, в полном объеме.*

2.3. Клинические методы обследования больных с врожденным буллезным эпидермолизом.

2.3.1. Клинические методы исследования

В рамках стационарного лечения всем детям с ВБЭ проводилось комплексное обследование по единой программе в соответствии с международными регламентирующими документами по ведению больных с данной патологией, которое заключалось в сборе анамнеза болезни, семейного анамнеза, выполнении лабораторных и инструментальных исследований [54]. Основываясь на принципах мультидисциплинарности, дети консультировались специалистами: дерматологом, педиатром, гастроэнтерологом, диетологом, офтальмологом, хирургом, стоматологом, неврологом и др. узкими специалистами по показаниям.

Диагноз врожденного буллезного эпидермолиза устанавливался на основании жалоб, данных анамнеза и клинической картины (локального статуса кожного патологического процесса). Верификация клинической формы ВБЭ проводилась с использованием генетического исследования.

При сборе анамнеза учитывали характер жалоб, динамику параметров физического развития (веса и роста), поражения кожи, слизистых оболочек. Диетологический анамнез включал в себя информацию о видах вскармливания, сроках введения продуктов и блюд прикорма и реакции на эти продукты, особенностях питания матери во время беременности и лактации, особенностях рациона питания ребенка.

При осмотре обращали внимание на общее состояние ребенка, телосложение и состояние питания, цвет, температуру и наличие изменений кожного покрова.

Клинический осмотр проводился с применением общепринятых методов осмотра с определением локализации первичных и вторичных

морфологических элементов кожи, с определением их выраженности и распространенности.

При осмотре кожных покровов, их придатков и слизистых оболочек учитывалось наличие характерных для буллезного эпидермолиза высыпаний. Оценивались локализация высыпаний (пузыри, эрозии), их размер, форма, цвет, консистенция, границы, взаимное расположение, содержимое пузырей. Производился осмотр ногтевых пластин с выявлением их характерных изменений или ногтевого ложа при отсутствии ногтевых пластин при дистрофической форме ВБЭ.

Тяжесть клинических проявлений врожденного буллезного эпидермолиза оценивалась при помощи Бирмингемского индекса оценки тяжести буллезного эпидермолиза [BEBS]. (приложение 1) [81] Для расчёта применялась адаптированная шкала для детей на базе Micrososft Excel 2010 (Микрософт, США) [81]

2.3.2. Методы оценки нутритивного статуса.

Клинические методы оценки состояния питания.

Антропометрия и оценка физического развития

Определение массы тела и роста проводилось с использованием стандартных откалиброванных весов и ростомера. В 2х случаях из-за выраженных контрактур рост ребенка измеряли как сумму нескольких измерений [6].

Оценка физического развития детей проводилась с помощью специализированного пакета прикладных программ ВОЗ Anthro и Anthro Plus [105, 106]

Для определения соответствия массы тела, длины/роста, а также индекса массы тела к возрасту и нарушений нутритивного статуса - избыточного или недостаточного питания был использован показатель Z-score (отклонение значений индивидуального показателя (масса тела, рост) от стандартного значения для данной популяции). При этом учитывали величины Z-score: масса тела для возраста (WAZ), длина тела (рост) для возраста (HAZ), индекс массы тела для возраста (BAZ). Дефицит массы тела (WAZ) или недостаточная длина (HAZ) тела ребенка устанавливались при величине соответствующей Z-score<-2SD. Высокий показатель рост/длина тела характеризовался величиной HAZ>+2SD. Избыточная масса тела характеризовалась WAZ>2 SD, а также индексом массы тела для возраста BAZ>1 SD. Дети с Z-score массы тела в диапазоне от -1 до -2, согласно рекомендациям, рассматривались как дети с легкой степенью недостаточности питания, что согласуется с критериями легкой белково-энергетической недостаточности (E 44.1 по МКБ-10). BAZ в интервале от -2 до -3 соответствовал недостаточности питания средней степени, ниже -3 – тяжелой недостаточности питания.

Оценка фактического питания и анализ химического состава рациона

Для оценки фактического питания применялся анкетно-опросный метод и его «золотой стандарт» - метод записи и учета съеденной пищи за 3 суток. Информация за первый день собиралась совместно с врачом диетологом с использованием альбома объемов блюд или его электронной версии [19]. Во время первой консультации родители получали подробную инструкцию по заполнению анкеты фактического питания в два последующих дня. Анкета представлена в приложении 2

Для расчета химического состава рациона использовалась компьютерная программа «Оценка фактического питания» на основе программы 1С (Программный продукт «1С:Медицина. Диетическое питание», "Агентство КАПИТАН"), позволяющая провести оценку фактического питания с учетом не только возраста и веса ребенка, но и с учетом его физической активности. База программы создана на основе справочников «Таблицы химического состава и калорийности российских продуктов питания» [35], «Сборника рецептур блюд и кулинарных изделий» и отечественных норм потребности в питательных веществах [26]. Программа содержит сведения о более 72 продуктах по 19 характеристикам, включает иллюстрации и позволяет формировать протоколы для врача и пациента в цифровом и графическом виде.

Использованный в работе алгоритм оценки состава рациона и его соответствие потребностям ребенка с ВБЭ представлен на рисунке 4.

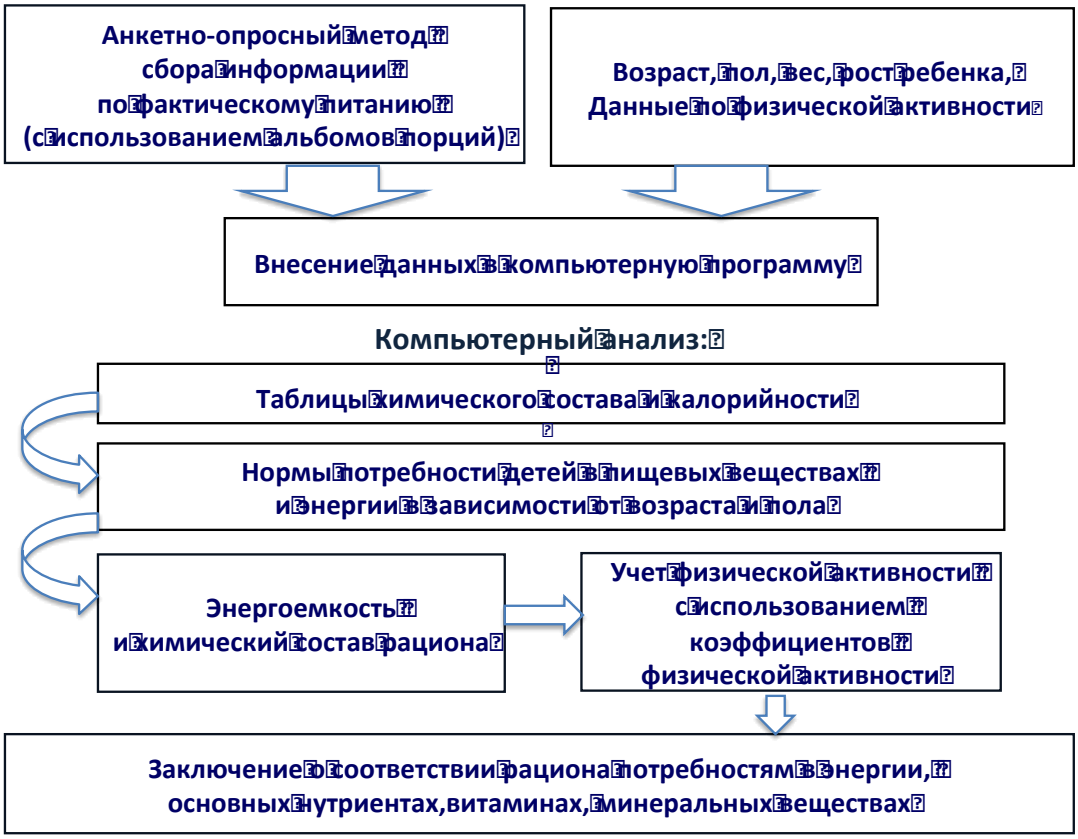


Рисунок 4. Алгоритм компьютерной оценки химического состава рациона и соответствия его потребностям организма.

Комплексная оценка статуса питания и нарушения процессов пищеварения (шкала оценки нутиртивных рисков Tool to Help Identify Nutritional Compromise (THINC))

После перевода и лингвистической адаптации для оценки недостаточности питания и нарушения процессов пищеварения, использовались шкала оценки нутритивных рисков THINC (Tool to Help Identify Nutritional Compromise) разработанные специально для детей с буллезным эпидермолизом в возрасте до 18 месяцев и старше 18 месяцев. [63] (приложение 3).

Шкала THINC включает три основные группы критериев состояния ребенка: результаты антропометрии, признаки нарушений со стороны органов пищеварения и дерматологические симптомы. Максимальная сумма — 100 баллов: чем она выше, тем больше вероятность нарушения нутритивного статуса. Шкала для детей в возрасте до 18 месяцев учитывает массу и длину тела при рождении; динамику этих показателей за последние 2−4 месяца; характер вскармливания и применение лечебных продуктов; наличие проблем с глотанием и/или отказ от грудного кормления; использование зондового питания; наличие гастроэзофагеального рефлюкса; характер стула и применение слабительных; площадь поврежденных и инфицированных участков кожи. Шкала для детей в возрасте старше 18 мес учитывает следующие показатели: результаты антропометрии (отклонения, выраженные в сумме центильных коридоров; динамика массы тела за последние 6 месяцев); прирастание языка; дисфагия и антирефлюксная терапия; характер стула и применение слабительных; наличие элиминационной диеты; наличие гастростомы; площадь поврежденных и инфицированных участков кожи.

Для мониторинга статуса питания в процессе динамического наблюдения использовалась рекомендованная для пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом анкета [63] после ее лингвистической адаптации (приложение 4).

Определение потребности в питательных веществах проводилось с использованием формулы, рекомендованной для определения энергетических потребностей детей с ВБЭ, учитывающей фактическую массу тела, возраст, рост, а также наличие дополнительных факторов — пузырей, инфекционных осложнений и потребности в наверстывании роста [58, 63]:

Масса тела (кг) × (ккал/кг для данного и роста) × [1 + сумма трех дополнительных факторов]

где, дополнительные факторы — это:

1) отношение площади пузырей к площади поверхности тела (ППТ): 20% — ППТ 0,19; 40% — ППТ 0,50; 100% — ППТ 0,95;
2) инфекционные осложнения: легкие — 0,20; умеренные — 0,50; тяжелые — 0,95;
3) наверстывание роста — 0,1−0,2.

Методы диетодиагностики

Диагностическая элиминационная диета назначалась по показаниям с диагностической целью детям с подозрением на пищевую аллергию (ПА). Длительность диагностической элиминационной диеты составляла от 30 дней, во время чего ребенок соблюдал диету с исключением наиболее вероятного причинно-значимого продукта. При неясных результатах диагностической элиминационной диеты назначалось диагностическое введение продукта. После подтверждения/установления диагноза ПА по результатам диагностической элиминационной диеты, диагностического

введения продукта и лабораторного тестирования ребенку назначалась лечебная элиминационная диета продолжительностью 6-12 месяцев в соответствии с международными [91] и отечественными клиническими рекомендациями [15, 108] по ведению детей с ПА.

Диагностическое введение продукта (Намазова-Баранова Л.С., Макарова С.Г.) [15] проводилось по окончании минимального срока элиминационной диеты на основании клинической оценки состояния ребенка. Количество продукта, содержащего причинно-значимый аллерген, для первого диагностического введения определялось, исходя из данных анамнеза (количество продукта, на которое отмечалась реакция ранее, выраженность реакции на это количество). Введение начиналось с дозы, значительно меньшей той, которая вызвала реакцию. Срок наблюдения за реакцией после диагностического введения продукта составлял 2 суток. Если на первое диагностическое введение продукта никаких отрицательных реакций не отмечалось, то продукт вводился в питание в постепенно возрастающих количествах с обязательной регистрацией всех симптомов. При отсутствии каких-либо негативных реакций после диагностического введения продукта рекомендовалось расширение рациона.

2.3.3. Лабораторные методы исследования

Лабораторные исследования

Взятие крови для исследования лабораторных показателей осуществляли в плановом порядке при заборе крови для осуществления основного стационарного плана обследования, без дополнительной венепункции, при поступлении ребенка в отделение после осмотра врачом-дерматологом.

В исследовании у всех детей брались общеклинические анализы крови, а также биохимический анализ крови. Для определения биохимических показателей: АЛТ, АСТ, альбумин, общий белок, общий билирубин, прямой билирубин, ГГТ, щелочная фосфатаза, глюкоза, креатинин, мочевина, креатинкиназа, ЛДГ, амилаза, амилаза панкреатическая, мочевая кислота, триглицериды, холестерин, ЛПВН, ЛПНП, калий, натрий, хлор, магний, фосфор, кальций, железо, С4-комплемент, С3-комплемент, трансферрин использована аппаратура UniCel DxC 800 Synchron Clinical Systems (Beckman Coulter, USA). Для определения показателей Витамин B_{12}, Фолиевая кислота, СТГ, IgE использовалась аппаратура Access ® 2 (Beckman Coulter, USA), определение Витамина D проводилось на аппарате Liaison XL (DiaSorin, Italy), ТТГ, Т4 свободный, Т3 свободный, ферритин на аппарате Architect i100SR (Abbott, USA). Все процедуры определения проходили в автоматическом режиме.

Забор образцов крови для исследования лабораторных показателей проводился в асептических условиях процедурного кабинета в утренние часы после 12-часового периода голодания методом стандартной венепункции. Через 30 мин после забора крови, образцы центрифугировали в течение 10 мин при 2000-3000 g для получения сыворотки на аппарате HETTICH Rotanta 460 (Hettich Lab Technology, Andreas Hettich GmbH & Co). Сыворотку переносили в транспортировочные пробирки и доставляли в централизованную клинико-диагностическую лабораторию с соблюдением температурного режима и других правил транспортировки.

Молекулярно-генетическая диагностика.

Клиническая форма врожденного буллезного эпидермолиза устанавливалась на основании молекулярно-генетической диагностики методом массового параллельного секвенирования на оборудовании Ion S5, производства компании Thermo Fisher Scientific (США) в соответствии с протоколами и рекомендациями производителя в лаборатории молекулярной

генетики и клеточной биологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (зав. лабораторией к.б.н. Савостьянов Кирилл Викторович).

Поиск нуклеотидных последовательностей генов проводился в биоинформационной базе данных NCBI (National Center forBiotechnological Information, USA). Для поиска консервативных участков использована программа BLAST [42]. Последовательности олигонуклеотидов подбирались с помощью программы Beacon Designer 8.10. Проверка специфичности пар праймеров проводилась с помощью программы Primer-BLAST [89].

Нуклеотидные замены, неописанные в базах данных ранее, были подвергнуты биоинформатическому анализу в программах Alamut Focus и Alamut Visual производства компании Interactive Biosoftware (Франция) на предмет возможной патогенности и валидированы при помощи метода секвенирования по Сэнгеру.

Для проведения секвенирования по Сэнгеру вся исходная геномная ДНК подвергалась амплификации на оборудовании ProFlex™ PCR System, производства компании Thermo Fisher Scientific (США). Продукты амплификации секвенировались при помощи набора реактивов BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit производства компании Thermo Fisher Scientific (США) в соответствии с протоколами и рекомендациями производителя на оборудовании ABI 3500XL, производства компании Thermo Fisher Scientific (США).

Иммунологические и аллергологические методы обследования

Иммунологические и аллергологические методы обследования включали в себя определение общей концентрации IgE сыворотки крови, sIgE сыворотки крови к наиболее распространенным пищевым аллергенам, а также аллергенам продуктов, наиболее часто используемым в питании детей: аллергенам коровьего молока и его фракциям (казеину, бета-лактоглобулину, бычьему сывороточному альбумину), сое, пшенице, ячменю, клейковине,

яблоку, банану, груше, куриному яйцу, мясу курицы, индейки, кролика, свинины, говядины, баранины, рыбе (треска, лосось); а также к смесям бытовых аллергенов (клещи домашней пыли) с помощью метода непрямой иммунофлуоресценции на автоматическом анализаторе ImmunoCAP250 (UniCAP System, Thermo Fisher Scientific, ранее Phadia AB). Диапазоны нормальной концентрации общего IgE, приведены в таблице 5.

Таблица 5. Содержание общего IgE в сыворотке крови у детей

Возрастные группы	IgE, kUA/l
До 1 года	0-15
1 год-6 лет	0-60

Порог чувствительности анализатора ImmunoCAP250 составляет 0,01 кЕ/л, референсное значение - граница (cut-off point) - для специфических IgE-антител является равным 0,35 кЕ/л, согласно инструкции производителя тест-системы. Также в интерпретации результатов лабораторной диагностики использовалось разделение на классы сенсибилизации полученных значений концентраций sIgE-антител (табл. 6).

Таблица 6. Оценка уровня sIgE

Класс концентрации	Оценка уровня	Концентрация sIgE, kUA/l
0	Недетектируемый	-
I	Низкий	0,35-0,7
II	Средний	0,7-3,5
III	Умеренно высокий	3,5-17,5
IV	Высокий	17,5-50
V	Очень высокий	50-100
VI	Предельно высокий	>100

2.3.4. Инструментальные методы исследования

Денситометрия и рентгенография костей кистей (оценка костного возраста)

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, выполненной на рентгеновском аппарате Advantx Legacy (GE, USA) и Clinodigit (ItalRay, Italy). Анализ рентгенограмм проводился при использовании программ «Auxology» 20 bone и рентгеновской таблицы костного возраста для здоровых детей и подростков средней полосы РФ [8].

2.3.5. Статистические методы исследования

Ввод, накопление, хранение и первичная сортировка данных исследования осуществлялись с использованием ПК и ППП Excel.

Математико-статистическая обработка данных исследования проводилась в операционной системе Windows 7 Профессиональная (Microsoft, США) и осуществлена с помощью табличного редактора Microsoft Excel 2010 (Microsoft, США), в частности, его модулей "Анализ данных" и "Мастер диаграмм" и пакета программ по статистической обработке данных Statistica for Windows.

Математико-статистическая обработка проводилась по этапам:

- оценка закона распределения количественных показателей;
- математико-статистическое описание групп наблюдения;
- оценка значимости различия средних значений и частоты проявления признаков в различных исследовательских группах;
- изучение связей между признаками.

Математико-статистическое описание объекта исследования осуществлялось с помощью традиционных и давно утвердившихся в медицинских исследованиях методов [1, 5, 7, 9, 12]:

- расчет средних значений показателей (среднего арифметического значения, моды, медианы);
- определение характеристик колеблемости признаков (дисперсии, среднего квадратического отклонения, размаха значений, квартильных оценок);
- вычисление стандартных ошибок средних значений и относительных частот, а также их доверительных интервалов;
- частотная и структурная характеристика показателей;
- графическое и табличное представление результатов.

Оценка соответствия распределения изученных показателей нормальному закону проведена с помощью критерия оценки закона распределения Шапиро-Уилка.

Оценка значимости различия средних значений и частоты проявления признаков в различных группах больных проводилась с помощью параметрических и непараметрических методов оценки гипотез [21, 34, 36, 37]:

- параметрический критерий t-Стьюдента;
- непараметрический критерий Манна-Уитни.

Вероятность ошибки (p) считалась статистически значимой при $p < 0{,}05$.

Изучение связи между признаками осуществлялось с помощью параметрического коэффициента корреляции r Пирсона.

Количественные переменные описывались следующими статистиками: числом пациентов (n), средним арифметическим значением (M), медианой (Me), стандартным отклонением среднего (σ). Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами).

Таким образом, все положения и выводы, сделанные в работе, базируются на разносторонних и адекватных материалам исследования математико-статистических методах. При этом широко использовались современные вычислительные средства и их программное обеспечение.

В начале статистической обработки данных, полученных в ходе нашего исследования, проведена оценка соответствия распределения изученных показателей нормальному закону. В качестве основного критерия оценки закона распределения применили критерий Шапиро-Уилка. Оценку значимости различия показателей у детей с различными формами буллезного эпидермолиза, распределение которых не противоречило нормальному закону распределения, проводили с помощью параметрического критерия Стьюдента. Достоверность различия показателей, распределение которых оказалось отличным от нормального, проводили с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни.

ГЛАВА III. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ ВРОЖДЕННЫМ БУЛЛЕЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ.

В настоящее проспективное исследование было включено 60 детей, наблюдавшихся в отделении дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с 2014 по 2016 года с диагнозом врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) в возрасте от 2 месяцев до 16 лет 2 месяцев, средний возраст составил 6,5 ± 4,2 лет. Период наблюдения за больными составил от 6 мес. до 2х лет. В исследование были включены пациенты с простой и дистрофической формами врожденного буллезного эпидермолиза. Среди наблюдаемых нами детей преобладали девочки – 37 (61%), мальчиков было 23 (39%). Все дети были распределены на 2 группы в зависимости от формы буллезного эпидермолиза: простая форма буллезного эпидермолиза (n=17) и дистрофическая форма (n=43). В группе с простой формой буллезного эпидермолиза было 12 девочек (70%) и 5 мальчиков (30%) (средний возраст в данной группе составил 5,3 ± 3,8). Группа дистрофического буллезного эпидермолиза составила 25 девочек (58%) и 18 мальчиков (42%) (средний возраст пациентов данной группы 6,9 ± 4,3). (табл. 7)

Таблица 7. Распределение детей с врожденным буллезным эпидермолизом по возрасту, полу и формам заболевания (n=60).

	До 5-х лет		5 лет – 12 лет		12лет - 18 лет		Всего (%)
Клиническая форма	Простая	Дистрофическая	Простая	Дистрофическая	Простая	Дистрофическая	
М	4 (6,6%)	6 (10%)	1 (1%)	9 (15%)	0 (0%)	3 (5%)	23 (39%)
Д	6 (10%)	8 (13)	4 (6,6%)	13 (21,6%)	2 (3%)	4 (6,6%)	37 (61%)
Всего (%)	10 (16%)	14 (23%)	5 (8%)	22 (36,6%)	2 (3%)	7 (11,7%)	60 (100%)

При взятии под наблюдение всем пациентам проводился клинический осмотр кожного покрова, данные специального статуса фиксировались в истории болезни.

Кожный патологический процесс при простой форме врожденного буллезного эпидермолиза носил распространенный симметричный характер и был представлен пятнами, пузырями, эрозиями, экскориации, корочками, чешуйками, мелкими рубцами и в основном локализовался в местах наибольшего механического воздействия. Высыпания чаще были представлены пузырными элементами, различных размеров, диаметром от 1-2 мм до 3-5 см, с дряблой или плотной покрышкой, содержащие серозное и/или серозно-геморрагическое, а иногда и гнойное содержимое. Пузыри располагались как изолированно, так и сгруппировано, при некоторых формах ПБЭ. Большинство пузырей были на фоне эритематозных пятен (рис 5).



Рисунок 5. Различные пузыри при ПБЭ.

У некоторых пациентов отмечалось наличие гиперкератоза (кератодермии) на поверхности стоп и ладоней. На местах бывших пузырных или эрозивных высыпаний отмечались рубцовые изменения (чаще нормотрофические, атрофические, реже гипертрофические), очаги дисхромии (поствоспалительные гипо- или гиперпигментные пятна, сетчатая

гиперпигментация), а также чешуйки и корки. Крайне редко отмечалось появление милиумов (рис. 6).



Рисунок 6. Чешуйко-корки на местах эпителизирующихся эрозий при ПБЭ.

Часто у пациентов младшей возрастной группы имело место поражение слизистой ротовой полости в виде появления пузырей и эрозий, имеющих ярко красное дно, иногда покрытое фибриновым налетом.

Характерной особенностью пациентов с генерализованной доминантной формой заболевания явились дистрофические изменения ногтевых пластин в виде онихолизиса, онихорексиса, онихошизиса, неправильного роста, изменения цвета, гапалонихии, койлонихии, трахионихии и появление узур ногтевых пластин (рис. 7).



Рисунок 7. Дистрофия ногтевых пластин при ПБЭ

Значительно реже встречались неспецифичные кожные проявления: поредение или отсутствие волос, ладонно-подошвенный гипергидроз, частичная или полная адентия, микростомия, анкилоглоссия.

Клиническая картина при дистрофической форме врожденного буллезного эпидермолиза характеризовалась образованием обширных площадей поражения кожного покрова, с частым поражение слизистых оболочек ротовой полости и глаз. Кожный патологический процесс носил распространенный симметричный характер, был представлен первичными морфологическим элементами: пятнами в 100% случаев, пузырями в100% случаев, эрозиями в 100% случаев, язвами (11,6 %); и вторичными морфологическим элементами: корками, чешуйками, рубцами в 100% случаев, милиумами в 93,0% случаев, дистрофией или отсутствием ногтей в 90,6% случаев (рис. 8, 9, 10).



Рисунок 8. Обширные эрозивно-язвенные поражения



Рисунок 9. Пузырь и милиумы при средне тяжелом генерализованном РДБЭ



Рисунок 10. Пузыри с различным содержимым (серозным, геморрагическим) и анонихия при тяжелом генерализованном РДБЭ

При тяжелых формах отмечалось универсальное, либо диффузное поражение кожного покрова.

Типичными клиническими проявлениями были генерализованные пузырные поражения различных размеров, диаметром от нескольких сантиметров до нескольких десятков сантиметров с дряблой покрышкой, содержащие серозное (22%), серозно-геморрагическое (41%), а также гнойное (37%) содержимое. Пузыри часто сливались и объединялись в гигантские пузыри (рис. 11). Симптом Никольского был резко положительный.



Рисунок 11. Гигантский пузырь с дряблой покрышкой.

У пациентов с ДБЭ наблюдаемой группы, контрактуры и псевдосиндактилии встречались в 81,3% случаев, при этом в 91,5% отмечались частичное, а в 8,5% полное сращение по типу «варежки» (рис. 12, 13).



Рисунок 12. Контрактуры кистей.



Рис 13. Псевдоснидактилии по типу «варежки» (ноги).

В зависимости от тяжести, распространенности и наличия тех или иных клинических проявлений устанавливался клинический диагноз простой или дистрофической формы ВБЭ.

Для подтверждения клинического диагноза проводилось молекулярно-генетическое исследование (секвенирования нового поколения), которое позволяло подтвердить клиническую форму ВБЭ.

Диагноз дистрофического буллезного эпидермолиза устанавливался при наличии различных мутаций в гене коллагена 7 типа (COL7A1), простой формы буллезного эпидермолиза – при наличии мутаций в генах: KRT5, KRT14, TGM5, DSP, PLEC, COL17A1.

Изучение анамнеза обследованных детей

Проведенный анализ перенесенных заболеваний установил их высокую частоту в обеих группах. В среднем частота респираторных инфекций составляла 6 ± 2,4 раз в год.

При изучении анамнеза, было установлено, что большинство детей 82% с простым буллезным эпидермолизом не были вакцинированы в полном

объеме (по возрасту), в группе с дистрофическим буллезным эпидермолизом не привитых детей было 42 (97%). Наиболее частой причиной отсутствия прививок являлся медицинский отвод – 53 ребенка (88%).

Было определено, что в группе с ДБЭ одну или более прививок имеют всего 7 детей (16%), а в группе с ПБЭ количество детей привитых не полностью составило 15 (88%).

Из анализа перенесенных инфекционных заболеваний следует, что 8 детей в группе ДБЭ и 4 ребенка с ПБЭ перенесли ветряную оспу.

Из других перенесенных заболеваний отмечены: коклюш у 1 (2%) ребенка с ДБЭ, 2 (11,7%) детей с ПБЭ; ротавирусной инфекцией переболели по одному ребенку из каждой группы (2 % и 5,8%, соответственно). Согласно выписным эпикризам, представленным из ЛПУ по месту жительства, отмечались также различные формы перенесенных пневмоний: в группе с ДБЭ встречался 1 случай (2%), в группе с ПБЭ 2 (11%) случая заболевания.

Дети с ВБЭ также в анамнезе имели различные оперативные вмешательства.

58% детей с ДБЭ имели оперативные вмешательства различной сложности, связанных со стоматологическими осложнениями. В 16 % случаев дети перенесли хирургические вмешательства, направленные на восстановление функции кистей и стоп (коррекции псевдосиндактилий и/или контрактур). 5 детей (11%) перенесли операцию циркумцизио по поводу фимоза разной степени выраженности.

Гемотрансфузии в анамнезе имели место в 13 случаях (30% детей с ДБЭ)

Клинические проявления пищевой аллергии по данным анамнеза и диетодиагностики отмечались у 2 (11,7%) детей с простой формой и 11 (25,6%) детей с дистрофической формой ВБЭ. Проявлениями ПА были гастроинтестинальные симптомы, включавшие разжиженный,

непереваренный стул, срыгивания и кожные проявления, усиление зуда после употребления причинно-значимого продукта, появление пятнисто-папулезных высыпаний. У 2 (11,7%) детей из группы ПБЭ и 3 (6,9%) детей из группы ДБЭ был диагностирован атопический дерматит как сопутствующее заболевание (табл. 8)

Таблица 8. Характер проявлений ПА у детей с врожденным буллезным эпидермолизом

Пациенты с ВБЭ	ПА, N (%)	Гастро-интести-нальные проявле-ния ПА, N (%)	Кожные проявления ПА, N (%)		Этиологи-ческий фактор ПА (N – число детей)	Сопутствую-щая сенсибили-зация к бытовым аллергенам, N (%)
			Зуд кожи, высыпания	Атопический дерматит, N (%)*		
Группа 1 ПБЭ, N = 17	2 (11,7 %)	1 (5,8 %)	1 (5,8%)	2 (11,7%)	БКМ, N = 2	1 (5,8 %)
Группа 2 ДБЭ, N = 43	11 (25,6 %)	8 (18,6%)	11 (25,6%)	3 (6,9%)	Коровье молоко, N=9 Куриное яйцо, N=4 Глютен и злаки, N=5 Фрукты и овощи, N=5 Другие продукты, N=4	8 (18,6%)

* в соответствии с критериями Hanifin et Rajka

В этиологической структуре ПА у детей с дистрофической формой ВБЭ лидировали молочные продукты (N=9), у 5-ти детей – реакции на глютен и злаки; ПА на куриное яйцо была диагностирована у 4-х больных, у 5 детей отмечались реакции на фрукты и овощи. У 4 больных также отмечались симптомы ПА на другие продукты: рыба, мясо говядины, свинины, курицы.

Определение тяжести состояния детей с врожденным буллезным эпидермолизом проводилось с применением шкалы Бирмингемского индекса тяжести буллезного эпидермолиза (BEBS). Показано, что индекс BEBS прямо пропорционально коррелирует со степенью поражения кожного

покрова (r>0,7) и дает более высокие показатели у детей с дистрофической формой буллезного эпидермолиза. Так, среднее значение в этой группе составило 50,5 ± 14,9, в то время как среднее значение индекса у детей с простой формой врожденного буллезного эпидермолиза составило 15,9 ± 10,9 (рис. 14).

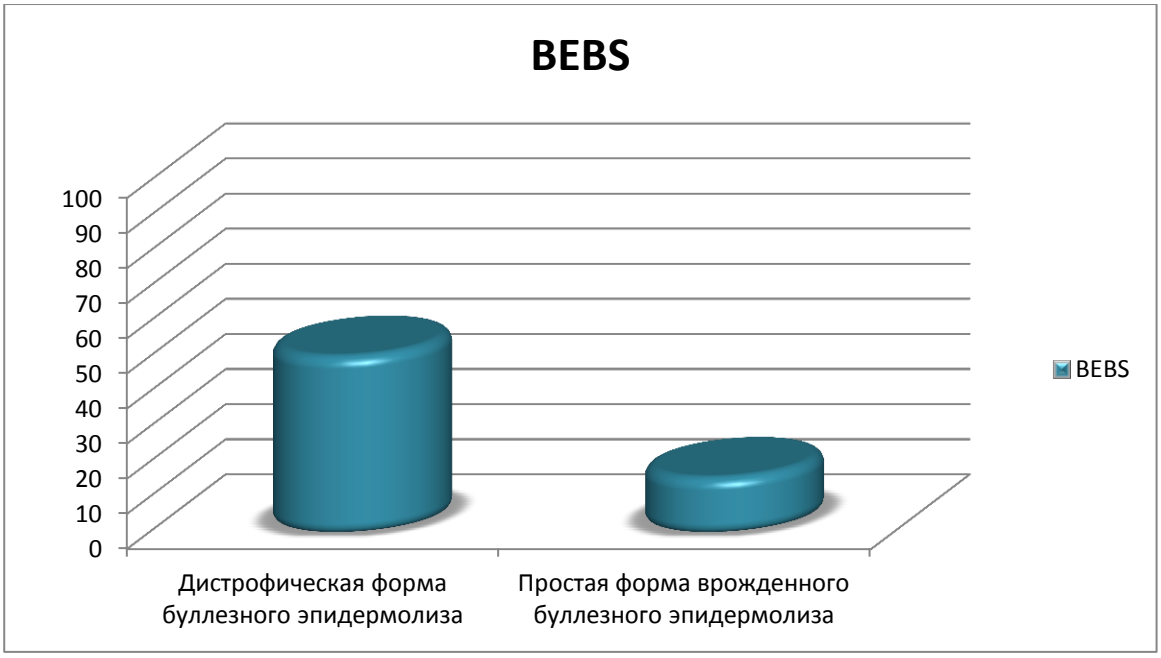


Рисунок 14. Показатель тяжести ВБЭ (BEBS) у детей врожденным буллезным эпидермолизом

Показатели тяжести буллезного эпидермолиза (табл. 9): Бирмингенский индекс тяжести врожденного буллезного эпидермолиза (BEBS), площадь поражения кожи и площадь инфицированных участков кожи оказались статистически достоверно более высокими в группе детей с дистрофическим буллезным эпидермолизом (p<0,001).

Таблица 9. Сравнительная характеристика показателей оценки тяжести буллезного эпидермолиза (оценка значимости различий – по t-критерию Стьюдента) у детей с простой и дистрофической формой ВБЭ

Показатели	Дистрофический буллезный эпидермолиз (n=43)	Простой буллезный эпидермолиз (n=17)	Уровень

	Среднее арифметическое значение	Стандартное отклонение	Минимальное значение	Максимальное значение	Среднее арифметическое значение	Стандартное отклонение	Минимальное значение	Максимальное значение	значимости, p
BEBS	50,5	14,9	16,5	84,0	16,0	11,0	2	46	0,000
Площадь поражения кожи	60,1	19,6	20,0	96,0	23,6	17,8	3	70	0,000
Площадь инфицированных участков кожи	43,0	22,8	4,0	88,0	6,9	6,9	0	27	0,000

ГЛАВА IV. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПИТАНИЯ И НУТРИТИВНОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ БУЛЛЕЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ

4.1. Оценка фактического питания с анализом химического состава рационов детей с врожденным буллезным эпидермолизом.

Фактическое питание оценивалось на основании анализа трехдневного рациона. Анкеты для сбора фактического питания заполняли родители ребенка совместно с врачом. Для анализа выбирались 3 максимально стандартных дня, когда ребенок не болел инфекционными заболеваниями, не подвергался инвазивным методам обследования и лечения. Несмотря на это следует отметить, что для детей с врожденным буллезным эпидермолизом и низким нутритивным статусом характерны «беспричинные» изменения аппетита, избирательный аппетит, периодически – отказ от пищи.

Следует отметить, что подавляющее большинство детей до поступления на стационарное лечение в отделение дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России не получали консультации диетолога и квалифицированных рекомендаций по составлению рациона.

В группе детей с ДБЭ компьютерный анализ энергетической ценности и химического состава фактических рационов показал, что средняя суточная калорийность рационов детей составляла от 66,5% до 134,4% от нормы для здоровых детей (M±m - 97,9±24,7). Однако, по отношению к энергетической потребности, рассчитанной по специальной формуле для определения пищевой потребности детям с ВБЭ, учитывающей фактическую массу тела, возраст, рост, а также наличие дополнительных факторов — пузырей, инфекционных осложнений и потребности в наверстывании роста [58, 63], лишь у одного ребенка в группе детей с дистрофической формой буллезного эпидермолиза рацион соответствовал рассчитанной норме потребления по

калорийности, а в целом в группе потребление энергии составляло от 44,0% до 101,0% (M±m - 73,6±22,8) от индивидуальной потребности. Дефицит питания обратно коррелировал с показателем THINC ($p<0,005$).

У детей с ПБЭ калорийность рациона колебалась в значительных пределах и при пересчете по специальной формуле для детей в ВБЭ составляла 75-123 (91±21)% от рекомендуемой и была статистически значимо выше, чем у детей с ДБЭ (*$p<0,05$).

Анализ химического состава потребляемых продуктов и блюд позволил установить, что в группе детей с дистрофической формой буллезного эпидермолиза рацион в большинстве случаев не соответствовал даже возрастным нормам потребления макро- и микронутриентов. Лишь у двух детей этой группы состав рациона соответствовал возрастной норме для здоровых детей. Потребление белков, жиров и углеводов колебалось в весьма значительных пределах, у 2 пациентов с ПБЭ потребление белка и жира можно было признать избыточным (выше 150% от рекомендуемой возрастной нормы для здоровых детей). В целом следует отметить значительную разбалансированность рационов по макронутриентному составу.

Средние показатели энергетической ценности рационов и их химического состава по отношению к норме потребления представлены в таблице 10. Калорийность представлена как по отношению к возрастной норме потребления для здоровых детей, так и по отношению к рассчитанной по формуле индивидуальной потребности ребенка с буллезным эпидермолизом. Содержание в рационах белков, жиров, углеводов и микронутриентов приведено в процентном соотношении к возрастной норме потребления, поскольку рекомендованных норма потребления этих нутриентов для детей с ВБЭ нет.

Таблица 10. Средняя энергетическая ценность и среднее потребление нутриентов по результатам компьютерного анализа химического состава рационов детей с простой и дистрофической формой ВБЭ.

Форма БЭ / Нутриенты	Дистрофическая	Простая
Макронутриенты и энергетическая ценность рационов		
Калорийность, % от возрастной нормы для здоровых детей (M±σ)	66-134 (98±40)	64-141 (101±33)
Калорийность, % от нормы для больных ВБЭ (M±m)	44-101 (74±23)*	75-123 (91±21)*
Белки	82-203 (128±40)	84-175 (128±43)
Жиры	68-177 (114±36)	71-159 (110±41)
Углеводы	63-115 (84±20)	55-131 (91±29)
Микронутриенты		
Витамин А	22-387 (106±120)	32-128 (71±36)
Витамин B_1	55-123 (87±23)	48-138 (98±38)
Витамин B_2	57-155 (108±28)	71-189 (118±49)
Витамин С	27-106 (63±26)	98-241 (162±66)
Витамин Е	101-190 (134±34)	113-302 (204±79)
Ca	38-114 (76±22)	30-136 (76±39)
Mg	84-243 (129±50)	77-180 (129±47)
P	75-167 (125±29)	71-206 (127±55)
Fe	60-141 (97±30)	84-227 (140±70)

*$p<0,05$

Недостаточное потребление пищи было связано у большинства детей с резко сниженным, часто - избирательным аппетитом, у ряда детей – с ограниченным набором продуктов из-за затруднений при глотании.

При статистическом анализе связи энергетической ценности рациона (как по отношению к возрастной норме, так и по отношению к норме

потребления для детей с ВБЭ), шкалы оценки нутритивных рисков THINC и индекса тяжести BEBS выявлена слабая и статистически недостоверная связь ($p>0,05$). Это говорит о том, что снижение нутритивного статуса у этой категории больных, хоть и может быть связано с неадекватным поступлением пищи, но все же обусловлено комплексом причин, что еще раз подчеркивает многофакторный генез недостаточности питания у этой категории больных.

Таким образом, у подавляющего большинства детей с дистрофической формой ВБЭ, фактический состав рациона не соответствовал потребностям. В целом по группе фактическая калорийность рационов колебалась в пределах от 44% до 101% (в среднем 74±23%) от рекомендуемой рассчитанной по формуле нормы потребления для больных детей с ВБЭ. Средние показатели энергетической ценности рационов у детей с дистрофической формой заболевания (в процентном отношении к возрастной норме) значимо не отличались от рационов детей с простой формой. Однако при сравнении их с коррекцией на потребности детей, рассчитанной по специальной формуле, калорийность рационов детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза была статистически значимо ниже, чем у детей с простой формой (*-$p<0,05$). Следует отметить, что у детей с простой формой заболевания в обследованной группе можно говорить о некоторой избыточности рациона по белку и жиру.

4.2. Оценка антропометрических показателей у больных с различными формами буллезного эпидермолиза

Показатели WAZ, HAZ и BAZ у детей с простой формой ВБЭ в большинстве случаев были в нормальных пределах (n=14 (82,3%)), у 2-ух (11,7%) детей отмечалось белково-энергетическая недостаточность и снижение нутритивного статуса (BAZ > -3 / <-2), у 1-го (6%) ребенка BAZ составил > +1, что говорит об избыточной массе тела. (рис. 15)

У пациентов с дистрофической формой ВБЭ показатель WAZ был в пределах нормальных величин только у 16 детей (37,2%), увеличение показателя WAZ (> +1) отмечалось у 1 ребенка (2,3%). Выраженное снижение показателя WAZ в пределах > -3 / < -2 отмечалось у 11 детей (25,5%), а у 15 (34,8%) детей показатель WAZ составил менее -3 (< -3).

Показатель HAZ, находился в нормальных пределах у 26 детей (60,5%), увеличение показателя (> +1) отмечается у 3 детей (7%), снижение в пределах > -3 / < -2 – у 9 детей (20,9%), снижение менее -3 (< -3) – у 5 детей (11,6%). Следует отметить, что задержка роста ребенка может характеризовать наиболее тяжелые формы нутритивной недостаточности.

Показатель BAZ, характеризующий отношение массы тела к росту ребенка для данного возраста и, являющийся наиболее чувствительном показателем для оценки нутритивного статуса, находился в нормальных пределах (> -2 / <+1) у 13 детей (30,2%) с ДБЭ. У 11 пациентов (25,5%) наблюдался умеренный дефицит питания (BAZ > -3 / <-2), а у 19 детей (44,1%) - тяжелая нутритивная недостаточность (BAZ ниже -3).

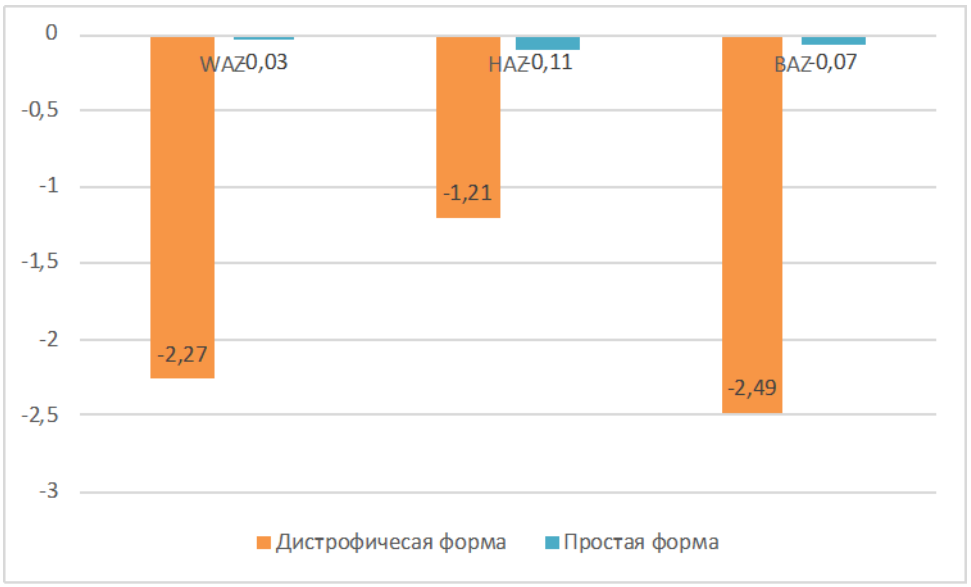


Рисунок 15. Средние показатели основных антропометрических индексов в подгруппах детей с простой и дистрофической формой ВБЭ

При сравнении антропометрических индексов детей с различными формами буллезного эпидермолиза, значения которых приведены в таблице 1, установлены статистически достоверные различия расчетных индексов BAZ (z-score индекс, рассчитываемый как отношение индекса массы тела к возрасту) ($p<0,001$), HAZ (отношение роста к возрасту) ($p<0,01$), WAZ (отношение массы тела к возрасту) ($p<0,001$) (табл. 11). Достоверность различия оценивалась с помощью параметрического t-критерия Стьюдента, после проверки закона их распределения на соответствие нормальному или близкому к нему закону.

Таблица 11. Сравнительная характеристика антропометрических показателей у детей, страдающих врожденным буллезным эпидермолизом.

Показатели	Дистрофический буллезный эпидермолиз (n=43)				Простой буллезный эпидермолиз (n=17)				Уровень значимости, p
	Среднее арифметическое значение	Стандартное отклонение	Минимальное значение	Максимальное значение	Среднее арифметическое значение	Стандартное отклонение	Минимальное значение	Максимальное значение	
WAZ	-2,24	1,46	-4,52	0,90	-0,04	0,89	-1,76	1,64	0,000
HAZ	-1,22	1,81	-5,51	3,1	0,35	2,16	-1,99	7,76	0,006
BAZ	-2,49	1,93	-6,40	3,3	-0,30	1,34	-3,75	1,55	0,000

Таким образом, для детей с дистрофической формой ВБЭ, в отличие от детей с простой формой заболевания, характерно снижение всех антропометрических индексов. Все различия показателей между группами были статистически достоверны. При этом тяжелая недостаточность питания (BAZ ниже -3) была выявлена почти у половины детей с дистрофической формой.

4.3. Комплексные показатели оценки тяжести ВБЭ и оценки нутритивных рисков у детей с ВБЭ

Величина индекса THINC и его отдельных показателей площадь поражения кожи и площадь инфицированных участков кожи (табл. 12) оказались статистически достоверно более высокими в группе детей с дистрофическим буллезным эпидермолизом ($p<0,001$).

Таблица 12. Сравнительная характеристика показателей THINC у детей с ПБЭ и ДБЭ (оценка значимости различий – по t-критерию Стьюдента)

Показатели	Дистрофический буллезный эпидермолиз (n=43)				Простой буллезный эпидермолиз (n=17)				Уровень значимости, p
	Среднее арифметическое значение	Стандартное отклонение	Минимальное значение	Максимальное значение	Среднее арифметическое значение	Стандартное отклонение	Минимальное значение	Максимальное значение	
THINC	61,3	17,6	25,0	95,0	27,4	10,5	10	55	0,000
Площадь поражения кожи	60,1	19,6	20,0	96,0	23,6	17,8	3	70	0,000
Площадь инфицированных участков кожи	43,0	22,8	4,0	88,0	6,9	6,9	0	27	0,000

Таким образом, показатели тяжести буллезного эпидермолиза (BEBS) (см. главу 3) и показатели оценки нутритивных рисков (THINC) оказались статистически достоверно выше в группе с дистрофической формой ВБЭ, что опять же характеризует тяжесть этой формы как в отношении кожного патологического процесса, так и в отношении поражения ЖКТ и нарушения нутритивного статуса.

Связь бирмингемского индекса тяжести врожденного буллезного эпидермолиза оказалась обратной сильной (r=-0,78) статистически значимой (p<0,001) с индексом WAZ (рис. 16), обратной умеренной (r=-0,53) статистически значимой (p<0,001) – с индексом HAZ (рис. 17) и обратной умеренной (r=-0,65) статистически значимой (p<0,001) – с индексом BAZ (рис. 18).

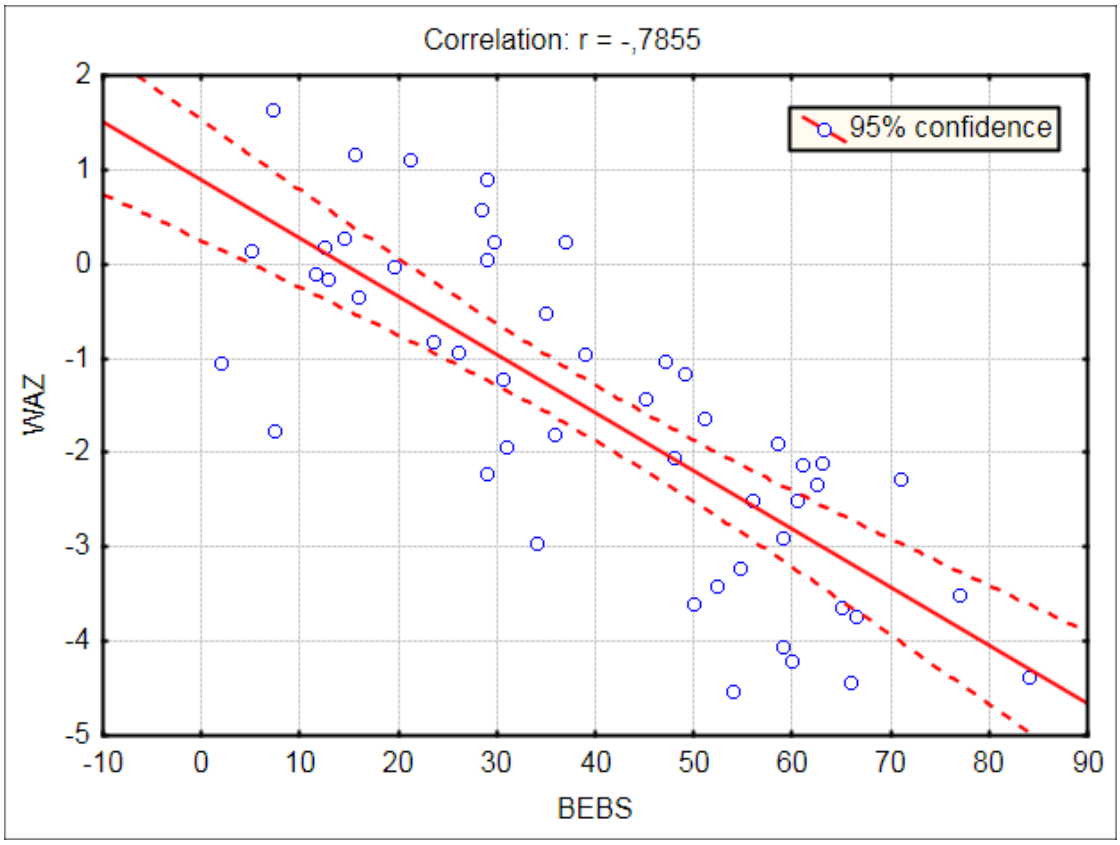


Рисунок 16. Характер связи бирмингемского индекса тяжести врожденного буллезного эпидермолиза с индексом WAZ (r=-0,78, p<0,001)

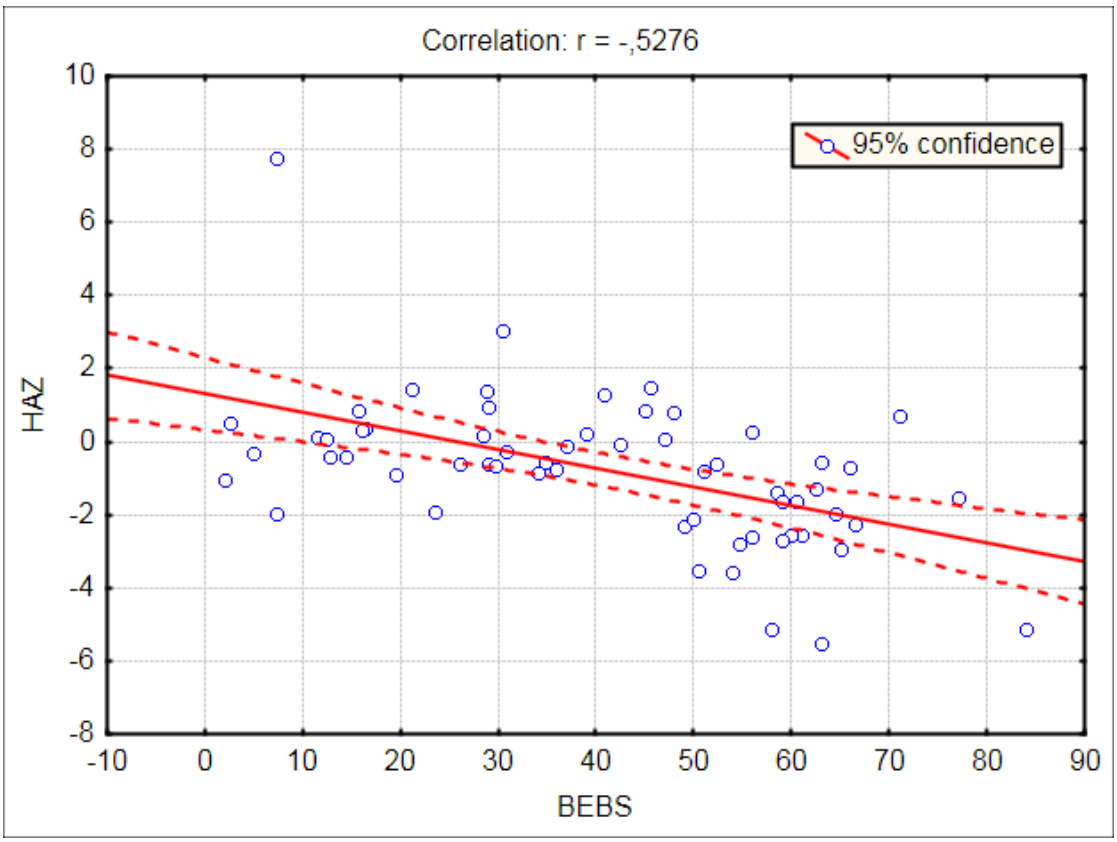


Рисунок 17. Характер связи бирмингемского индекса тяжести врожденного буллезного эпидермолиза с индексом HAZ (r=-0,53, p<0,001)

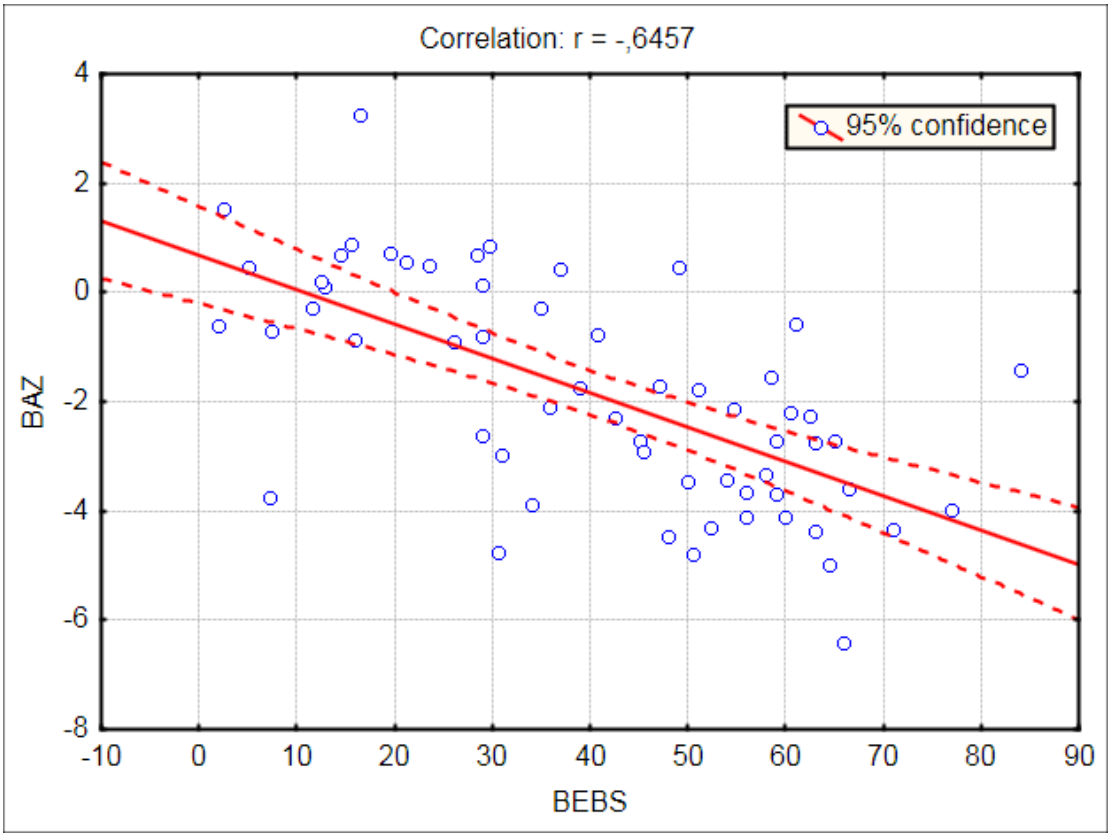


Рисунок 18. Характер связи бирмингемского индекса тяжести врожденного буллезного эпидермолиза с индексом BAZ (r=-0,65, p<0,001)

Таким образом, тяжесть кожного поражения коррелировала с нутритивным статусом ребенка.

Значения шкалы THINC варьировались от 10 до 55 (Me 30 ± 10,47) у детей с простой формой ВБЭ; от 25 до 95 (Me 60 ± 17,63) у пациентов с дистрофической (рис. 19) и статистически значимо различались между группами.

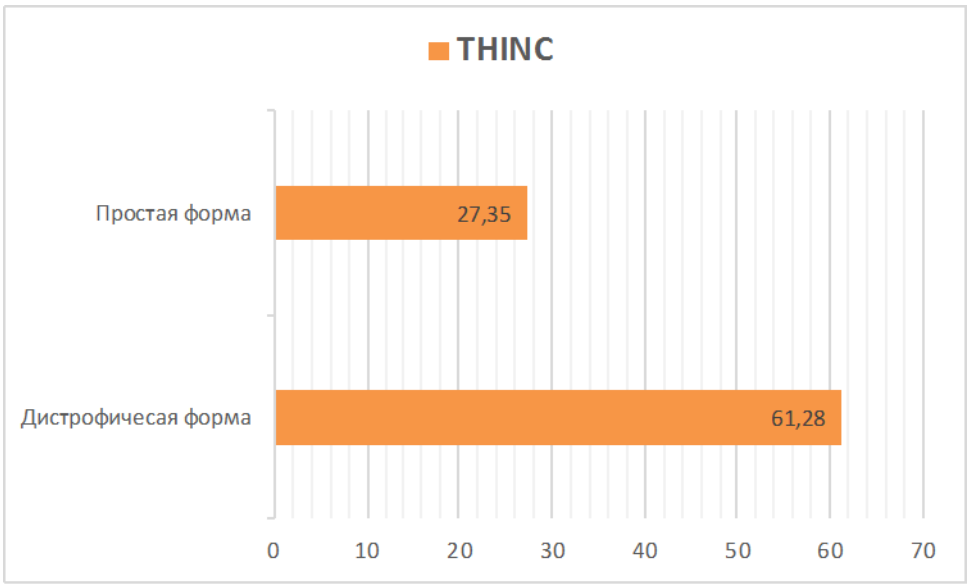


Рисунок 19. Индекс нутритивных рисков (THINC) у детей врожденным буллезным эпидермолизом

Связь шкалы оценки нутритивных рисков (THINC) оказалась обратной сильной (r = -0,75) статистически значимой (p<0,001) с индексом WAZ (рис. 20), обратной умеренной (r = -0,47) статистически значимой (p<0,001) – с индексом HAZ (рис. 21) и обратной умеренной (r = -0,61) статистически значимой (p<0,001) – с индексом BAZ (рис. 22).

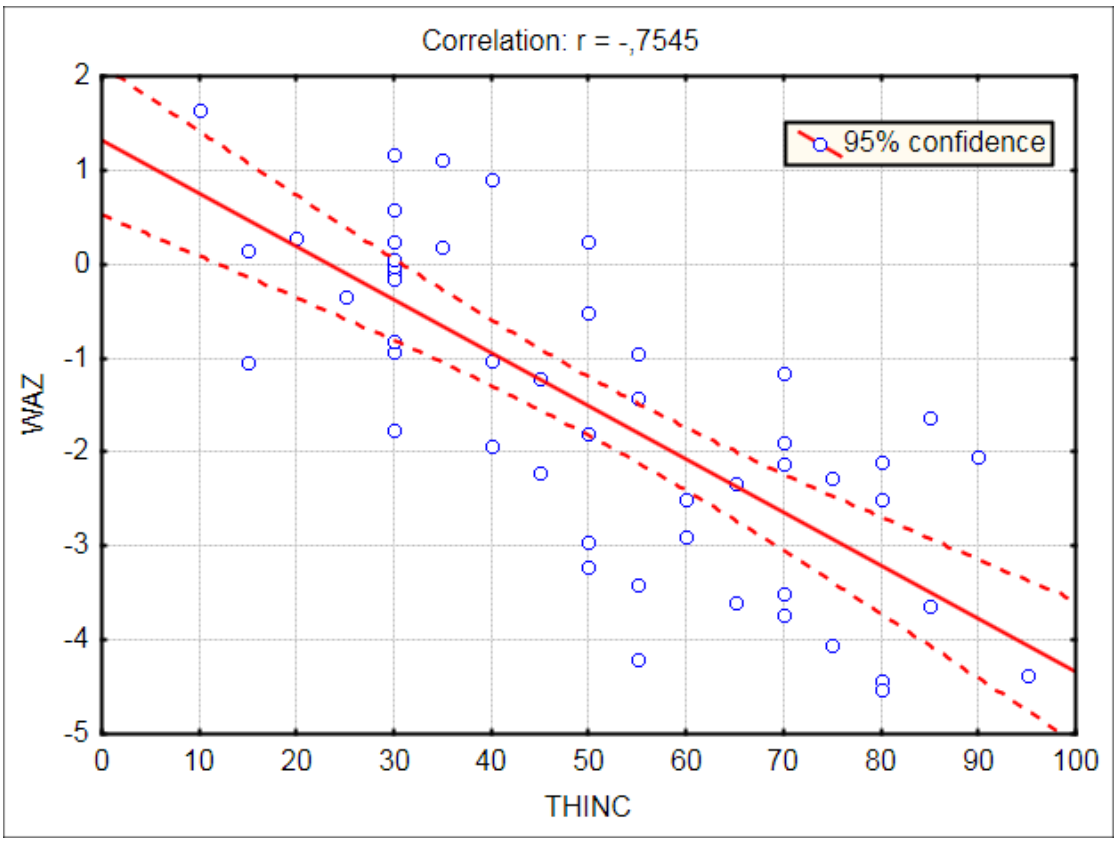


Рисунок 20. Характеристика связи индекса нутритивных рисков THINC с индексом WAZ (r=-0,75, p<0,001)

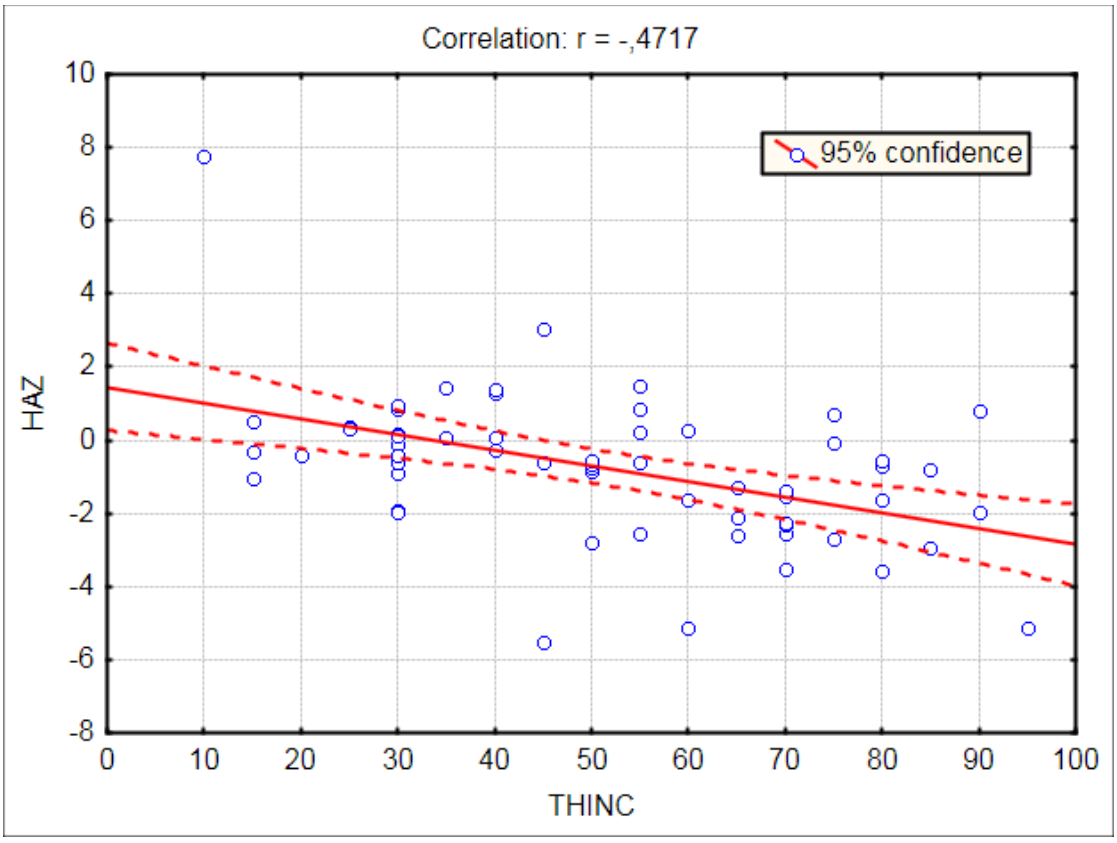


Рисунок 21. Характеристика связи индекса нутритивных рисков THINC с индексом HAZ (r=-0,47, p<0,001)

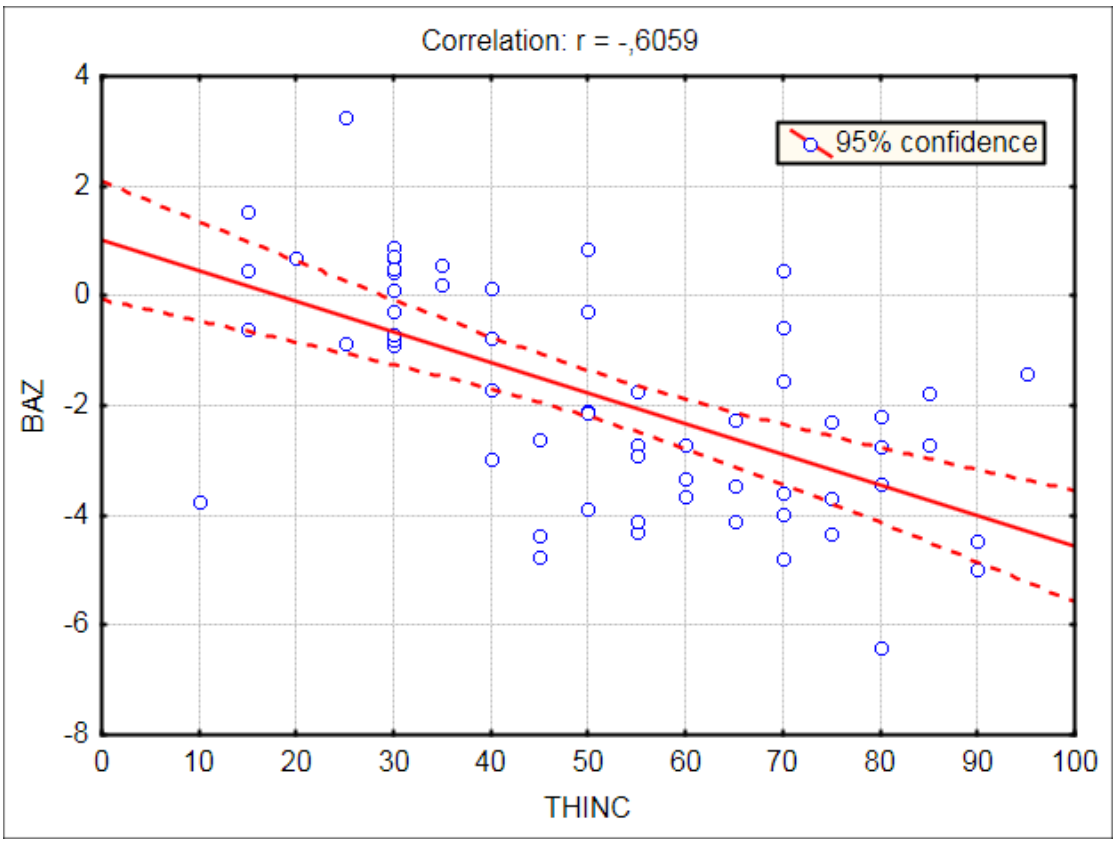


Рисунок 22. Характеристика связи индекса нутритивных рисков THINC с индексом BAZ (r=-0,61, p<0,001)

Таким образом, индекс комплексного показателя недостаточности питания и нарушения процессов пищеварения - индекса нутритивных рисков THINC, также как и показатель Бирмингемского индекса тяжести врожденного буллезного эпидермолиза имел обратную корреляцию со всеми антропометрическими индексами, что говорит о тесной взаимосвязи тяжести кожного процесса и нутритивного статуса ребенка. Для мониторинга эффективности диетотерапии в дальнейшем был использован показатель THINC, специально разработанный для этой цели и более полно характеризующий динамику нутритивного статуса и состояния органов пищеварения ребенка.

4.4. Особенности биохимических показателей крови у детей с ВБЭ и их взаимосвязь с антропометрическими индексами и комплексными показателями нутритивных рисков и тяжести ВБЭ.

При статистическом анализе биохимических показателей у детей с ВБЭ выяснилось, что некоторые из них близки к закону нормального распределения, а некоторые из них существенно от него отличались. В связи с этим статистический анализ этих двух групп показателей проводился отдельно (табл. 13 и 14). Как видно из данных, представленных в таблицах, статистически достоверные различия в двух группах больных продемонстрировали такие показатели как: альбумин ($p<0,001$), трансферрин ($p<0,05$), общий и прямой билирубин ($p<0,01$), АЛТ ($p<0,1$), щелочная фосфатаза ($p<0,001$), креатинин ($p<0,01$) и креатининкиназа ($p<0,01$). Выявленные закономерности отражают различия не только в нутритивном статусе детей, но и в состоянии печени (общий и прямой билирубин, АЛТ, щелочная фосфатаза), а также активности катаболизма (креатинин и креатинкиназа).

Уровень сывороточного трансферрина был понижен у 2х детей с ДБЭ. При этом оба ребенка были с тяжелой степенью недостаточности питания (BAZ = -3,6 и - 4,97). У 3х детей он был повышен. В тоже время у остальных детей, в том числе и у детей с тяжелой степенью недостаточности питания, уровень сывороточного трансферрина соответствовал норме. Следует отметить, что помимо белково-энергетической недостаточности на уровень трасферрина влияют такие факторы, как, дефицит железа, гломерулопатия, белоктеряющая энтеропатия, поражение печени, воспалительные процессы. В связи с этим, как показало и наше исследование, использование этого показателя для характеристики нутритивного статуса у детей с ВБЭ, характеризующихся полиорганным патологическим процессом, и высокой частотой дефицита железа, не представляется возможным.

Уровень прямого билирубина был в норме у всех обследованных детей. Уровень общего билирубина был снижен у 9 детей с ДБЭ и повышен у 2х детей с ПБЭ. У остальных детей он соответствовал возрастной норме. Однако при сравнении абсолютных показателей в группе детей с ДБЭ, средние показатели оказались статистически значимо ниже, чем у детей с ПБЭ, как для прямого, так и для общего билирубина, что требует дальнейшего изучения.

Уровень щелочной фосфатазы соответствовал возрастной норме у всех детей. При сравнении абсолютных показателей средний уровень щелочной фосфатазы оказался статистически значимо ниже в группе детей с ДБЭ по сравнению с группой с ПБЭ.

Уровень креатинина был снижен у 18 детей (41,8%) с ДБЭ, и у 3х (17,6%) детей с ПБЭ, что могла быть как отражением недостаточности белковой составляющей рациона, так и низким уровнем обмена белка. Средние уровни статистически отличались у детей с ДБЭ и детей с ПБЭ (табл. 3)

Уровень креатининкиназы был понижен у 7 детей (16,3%), у одного ребенка повышен, у остальных соответствовал возрастным нормам в группе детей с ДБЭ. В группе детей с ПБЭ был повышен у одного ребенка. Средние уровни статистически отличались у детей с ДБЭ и детей с ПБЭ (табл. 3). Следует отметить, что креатинкиназа – это специфический фермент, который содержится в скелетных мышцах, в миокарде, а также в клетках головного мозга, в тканях легких и других органах человека. Уровень этого фермента изменяется при поражении клеток указанных органов, поэтому может служить средством диагностики различной патологии. В связи с этим, данный показатель у детей с ВБЭ, характеризующихся полиорганным патологическим процессом, должен трактоваться индивидуально.

При индивидуальном анализе показателей у 31 (72%) детей с ДБЭ уровень альбумина в сыворотке крови был снижен. Важно отметить, что уровень общего белка сыворотки у детей с дистрофической формой был снижен у 1 ребенка, уровень альбумина у него был также снижен. Нормальный уровень общего белка у детей с ДБЭ, даже при наличии выраженной недостаточности питания, очевидно объясняется гипергаммаглобулинемией на фоне хронического воспалительного процесса. Более того у 14 детей (32,5%) уровень общего белка был повышен. Соответственно, уровень общего белка сыворотки в отличие от уровня альбумина, не может являться биохимическим маркером нутритивного статуса, особенно у этой категории больных.

При индивидуальном анализе уровня ферритина отмечено, что этот показатель у детей с дистрофической формой отличается значительными индивидуальными колебаниями. Связано это с тем, что ферритин – это белок острой фазы, концентрация которого повышается в крови в ответ на острую фазу воспаления. Это делает невозможным использование его как для оценки нутритивного статуса, так и статуса обеспеченности железом у детей с ВБЭ, патологический процесс у которых сопровождается реакциями воспалительного характера.

Таким образом, наличие хронического воспалительного процесса у детей с ВБЭ отражается на информативности ряда показателей (в том числе общий белок, трансферрин, ферритин), что делает невозможным использование их для оценки нутритивного статуса, в результате биохимическим маркером для контроля состояния нутритивного статуса детей с ВБЭ в клинической практике может служить уровень альбумина в сыворотке крови.

Таблица 13. Сравнительная характеристика биохимических показателей, выявленных у детей с дистрофической и простой формой буллезного эпидермолиза (по критерию Манна-Уитни)

Показатели	Дистрофический буллезный эпидермолиз (n=43)			Простой буллезный эпидермолиз (n=17)			Уровень значимости, p
	Медиана (Me)	Нижний квартиль (25)	Верхний квартиль (75)	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль	
АЛТ	11,0	9,0	14,0	15,0	12,0	17,0	0,034
Общ билирубин	6,3	4,0	8,1	10,8	8,1	11,7	0,001
Мочевая кислота	200,5	174,0	244,0	246,0	193,0	295,5	0,125
Триглицериды	0,87	0,75	1,51	0,77	0,61	0,93	0,094
ТТГ	1,92	1,31	2,42	1,74	1,27	2,54	0,716
Т4 свободный	14,6	13,2	15,9	14,3	13,5	14,4	0,378
ГГТ	9,0	8,0	11,0	10,0	9,0	11,0	0,45
Щелочная фосфатаза	133,0	114,0	150,0	183,5	157,0	198,0	0,000
Креатинин	29,5	22,0	33,0	35,0	29,5	48,0	0,001
Креатинкиназа	45,0	30,0	60,0	77,0	56,0	98,5	0,001

Таблица 14. Сравнительная характеристика биохимических показателей, выявленных у детей с дистрофической и простой формой буллезного эпидермолиза (по t-критерию Стьюдента)

Показатели	Дистрофический буллезный эпидермолиз (n=43)				Простой буллезный эпидермолиз (n=17)				Уровень значимости, p
	Среднее арифметическое значение	Стандартное отклонение	Минимальное значение	Максимальное значение	Среднее арифметическое значение	Стандартное отклонение	Минимальное значение	Максимальное значение	
АСТ	26,5	7,6	15,0	46,0	29,6	6,07	17	40	0,128

Альбумин	31,1	6,5	14,0	42,0	40,4	4,15	32	46	0,000
Общий белок	76,0	12,1	48,0	106,0	70,4	6,70	60	84	0,099
Прям билирубин	1,11	0,67	0,0	2,4	2,4	1,12	1,1	3,6	0,002
Глюкоза	4,5	0,73	3,0	6,5	4,5	0,60	3,6	5,7	0,905
Мочевина	3,1	0,84	1,1	5,7	3,8	0,95	2,0	5,2	0,018
Амилаза	47,7	22,5	7	105	57,3	26,46	26	120	0,237
Холестерин	3,55	0,72	2,12	5,12	3,7	1,18	0,82	5,42	0,487
Т3 свободный	5,13	0,79	3,63	6,86	5,1	0,69	3,7	6,31	0,944
СТГ	2,55	2,38	0,06	11,51	0,83	1,0376	0,1	3,45	0,027
Трансферрин	254,1	66,3	127	386	300,9	40,9	252	386	0,044
Ферритин	88,3	303	3,18	1670,5	23,8	16,5	3,3	51,18	0,509
Вит В12	484,0	237	5	1043,0	471,2	273,1	201	937	0,881

Показатели липидного профиля носили разнонаправленный характер. Наибольшую связь с показателями нутритивного статуса продемонстрировал уровень холестерина, который был снижен у 9 детей (20,9%). У детей со сниженным уровнем холестерина было более характерно снижение нутритивного статуса: более низкие показатели BAZ, и более высокие показатели THINC, а также BEBS по сравнению с детьми с нормальным уровнем холестерина (BAZ -3,05±1,34 и -2,35±2,03; THINC 71,25±20,31 и 59±16,44; BEBS 62,43±13,1 и 47,7±14,02, соответственно). Таким образом, снижение уровня холестерина характерно для детей с наиболее низкими показателями нутритивного статуса и говорит о высоких нутритивных рисках.

Содержание в сыворотке крови большинства микронутриентов (табл. 15) статистически достоверных различий не показало. Тем не менее, значимо более низкое содержание в группе детей с дистрофическим буллезным эпидермолизом оказалось содержание таких элементов как железо ($p<0,001$), и кальций ($p<0,05$). С надежностью более 90% можно утверждать о более низком содержании в группе этих же пациентов магния ($p=0,07$) и более высокого содержания натрия ($p=0,099$). Обеспеченность витамином B_{12} была нормальной у 86,0% детей с дистрофической и 88,2% детей с простой формой ВБЭ.

При индивидуальном анализе показателей уровень железа в сыворотке крови был снижен у 37 (86,0%) детей с ДБЭ. У 6 (13,9%) детей уровень железа в сыворотке крови был в пределах нормальных возрастных величин. В группе детей с ПБЭ был снижен у 7х (41,1%) детей, повышен у 3х (17,6%) детей, у остальных в пределах возрастных норм. Дефицит железа сопровождался наличием железодефицитной анемии, латентного дефицита железа не встречалось.

Индивидуальный анализ уровня кальция в сыворотке крови в группе детей с ДБЭ показал его снижение у 4х (9,3%) детей, у остальных детей уровень кальция в сыворотке крови был в пределах нормальных возрастных величин. У детей с ПБЭ уровень кальция был повышен у 3х детей (17,6%), у остальных детей уровень кальция в сыворотке крови был в пределах нормальных возрастных величин.

Таблица 15. Сравнительная характеристика показателей микроэлементов, выявленных у детей с дистрофической и простой формой буллезного эпидермолиза (оценка значимости различий – по t-критерию Стьюдента)

Показатели	Дистрофический буллезный эпидермолиз (n=43)	Простой буллезный эпидермолиз (n=17)	Уровень

	Среднее арифметическое значение	Стандартное отклонение	Минимальное значение	Максимальное значение	Среднее арифметическое значение	Стандартное отклонение	Минимальное значение	Максимальное значение	значимости, p
Калий	4,57	0,36	4,00	5,80	4,7	0,41	4,1	5,3	0,577
Натрий	137,8	2,3	133,0	143,0	139,2	2,04	136	142	0,099
Хлор	104,2	2,3	100,0	109,0	104,7	2,45	100	107	0,574
Магний	0,80	0,07	0,70	0,96	0,85	0,06	0,7	0,94	0,070
Фосфор	1,66	0,26	1,22	2,46	1,8	0,36	1,3	2,59	0,266
Кальций	2,38	0,16	1,98	2,68	2,5	0,06	2,4	2,61	0,036
Железо	5,33	3,06	1,90	13,70	14,0	8,72	1,6	27	0,000

Статистически более низкое содержание микроэлементов у детей с дистрофической формой ВБЭ железа ($p<0,001$), и кальция ($p<0,05$) необходимо учитывать при организации нутритивной поддержки.

Уровень метаболита витамина D (25(OH)D) в крови был определен у 30 больных детей с ДБЭ и у 8 с ПБЭ. В группе детей с ДБЭ нормальный уровень обеспеченности был у 6 детей (>30 нг/мл), у 4 детей отмечалось недостаточная обеспеченность (21-30 нг/мл) и у 20 детей (66,7% из обследованных) отмечался дефицит (менее 20 нг/мл), при этом из них у 3х детей уровень соответствовал глубокому дефициту (менее 10 нг/мл).

В группе у детей с ПБЭ у всех 8 обследованных детей уровень витамина D (25(OH)D) соответствовал дефициту, причем у 3 детей – глубокому дефициту.

Наиболее высокий уровень обеспеченности витамином D (25(OH)D) был у детей, получавших саплементацию витаминами или витаминно-минеральными комплексами.

Данные, приведенные в таблице 16, демонстрируют характер связи антропометрических индексов и комплексных показателей тяжести врожденного буллезного эпидермолиза с биохимическими показателями. Установлено, что WAZ положительно, умеренно и статистически достоверно связан с уровнем альбумина сыворотки крови (r=0,54, p<0,001) и щелочной фосфатазы (r=0,57, p<0,001). Связь индекса HAZ также продемонстрировала аналогичные свойства с альбумином (r=0,40, p<0,05) и щелочной фосфатазой (r=0,44, p<0,05). BAZ обладает более обширными связями. Этот индекс положительно и умеренно связан с АЛТ (r=0,44, p<0,05), альбумином (r=0,53, p<0,001), общим билирубином (r=0,40, p<0,05), щелочной фосфатазой (r=0,49, p<0,001) и креатининкиназой (r=0,46, p<0,01)

Бирмингемский индекс тяжести врожденного буллезного эпидермолиза (BEBS) отрицательно, сильно и статистически достоверно связан с альбумином (r=-0,75, p<0,001), а также умеренно с уровнем общего билирубина (r=-0,50, p<0,001), щелочной фосфатазы (r=-0,46, p<0,01), креатининкиназы (r=-0,55, p<0,01) и холестерина (r=-0,48, p<0,01).

Комплексный показатель недостаточности питания и нарушения процессов пищеварения – индекс оценки нутритивных рисков THINC обратно, умеренно и статистически достоверно связан с альбумином (r=-0,59, p<0,001), щелочной фосфатазой (r=-0,59, p<0,001) и креатининкиназой (r=-0,49, p<0,01).

Таблица 16. Показатели оценки качества связи антропометрических индексов и комплексных показателей тяжести врожденного буллезного эпидермолиза [BEBS] и нутритивных рисков [THINC] с биохимическими показателями

Биохимические показатели	WAZ		HAZ		BAZ		THINC		BEBS	
	r	p	r	P	R	p	r	P	R	P
АЛТ	-0,03	p=,857	0,06	p=,659	***0,44***	***p=,002***	-0,32	p=,027	-0,24	p=,096
АСТ	0,16	p=,326	0,14	p=,351	0,27	p=,064	-0,28	p=,056	-0,25	p=,092
Альбумин	***0,54***	***p=,001***	***0,40***	***p=,004***	***0,53***	***p=,000***	***-0,59***	***p=,000***	**-0,75**	**p=,000**

Биохимические показатели	WAZ		HAZ		BAZ		THINC		BEBS	
	r	p	r	P	R	p	r	P	R	P
Общ белок	-0,30	p=,066	-0,42	p=,003	-0,30	p=,039	0,35	p=,014	0,04	p=,016
Общ билируб	0,36	p=,024	0,31	p=,034	***0,40***	***p=,004***	-0,48	p=,000	***-0,50***	***p=,000***
ГГТ	-0,20	p=,222	-0,04	p=,792	-0,13	p=,377	-0,01	p=,958	-0,10	p=,484
Щелочная фосфатаза	***0,57***	***p=,000***	***0,44***	***p=,002***	***0,49***	***p=,000***	***-0,59***	***p=,000***	***-0,46***	***p=,001***
Глюкоза	0,28	p=,092	-0,02	p=,884	-0,18	p=,900	-0,16	p=,263	-0,06	p=,683
Креатинин	0,26	p=,115	0,13	p=,389	0,30	p=,038	-0,15	p=,301	-0,25	p=,085
Мочевина	0,25	p=,133	0,08	p=,567	0,19	p=,199	-0,24	p=,106	-0,24	p=,103
Креатинкиназа	0,33	p=,117	0,21	p=,253	***0,46***	***p=,008***	***-0,49***	***p=,005***	***-0,55***	***p=,001***
Амилаза	-0,03	p=,878	-0,07	p=,685	0,10	p=,583	0,17	p=,364	-0,04	p=,846
Мочевая кислота	0,29	p=,169	0,12	p=,515	0,29	p=,109	-0,24	p=,189	-0,24	p=,194
Триглицериды	-0,20	p=,359	0,14	p=,459	-0,04	p=,846	0,14	p=,441	-0,01	p=,966
Холестерин	0,42	p=,039	0,38	p=,030	0,33	p=,066	-0,43	p=,013	***-0,48***	***p=,005***

Связь анализируемых показателей шкалы оценки нутритивных рисков (THINC) и Бирмингемского индекса тяжести врожденного буллезного эпидермолиза (BEBS) с показателями микроэлементов оказалась статистически не значимой.

Индекс оценки нутритивных рисков (THINC) и бирмингемский индекс тяжести врожденного буллезного эпидермолиза (BEBS) одинаково – обратно, умеренно и статистически достоверно связаны с уровнем трансферина ($r=-0,38$, $p<0,05$). Связь индексов THINC и BEBS с уровнем ферритина и витамина B12 оказалась слабой ($r=0,05$ и $r=-0,11$ – соответственно) и статистически не достоверной ($p>0,05$).

Таким образом, для детей с дистрофической формой характерно снижение таких показателей, как альбумин, железо, витамин D, а также достаточно часто – снижение креатинина, ферритина, магния. Статистически

достоверные различия в двух группах больных продемонстрировали такие показатели как: общий билирубин (p=0,001), альбумин (p<0,001), прямой билирубин (p<0,01), трансферин (p<0,05), щелочная фосфатаза, АЛТ (p<0,05), креатинин (p=0,001) и креатининкиназа (p<0,001), мочевина (p=0,018), СТГ (p=0,027).

Снижение уровня общего белка в сыворотке крови для детей с ВБЭ не характерно. Нормальный уровень общего белка у детей с ДБЭ, даже при наличии выраженной недостаточности питания, очевидно объясняется гипергаммаглобулинемией на фоне хронического воспалительного процесса. Более того у 14 детей (32,5%) с ДБЭ уровень общего белка был повышен.

Уровень альбумина в крови продемонстрировал статистически достоверную связь, как с основными антропометрическими индексами, так с индексами THINC и BEBS. Соответственно, оптимальным биохимическим маркером для контроля состояния нутритивного статуса детей с ВБЭ является уровень альбумина в сыворотке крови. Снижение уровня холестерина отмечалось у детей с наиболее низкими показателями нутритивного статуса и соответствовало максимальным показателям индекса нутритивных рисков.

4.5 Денситометрия и оценка костного возраста.

При обследовании больных был проведен метод определения минеральной плотности костной ткани (МПК) с применением денситометрии после предварительной оценки костного возраста. Оценка костного возраста детей проводилась по данным рентгенографии кистей с захватом лучезапястных суставов в прямой проекции, далее проводился анализ рентгенограмм с использованием компьютерной программы и рентгеновской таблицы костного возраста. Детям с костным возрастом менее 5 лет не проводилось денситометрическое исследование в связи с несовершенством

остеогенеза. Денситометрию прошли 15 человек в возрасте от 5 лет 11 месяцев до 16 лет 2 месяцев (костный возраст 5-18 лет). Костный возраст был снижен у 10 из 15 обследованных детей с ДБЭ, у 4 соответствовал нормальному, а у одного определить данный показатель не представлялось возможным в силу выраженных контрактур и за счет наложения костных структур друг на друга. Показатели денситометрии определялись по двум характеристикам BMD (минеральная плотность кости, г/см^2) – и Z-score (норма от -2 до 2,0). При анализе полученных данных установлено, что среднее значение показателя Z-score составило -2,166666667 (±1,44), что говорит о снижении минеральной плотности костей в группе пациентов с ДБЭ.

Дети с простой формой буллезного эпидермолиза не проходили обследование с использованием денситометрии, так как по данным литературы у них отмечаются нормальные показатели этого исследования [51]. Полученные данные говорят о необходимости мониторинга обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей с ВБЭ и учета его при организации нутритивной поддержки.

4.6. Результаты оценки сенсибилизации к пищевым аллергенам у детей с сопутствующей пищевой аллергией

Для подтверждения наличия аллергии и определения спектра пищевой сенсибилизации детям с врожденным буллезным эпидермолизом и сопутствующей пищевой аллергией проводился анализ общего и специфических IgE.

При анализе уровня общего IgE (tIgE) в группе детей с простой формой ВБЭ tIgE был выше возрастной нормы у 3-х детей (17,6%) (при этом он не превышал уровень 1000 kUA/l). У одного из детей с повышенным уровнем tIgE была диагностирована пищевая аллергия, у другого пациента выявлена бытовая сенсибилизация. В группе детей с дистрофической формой ВБЭ

повышенные уровни tIgE наблюдались у 22 (51,2%) больных, статистически значимо чаще, чем в группе детей с простой формой ВБЭ, p<0,05 (рис. 23).

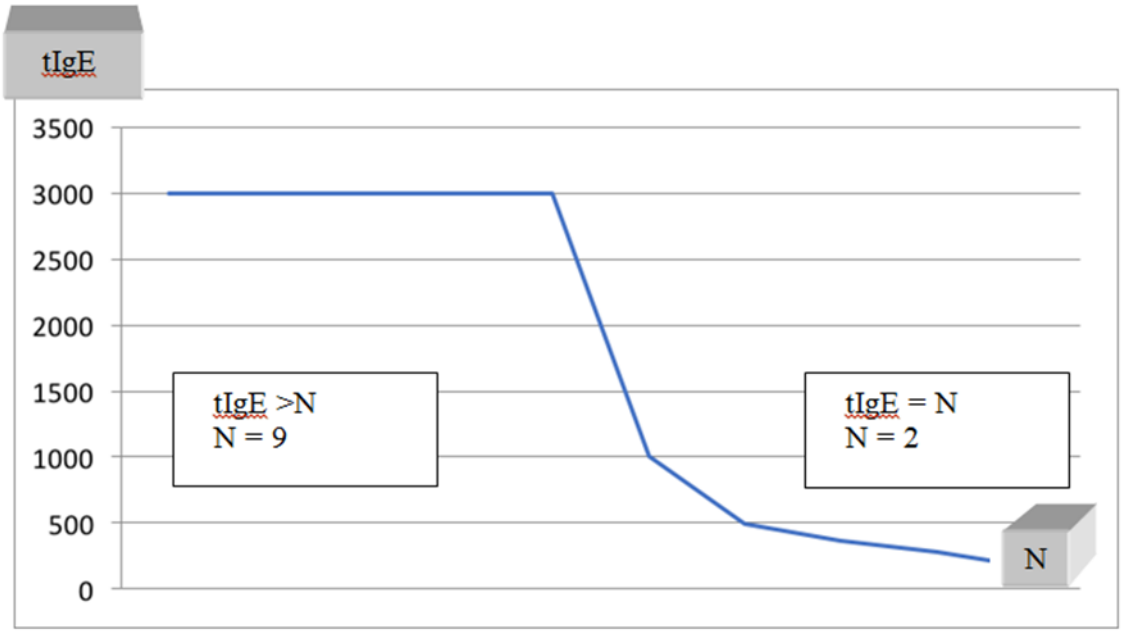


Рисунок 23. Уровень sIgE у детей с дистрофической формой ВБЭ и коморбидной ПА, N = 11

Сенсибилизация к белку коровьего молока и его фракциям выявлена у 5 детей с дистрофической формой ВБЭ и ПА. sIgE к БКМ и/или его фракциям выявлялись в диапазоне от низкого до умеренно высокого класса сенсибилизации. При анализе сенсибилизации к другим белкам животного происхождения у 4 детей определялись повышенные титры sIgE к белку куриного яйца, что во всех случаях сопровождалось реакциями на данный белок. sIgE к другим пищевым белкам животного происхождения также выявлялись от низкого до умеренно высокого класса сенсибилизации.

Продукты растительного происхождения выступали этиологическим фактором ПА у 6 детей, что было подтверждено наличием sIgE и реакциями на данные продукты в анамнезе: у 6-ти детей отмечались клинические реакции на продукты, содержащие глютен и безглютеновые злаки, у 6 детей – были реакции на фрукты (банан/яблоко или груша). В большинстве случаев

sIgE к пищевым антигенам растительного происхождения детектированы от низкого до умеренно высокого класса сенсибилизации. Однако, у 2-х пациентов отмечались предельно высокие уровни sIgE к пшенице, ячменю и клейковине.

Наличие пищевой аллергии должно учитываться при организации питания детей с врожденным буллезным эпидермолизом. С учетом полученных данных, детям с дистрофической формой БЭ целесообразно проводить тщательный анализ анамнестических данных в отношении аллергических реакций на пищу, а при необходимости – углубленное аллергологическое обследование.

ГЛАВА V. ОРГАНИЗАЦИЯ ПИТАНИЯ И НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ БУЛЛЕЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ.

Все дети в рамках мультидисциплинарного подхода были один или несколько раз (в зависимости от тяжести состояния) проконсультированы диетологом. По итогам консультации составлялся комплексный план организации нутритивной поддержки, при выписке родители получали подробные рекомендации по организации питания.

5.1. Организация лечебного питания детей с ВБЭ первого года жизни.

В обследованную группу детей вошло 4 ребенка первого года жизни с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза. Следует отметить, что вскармливание грудью сопряжено у детей с ВБЭ с определенными трудностями, связанными с риском образования пузырей на слизистой оболочке полости рта, языка и десен. Тем не менее, считается, что следует поощрять кормление грудью, так как оно дает ребенку множество преимуществ [6].

Однако, в настоящем исследовании дети первого года жизни поступали под наше наблюдение уже на фоне искусственного вскармливания, один ребенок (10 месяцев) - на фоне смешанного вскармливания. Причиной перевода на искусственную смесь во всех случаях послужило резкое снижение лактации у матери на фоне стресса, связанного с заболеванием ребенка.

Детям первого года жизни с ВБЭ суточные энергетические потребности рассчитывались согласно существующим зарубежным рекомендациям [6] и составляли от 150 до 180 ккал/кг (или 120-150% от возрастных норм потребления). При оценке химического состава рационов

детей при поступлении ни в одном случае состав рациона не соответствовал рекомендуемым нормам потребления энергии и питательных веществ.

Для создания необходимых гиперкалорийных рационов использовалась смесь Инфатрини, у детей первых месяцев жизни – смесь для недоношенных детей Пре НАН (табл. 17), что позволяло увеличить питательную и энергетическую ценность рациона без значительного увеличения объема.

Таблица 17. Смеси, использованные для создания адекватных рационов детям первого года жизни с ВБЭ.

Смеси	**Компания, страна**	**Химический состав, г/100мл**			**Ккал/ 100мл**	**Примечание**
		белки	**жиры**	**углеводы**		
Инфатрини	Nutricia, Нидерланды	2,6	5,4	10,3	101	Специализированный продукт для энтерального питания детей с недостаточностью питания от рождения до 18мес.
Пре НАН	Nestle, Нидерланды	2.03	3,7	7,5	70	Смесь на основе умеренно гидролизованного белка для вскармливания недоношенных и маловесных детей с рождения.
Фрисопре	Фризленд Кампина, Голландия.	2,2	4,3	8,2	80	Смесь для недоношенных детей с рождения.
Нутрилон Комфорт 1	Nutricia, Нидерланды	1,5	3,4	7,1	65	Смесь на основе частично гидролизованного молочного белка для вскармливания детей, страдающих коликами и запорами с рождения.
Нутрилон Комфорт 2	Nutricia, Нидерланды	1,6	3,1	8,2	67	Смесь на основе частично гидролизованного молочного белка для вскармливания детей, страдающих коликами и запорами с 6 месяцев жизни.

Алфаре	Nestle, Швейцария.	2,0	3,4	7,3	67	Смесь на основе высокогидролизованного молочного белка для детей с пищевой аллергией с рождения.
Нутрилон Аминокислоты	Nutricia, Нидерланды	1,6	3,4	7,2	67	Смесь на основе аминокислот для лечебного питания детей при аллергии к белкам коровьего молока с первых дней жизни.
Неокейт	Nutricia, Нидерланды	1.8	3,4	7,2	67	Смесь на основе аминокислот для лечебного питания детей при аллергии к белкам коровьего молока с первых дней жизни

Учитывая наличие проблем с пищеварением (склонность к запорам, срыгивание, признаки мальабсорбции) 2 детям была назначена смесь на основе умеренногидролизованного белка, предназначенная для детей с нарушениями процессов пищеварения (Нутрилон Комфорт).

Парентеральное питание в дополнение к энтеральному потребовалось 3 детям первого года жизни (Аминовен, Кабивен). Зондовое питание получал 1 ребенок.

Ниже приведен пример расчета питания ребенку 2 месяцев.

Мальчик М., 2 мес

***Диагноз основной**: Q81.2. Рецессивный, дистрофический буллезный эпидермолиз, тяжелая генерализованная форма; сопутствующий: Анемия тяжелой степени, смешанного генеза. Рахит 1 подострое течение, начальный период. Постнатальная гипотрофия 1-2 степени*

***Жалобы при поступлении**: на высыпания на коже лица, носа, вокруг рта, волосистой части головы, шеи, туловища, верхних и нижних конечностей, снижение аппетита.*

Краткий анамнез: *Вес при рождении 4100г. С рождения характерные буллезно-эрозивные поражения кожи, получал системно гормональные препараты (преднизолон, дексаметазон), антибиотикотерапию (ванкомицин, меронем, амоксиклав, цефепим, панцеф), инфузии альбумина, мочегонные (лазикс), наружное лечение: обработка очагов поражения анилиновыми красителями. С 1,5 мес - выставлен диагноз: Врожденный буллезный эпидермолиз.*

Status praesens objectivus*: При поступлении в отделение состояние тяжелое, состояние питания пониженное, ребенок вялый. Стул самостоятельный. Вес 4030 гр.***,** *длина 58 см. Тургор кожи снижен, сероватого оттенка. Зев гиперемирован, наложения, миндалины рыхлые. Подкожно-жировая клетчатка развита недостаточно, распределена равномерно. Лимфатическая система: паховые и подмышечные лимфоузлы увеличены, подвижны. Костная система: без видимой патологии. Мышцы, суставы: суставы визуально не изменены, движения в них полном объеме. Органы дыхания: дыхание жестковатое, хрипов нет. Органы кровообращения: сердечная область не изменена, границы сердца в пределах нормы. Тоны сердца приглушены, неинтенсивный систолический шум на верхушке и в 5-й точке. Органы пищеварения: аппетит снижен, рвоты нет, диспепсических явлений нет, язык у корня обложен белым налетом, живот мягкий, доступный глубокой пальпации, умеренно болезненный при пальпации в правом подреберье и левой подвздошной области, стул регулярный, кашеобразный. Печень+3 см из под края реберной дуги, селезенка +1см. Мочеполовая система: мочеиспускание – свободное, безболезненное. Половые органы сформированы по мужскому типу. Нервная система: небольшой болевой синдром при пальпации и попытке снять повязки.*

Status localis: *Кожный патологический процесс носит распространенный симметричный характер, представлен пятнами, пузырями, эрозиями, корочками, чешуйками, рубчиками, дистрофией ногтей и локализован на коже волосистой части головы, лица, щек, носогубного треугольника, ушей, подбородка, шеи, туловища, конечностей, ладоней и подошв. На коже головы на эритематозном фоне имеются различного размера эрозии (от 0,5 до 3 см в диаметре) и пузыри с серозно-геморрагическим содержимым, на поверхности некоторых эрозий серозно-геморрагические корочки. На коже туловища и конечностей также на эритематозном фоне имеются различного размера пузыри с серозно-геморрагическим содержимым, некоторые уже вскрылись, по краям отмечаются обрывки эпидермиса, чешуйки. На коже туловища также отмечаются эрозии с ярко-красным дном, некоторые в стадии эпителизации с корочками и обрывками эпидермиса по периферии. На коже туловища и конечностей на месте бывших эрозивных высыпаний отмечаются мягкие рубцовые*

изменения. Ногти на руках дистрофичны, отмечается онихолизис на некоторых пальцах. Субъективно- болезненность, зуд. Слизистые оболочки: на языке белый налет, единичные эрозии в полости рта.

Дополнительный диетологический анамнез и консультация диетолога:

Вскармливание - с первых дней жизни на искусственном вскармливании смесью на основе умеренно гидролизованного белка Симилак Гипоаллергенный. Аппетит снижен.

Учет фактического питания в течение суток - высасывает 20-80 мл смеси за 1 кормление, в сутки 8 кормлений. Общий объем питания за сутки 380мл.

Антропометрические показатели:

Вес 4,030кг рост-58см

Z-score (Weight for length) -4, 16

Z-score (WAZ) -2, 82

Z-score (HAZ) -0, 14

Z-score (BAZ) -3, 90

***Заключение** - тяжелая недостаточность питания на фоне основного заболевания – дистрофическая форма врожденного буллезного эпидермолиза.*

При обследовании:

***Иммунокап**: Белок коровьего молока - 0,52 kUA/l (Низкий (I класс)), Казеин - 0,43 kUA/l (Низкий (I класс))*

***Биохимический анализ крови:** выявлено повышение общего IgE до 371,42 Ед/мл, ферритина до 1 670,46 нг/мл, СРБ до 248,21 мг/л. Понижение креатинина до 15 мкмоль/л, железа до 1,9 мкмоль/л, , общего белка до 48 г/л.*

Уровень альбумина снижен до 21 г/л.

Уровень холестерина в норме.

*В **общем анализе крови**: понижение уровня гемоглобина до 71 г/л, лимфоцитов до 2,8*10^9/л увеличение уровня тромбоцитов до 646*10^9/л, моноцитов до 2,68*10^9/л*

*В **общем анализе мочи** без патологии*

Рекомендации по питанию: перевод на питание смесью на основе высокогидролизованного молочного белка с лечебно-диагностической целью. Рекомендовано введение смеси Алфаре в объеме 800 мл в сутки через зонд (капельно через Инфузомат).

Расчет питания приведен в таблице 18:

Таблица 18. Расчет питания ребенку 2 месяцев с дистрофической формой ВБЭ и недостаточностью питания умеренной степени.

	белки	жиры	углеводы	ккал
Смесь Алфаре 800мл	16	27,2	58,4	536
что составляет:				
на 1кг массы тела	4	6,8	14,5	133
на 1 кг должной массы тела*	3	5,3	11,4	105

*из расчета на 5,1 кг

Консультация диетолога через 10 дней

Вес- 4.380кг, рост- 58см

Z-score (Weight for length) -3, 04

Z-score - (WAZ) -2, 50

Z-score - (HAZ) -0, 64

Z-score – (BAZ) -3, 08

Прибавка массы тела за 10 дней составил - 350г

Прибавка массы тела (г/кг/сут.) за 10 дней составил 8 г /кг в сутки.

Прибавка массы тела через 20 дней - 550г, отмечено улучшение аппетита, положительная динамика со стороны кожного покрова в виде уменьшения высыпаний, эпителизации эрозий, уменьшение зуда.

В дальнейшем был рекомендован гиперкалорийный рацион, безмолочная диета на 6 месяцев.

Аллергия на белки коровьего молока была выявлена еще у 2 детей первого года жизни. У этих детей, с учетом сопутствующей белково-энергетической недостаточности, продуктами выбора были смеси на основе аминокислот.

В качестве клинического примера для иллюстрации важности диагностики пищевой аллергии у детей с ВБЭ ниже приведено короткое описание клинического случая из обследованной группы больных.

Девочка А. 9 мес

Диагноз основной: *Q81.2 - Рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз, средне-тяжелая генерализованная форма; сопутствующий: Недостаточность питания. Множественная пищевая аллергия, IgE-опосредованная форма.*

Жалобы при поступлении*: на высыпания на коже лица, головы, туловище, а также верхних и нижних конечностей, сопровождающиеся зудом и болезненностью, снижение аппетита.*

Краткий анамнез: *Вес при рождении 4530 г. С рождения появилось почти универсальное поражение кожи в виде множественных пузырей и обширных эрозивных высыпаний. Выставлен диагноз Врожденный буллезный эпидермолиз. На 4 сутки была переведена в отделение патологии новорожденных педиатрического стационара. За время пребывания в стационаре получала: нурофен, гентамицин, бифидумбактерин, фенибут, неотигазон, дифенин, смекта, аугментин, супрастин, в/м: анальгин, димедрол, в/в: глюкоза, кальий глюконат, калий хлор, преднизолон, аминовен, цефатоксим, амикацин, трамадол, меронем; наружно: флоксал+левомицетин (глаза), наружные средства: бепантен, Судокрем, эплан, аргосульфан, пронтосан, октенисепт. После консультации специалистами фонда «Дети-бабочки» применяли специализированные атраматические повязки и наружные средства с некоторым улучшением кожного процесса.*

Грудное вскармливание до 2 недель. С 2 недель в питании использовались молочные смеси, затем - смеси на основе умеренногидролизованного молочного белка (ГА). С 3 месяцев отмечается появление высыпаний на коже щек, которые усиливались при изменении питания (отмечались высыпания и выраженный зуд при введении творога, кефира, индейки, гречневой каши). С 7 до 9 месяцев получала смесь на основе козьего молока, на фоне чего отмечалось временное улучшение со стороны кожного покрова в виде уменьшения эритематозно-сквамозных проявлений с последующим обострением кожного процесса.

На применение лазолвана была острая аллергическая реакция – Отек Квинке – получала стационарное лечение.

Наследственный анамнез по аллергическим заболеваниям отягощен.

Status praesens objectivus*: При поступлении в отделение состояние тяжелое, аппетит резко снижен, ребенок вялый. Вес 7,050 кг. Рост 72 см. Тургор кожи снижен, сероватого оттенка. Лимфатическая система: лимфатические узлы пальпируются по основным группам, мелкие, слегка болезненные, подвижные. Костная система: без*

видимой патологии. Мышцы, суставы: суставы визуально не изменены, движения в них полном объеме. Органы дыхания: в лёгких дыхание везикулярное, проводится по всем полям, хрипов нет. ЧД = 28 в мин. Органы кровообращения: Сердечная область не изменена. Границы сердца в пределах нормы. Тоны сердца приглушены, ЧСС 112/мин. Органы пищеварения: аппетит снижен. Рвоты нет. Диспептических явлений нет. Язык у корня обложен белым налетом. Живот мягкий, доступный глубокой пальпации. Стул неустойчивый, временами запоры. Мочеполовая система: Мочеиспускание – свободное, безболезненное. Половые органы сформированы по женскому типу. Нервная система: зрение и слух сохранены.

Status localis: *Кожный патологический процесс носит распространенный симметричный характер, представлен пятнами, пузырями, эрозиями, корочками, чешуйками, рубчиками и локализован на коже волосистой части головы, лица, щек, носогубного треугольника, ушей, подбородка, шеи, туловища, верхних и нижних конечностей, ладоней и подошв. На коже головы на эритематозном фоне имеются различного размера эрозии (от 0,5 до 1 см в диаметре) и пузыри с серозным и серозно-геморрагическим содержимым, на поверхности некоторых эрозий серозно-геморрагические корочки. На коже туловища и конечностей на эритематозном фоне также имеются пузыри различного размера (0,5-2 см в диаметре) с дряблой покрышкой и серозно-геморрагическим содержимым, некоторые пузыри уже вскрылись, по краям отмечаются обрывки эпидермиса, чешуйки. На коже туловища отмечаются эрозии с ярко-красным дном, некоторые в стадии эпителизации с корочками и обрывками эпидермиса по периферии. На коже туловища и конечностей на месте бывших эрозивных высыпаний отмечаются мягкие рубцовые изменения. Ногти на пальцах кистей и стоп частично отсутствуют (онихолизис), оставшиеся ногти - дистрофичны, подногтевые пузыри с геморрагическим содержимым. Субъективно - болезненность, зуд интенсивный. Слизистые оболочки: на слизистой оболочки полости рта и красной кайме губ очаги эрозий и единичные пузыри, зев не гиперемирован, налет незначительный, миндалины рыхлые. Подкожная клетчатка: развита слабо, распределена равномерно, отеков нет.*

Дополнительный диетологический анамнез и консультация диетолога:

С рождения на искусственном питании. Питание при поступлении: Смесь Нэнни 90-120мл по требованию (каждые 1 -1,5 часа), овсяная каша 100г 1 раз в день, без учета фактического питания.

Показатели z-score:

Z-score (WAZ) -2,05;

Z-score (HAZ) -0,51;

Z-score (BAZ) -2,52

Заключение *- умеренная недостаточность питания на фоне основного заболевания – врожденный буллезный эпидермолиз..*

При обследовании:

Иммунокап*: молоко-10,76 kUA/l (Умеренно высокий (III класс)), казеин-12,42 kUA/l (Умеренно высокий (III класс)), альфа-лактальбумин-11,47 kUA/l (Умеренно высокий (III класс)), бета-лактоглобулин-15,9 kUA/l (Умеренно высокий (III класс)), яичный белок-73,6 kUA/l (Очень высокий (V класс)), говядина-6,4 kUA/l (Умеренно высокий (lll класс)), свинина-1,17 kUA/l (Средний (II класс)), мясо кролика-0,99 kUA/l (Средний (ll класс)), мясо индейки-38,7 kUA/l (высокий (lV класс)), пшеница, ячмень, клейковина более 100 kUA/l (предельно высокий (VI класс)), соя-15,86 kUA/l (Умеренно высокий (III класс)), дрожжи - 1,83 kUA/l (Средний (II класс)), яблоко - 0,94 kUA/l (Средний (II класс)), банан - 0,52 kUA/l (Низкий (I класс)), груша-0,41 kUA/l (Низкий (I класс)). Смесь домашней пыли hx2 (hollister-stier labs,dermatophagoides pteronyssinus, dermatophagoides farinae, blatella germanica) – положительно; смесь грибковых аллергенов mx2 (Penicilium notatum, Cladosporium herbarum, Aspergillus fumigatus, candida albicans, Altermaria alternata, Helm.hal.) – положительно, Смесь пищевых продуктов (треска, креветка, синяя мидия, тунец, лосось) fx2 – положительно*

Биохимический анализ крови: *выявлено повышение общего IgE >3000.00 Ед/мл, остальные показатели в пределах нормы. Уровень альбумина и уровень холестерина в норме.*

В ***общем анализе крови****: лейкоцитоз с лимфоцитозом и эозинофилией (повышение уровня лейкоцитов до 27,75*10^9/л, уровня эозинофилов до 4,45*10^9/л, незначительное повышение лимфоцитов 14,94*10^9/л)*

В ***общем анализе мочи*** *без патологи*

На период обследования *на основании анамнестических данных ребенку была назначена элементная диета: аминокислотная смесь (Неокейт) 100мл 12 раз в день (100 ккал/кг/сут) с выраженным положительным эффектом – отмечено улучшение аппетита, положительная динамика со стороны кожного покрова в виде уменьшения высыпаний, эпителизации эрозий, уменьшение зуда.*

На основании клинико-лабораторного обследования ребенку был выставлен сопутствующий диагноз «Недостаточность питания. Множественная пищевая аллергия, IgE-опосредованная форма» и сформирован гипоаллергенный безмолочный безглютеновый рацион с использованием аминокислотной смеси в соответствии с протоколом ведения детей с аллергией к БКМ [28, 82]. Калорийность рациона была рассчитана по формуле для расчета питания детей с ВБЭ [63] и составляла 160ккал/кг/сут (145% от возрастной нормы).

На фоне перевода на безмолочную диету в сочетании в комплексной терапией было отмечено значительное снижение зуда кожного покрова и выраженности гиперемии на участках кожи с пятнисто-папулезными элементами. Прибавка массы тела за 7 дней составила 380г (8г/кг/сут), что является показателем эффективности проводимой диетотерапии.

Как видно из данного наблюдения, выявление ПА и назначение адекватного питания позволило добиться быстрой положительной динамики как со стороны кожных проявлений атопии, так и со стороны нутритивного статуса, что было бы невозможно без исключения из рациона основного причинно-значимого белка – белка коровьего молока.

Прикорм детям первого года жизни вводился согласно общепринятым рекомендациям [23], детям с пищевой аллергией не вводились продукты, содержащие причинно-значимые белки.

5.2. Организация нутритивной поддержки детей с ВБЭ старше года

Для детей старше года формировался адекватный рацион с достаточным количеством всех основных нутриентов. При наличии отклонений со стороны печени и желчевыводящей системы рекомендовался рацион на основе диеты №5 с учетом индивидуальных особенностей (32 ребенка). Протертый стол был назначен в 16 случаях, безмолочная диета - 5 детям, остальным детям был прописан общий стол на основе диеты №15.

Для определения энергетических потребностей детей с ВБЭ использовалась рекомендованная для этой категории больных формула, учитывающая фактическую массу тела, возраст, рост, а также наличие дополнительных факторов — пузырей, инфекционных осложнений и потребности в наверстывании роста (см. обзор литературы) [58, 63]:

Из этой формулы видно, что даже при площади поражения кожного покрова равной 40% и незначительном отставании в росте, потребность в питательных веществах и энергии у ребенка с дистрофической формой ВБЭ возрастает на 50%. При таком высоком уровне потребности на фоне ограниченных возможностей пищеварения создание достаточного рациона за счет только натуральных продуктов у детей с дистрофической формой ВБЭ и недостаточностью питания является практически невыполнимой задачей. В зависимости от выраженности белково-энергетической недостаточности и результатов оценки химического состава фактических рационов, дети нуждались не только в дополнительном включении в рацион традиционных продуктов питания, но и в нутритивной поддержке с использованием специализированных продуктов.

Для обогащения рациона детям старше 1 года были использованы специализированные продукты для энтерального питания. Большинство этих смесей являются «изокалорийными» - то есть содержат 100 ккал в 100 мл (табл 19, 20).

При тяжелой степени нутритивной недостаточности предпочтение отдавалось «гиперкалорийным» (гиперметаболическим) продуктам, которые позволяют дать большее количество нутриентов и энергии в меньшем объеме (табл. 21).

Таблица 19. Изокалорийные смеси для детей старше года.

Название	**Компания, страна**	**Химический состав, г**			**ккал**	**Возраст**
		Белки	**жиры**	**углеводы**		

Клинутрен Юниор	Нестле, Швейцария	2.97	3.92	13.31	100	от 1 до 10 лет
ПедиаШур Малоежка (со вкусом ванили, клубники, банана, шоколада)	Эбботт Лэбораториз США	3,0	3,85 ω3, ω 6	13,16 ФОС Пищевые волокна	101	от 1 до 10 лет

Таблица 20. Изокалорийные смеси для детей старше 3 лет

Название смеси	**Компания, страна**	**Химический состав, г**			**ккал**	**Возраст**
		Белки	**жиры**	**углеводы**		
Нутриэн Стандарт	ЗАО «Инфаприм», Россия	4,0	3,6	12,9	100	старше 3 лет
Унипит	ЗАО «Инфаприм», Россия	3,9	3,7	12,8	100	старше 3 лет
Формула Роста Стандарт	ЗАО «Инфаприм», Россия	4,2	3,7	12,5	100	старше 3 лет
Нутризон Стандарт	Нутриция, Голландия	4,0	3,9	12,2	100	старше 3 лет
Изосурс Стандарт	Нестле, Швейцария	4	3,3	13.6	100	старше 3 лет
Ресурс Оптимум	Нестле, Швейцария	4	3,84	29.3	100	старше 7 лет

Таблица 21. Гиперкалорийные смеси

Название смеси	**Компания, страна**	**Химический состав, г**			**Ккал**	**Возраст**
		Белки	**жиры**	**углеводы**		
НУТРИНИдринк с пищевыми волокнами	Нутриция Голландия	3,3	6,8 ω-3, ω-6	18,8*	153	От 1 до 12 лет
ПедиаШур с пищевыми	Эбботт Лэбораториз, США	4,20	7,47	16,39	150	От 1 до 10 лет

волокнами						
Ресурс 2.0 + Файбер	Нестле Франция	9	8.7	20*	200	старше 3 лет

*- содержит пищевые волокна

**-содержит галактоолигосахариды, пищевые волокна

Для коррекции нутритивного статуса детям с аллергией к белкам коровьего молока использовались смеси на основе высокогидролизованного молочного белка (Пептамен юниор и Пептамен) (табл. 22), при тяжелой недостаточности отдавалось предпочтение гиперкалорийным продукту Пептамен Юниор Эдванс и аминокислотной смеси Неокейт джуниор.

Таблица 22. Специализированные смеси, использованные для организации нутритивной поддержки детей с ВБЭ и аллергией на белки коровьего молока старше 1 года. на основе высокогидролизованного молочного белка

Название смеси	**Компания, страна**	**Химический состав, г**			**Ккал**	**Возраст**
		Белки	**жиры**	**углеводы**		
Пептамен Юниор	Нестле, Швейцария	3,012	3,85	13,84	100	Старше 1 года
Пептамен Энтерал	Нестле, Швейцария	4	3,7	12,7	100	Старше 1 года
Пептамен Юниор Эдванс	Нестле, Швейцария	4,5	6,5	18	150	От 1 до 10 лет
Пептамен	Нестле, Швейцария	4	3,9	12,3	100	Старше 10 лет
Неокейт Джуниор	Нутриция Эдванс, Великобритания.	2,8	4,6	11,8	100	Смесь на основе аминокислот для детей старше 1 года.

В тяжелых случаях осуществлялось дополнительное парентеральное питание, которое потребовалось одному ребенку. Зондовое питание у детей старше 1 года не применялось.

За время исследования у 6 детей (3 мальчика, 3 девочки; в возрасте от 4 до 7 лет), находившихся на лечении в отделении дерматологии, был выявлен стеноз пищевода при проведении рентгеновского исследования с контрастным веществом, что сопровождалось симптомами дисфагии 2-4 степени. Наиболее часто стеноз располагался в верхней трети пищевода в виде непротяженной стриктуры (по типу «перетяжки»). Всем детям было выполнено лечение стеноза пищевода в объёме эндоскопически и рентгенологически-ассистируемой гидростатической баллонной дилатации. Область стеноза была полностью расправлена, дисфагия купирована. Осложнений в раннем и позднем послеоперационном периоде выявлено не было. За период наблюдения с 2016 по 2017 год с рецидивом стеноза и симптомами дисфагии обратилось 3 детей, которым была успешно проведена баллонная дилатация повторно.

5.3. Разработанные алгоритмы организации нутритивной поддержки детей с ВБЭ.

В ходе проведения работы были разработаны и применены алгоритмы организации диетотерапии детей с ВБЭ. (рис. 24, 25, 26)



Рисунок 24. Общий алгоритм организации питания и нутритивной поддержки детей с ВБЭ.



Рисунок 25. Алгоритм выбора специализированной смеси для организации нутритивной поддержки детей с ВБЭ первого года жизни.

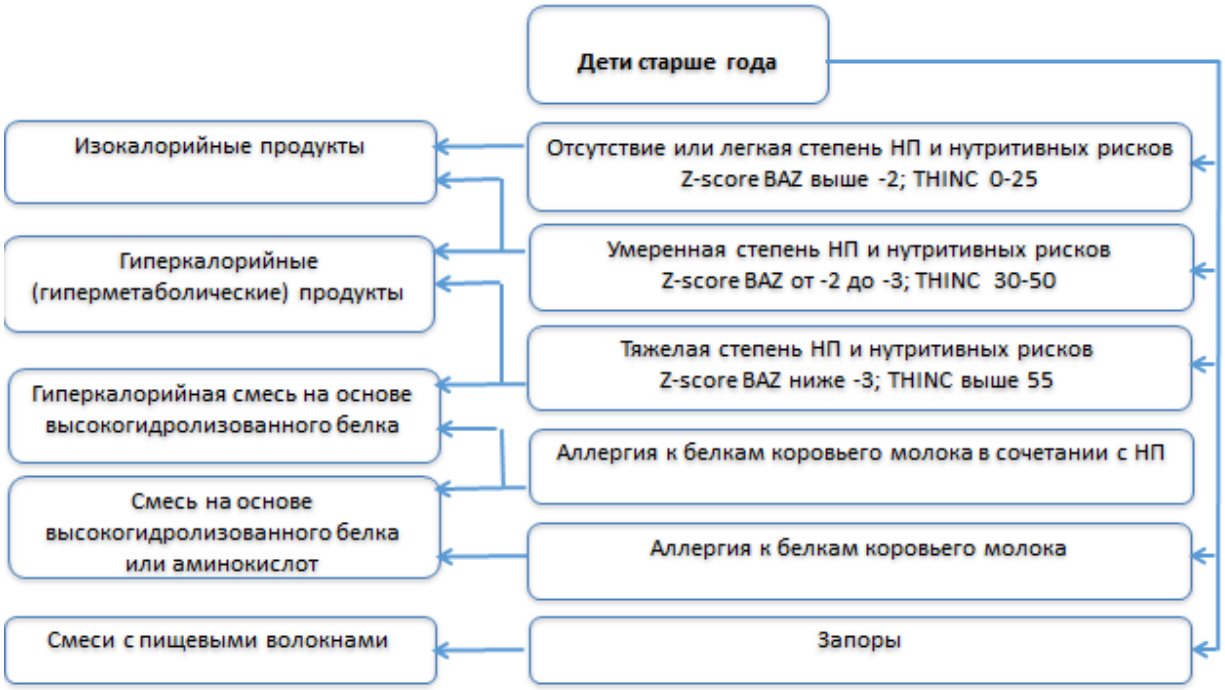


Рисунок 26. Алгоритм выбора специализированной смеси для организации нутритивной поддержки детей с ВБЭ старше года.

Рекомендации по ведению детей на основании комплексной шкалы оценки нутитивных рисков у детей с буллезным эпидермолизом (THINC)

0-25 –легкая степень нарушения питания - наблюдение специалистов в течение в 9 - 12 месяца

30 - 50 - умеренная степень, все параметры, превышающие 0 (*) требуют привлечения соответствующего специалиста каждые 4 - 6 месяцев.

55 - 75 – тяжелая степень, все параметры, превышающие 0 (*) требуют привлечения соответствующих специалистов. Может потребоваться госпитализации для более интенсивного исследования (наблюдения). Повторное обследование через 3 мес.

80 - 100 - очень высокая степень нарушений (и связанного с ними риска) - необходима госпитализация. Все параметры, превышающие 0 (*) требуют привлечения соответствующих специалистов.

*за исключением сращения языка

Помимо коррекции основной части рациона, больные с ВБЭ нуждаются в дополнительной дотации микронутриентов. Результаты проведенного исследования говорят о необходимости контроля обеспеченности кальцием и витамином D. Также может быть необходима

дотация железа, цинка, по данным некоторых авторов – селена и карнитина [6, 80].

Результаты проведенного исследования, как и данные литературы, говорят о том, что детям с ВБЭ каждые 6 - 12 месяцев следует оценивать такие показатели нутритивного статуса, как:

- Клинический анализ крови (включая гипохромные эритроциты, средний объем эритроцитов, ретикулоциты, СОЭ).
- Мочевина и электролиты
- Креатинин
- Кальций, фосфор, витамин D_3
- Общий белок, альбумин, холестерин
- Щелочная фосфатаза
- Железо сыворотки

При выраженных отклонениях, отдельные исследования должны проводиться чаще (клинический анализ крови, альбумин, железо в сыворотке крови).

5.4 Оценка эффективности нутритивной поддержки.

Оценка эффективности диетотерапии проводилась в 3 этапа.

На первом этапе во время стационарного обследования и лечения оценивалась переносимость назначенных продуктов и адекватность созданного рациона. Основным показателем адекватности диетотерапии является прибавка массы тела, которая считалась оптимальной, если она превышала 10 г/кг в сутки, средней — 5-10 г/кг в сутки и низкой — менее 5 г/кг в сутки [10]. На госпитальном этапе диетотерапии у всех детей достигалась средняя или оптимальная адекватность диетотерапии.

Второй этап – через 1 месяц после выписки из стационара на основе телефонного мониторирования оценивалась эффективность диетотерапии по таким показателям как прибавка массы тела, динамика BAZ, динамика THINC, уровень альбумина сыворотки крови.

В рамках второго этапа оценки эффективности диетотерапии было проведено проспективное несравнительное открытое нерандомизированное исследование по изучению эффективности использования специализированного гиперкалорийного продукта НУТРИНИдринк с пищевыми волокнами. Продукт НУТРИНИдринк с пищевыми волокнами (Нутриция, Голландия) предназначен для детей от 1 года до 12 лет относится к гиперкалорийным продуктам (см. табл. 21) для нутритивной поддержки, содержит в 100мл 3,3г белка, 6,8 г жиров и 18,8г углеводов, что обеспечивает 153 ккал на 100мл. Продукт также содержит витаминно-минеральный премикс, длинноцепочечные ПНЖК ω3 и ω6, а также пищевые волокна, что делает его состав оптимальным для включения в рацион детей с дистрофической формой БЭ. Полный состав продукта представлен в приложении 5.

В исследование не включались дети с аллергическими реакциями на молочные продукты в анамнезе и/или подтвержденной аллергией на белки коровьего молока.

Из 22 детей, включенных в исследование, 21 ребенок оценил вкус продукта как хороший и очень хороший.

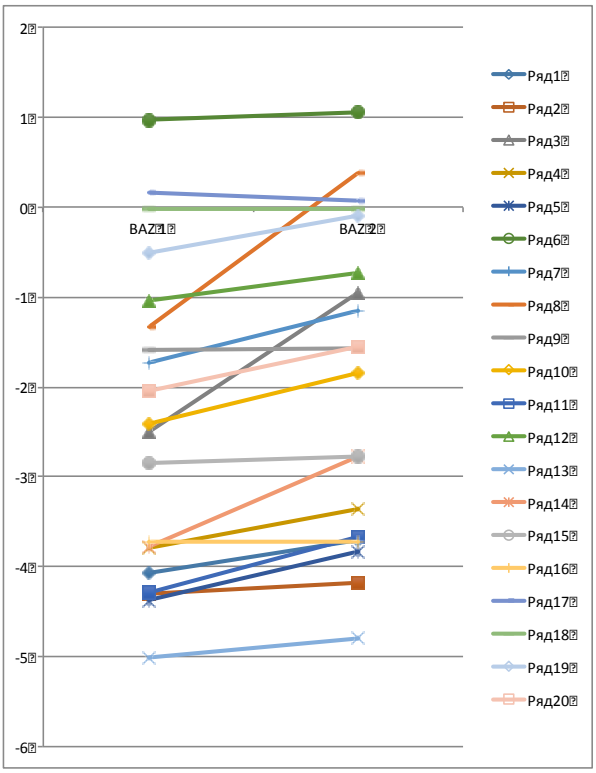
Переносимость продукта также была оценена как хорошая. В наблюдаемой группе детей не отмечалось каких-либо нежелательных реакций на прием продукта.

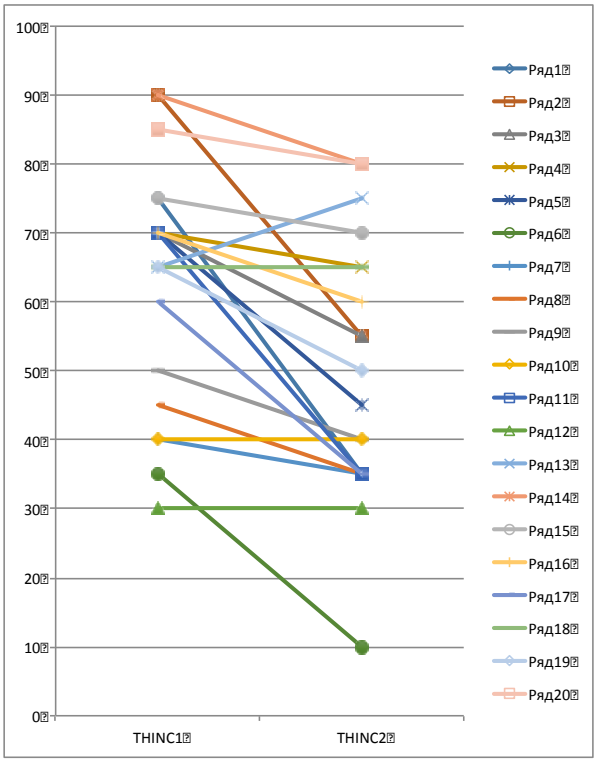
Однако двое детей были исключены из анализа. Один ребенок не принимал продукт в рекомендованном количестве из-за избирательного аппетита, и один ребенок в связи с ухудшением состояния на фоне частых

острых респираторных заболеваний потребовал изменения тактики нутритивной поддержки.

У 2 детей за месяц наблюдения прибавка массы тела отсутствовала в связи с ухудшением состояния детей на фоне ОРВИ, что сопровождалось значительным снижением аппетита. Несмотря на то, что исследуемый продукт дети продолжали получать в полном объеме, из-за резко сниженного аппетита не было возможности выполнять все остальные рекомендации по диете и рацион детей был ограничен.

У 18 детей из 20 (90%), получавших продукт в полном объеме и выполнявших все рекомендации по питанию на протяжении всего срока исследования, отмечалась прибавка массы тела до 3,8г/кг/сут, за месяц составившая 500-2000 г, в среднем более 1 килограмма (1011,8±556,6г). Отмечена также положительная динамика Z-score индекса массы тела (BAZ) и комплексного показателя THINC (рис. 27). Улучшение аппетита на фоне месячного приема продукта отмечалось у 13 пациентов (65%), нормализация характера стула – у 17 (85%) детей.





А Б

Рисунок 27. Динамика Z-score индекса массы тела BAZ (А) и комплексного показателя THINC (Б) на фоне 1 месяца диетотерапии с использованием специализированного гиперкалорийного продукта для нутритивной поддержки.

В качестве клинического примера приводим следующее наблюдение.

Девочка Д. 8,5 лет

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

***Жалобы при поступлении**: на высыпания на коже лица, носа, вокруг рта, волосистой части головы, шеи, туловища, верхних и нижних конечностей, снижение аппетита.*

***Краткий анамнез:** Ребенок от первой беременности, Течение родов: естественные, вес при рождении -2490кг, рост -47см. Оценка по шкале Апгар- 8/9. Асфиксия: нет. Заболевания во время пребывания в роддоме: Сепсис. Церебральная ишемия. С рождения на искусственном вскармливании. Прикорм с 5 месяцев. Перенесенные заболевания: ОРВИ 5-6- раз в год. Аллергологический анамнез не отягощен.*

Болеет с рождения. В первые сутки отмечалось появление пузырей в области нижних конечностей. Сразу после рождения осмотрена дерматологом, выставлен диагноз: Врожденный буллезный эпидермолиз. Получала лечение: антибиотикотерапия, антисептические, антибактериальные, эпителизирующие, противовоспалительные, кортикостероидные наружные средства.

***Status praesens objectivus**: При поступлении в отделение состояние тяжелое, состояние питания пониженное. Положение активное. Вес 18,5 кг, Рост 123 см. Тургор кожи снижен, сероватого оттенка. Зев, миндалины: розовые. Подкожно-жировая клетчатка развита не достаточно, распределена равномерно. Отеков нет. Лимфатическая система без системного увеличения. Костная система: множественные контрактуры суставов верхних и нижних конечностей. Суставы визуально не изменены, движения в них полном объеме. Органы дыхания: носовое дыхание свободное, в легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Органы кровообращения: тоны сердца ясные, ритмичные. Органы пищеварения:*

Аппетит понижен, диспептических явлений нет, язык у корня обложен белым налетом. Живот мягкий, доступный глубокой пальпации, безболезненный. Стул самостоятельный, регулярный, оформленный. Печень по краю реберной дуги, селезенка не увеличена. Мочеполовая система: мочеиспускание свободное, безболезненное, дизурических явлений нет. Нервная система: общемозговой, менингеальной симптоматики нет. Органы чувств: зрение снижено, слух сохранен. Эндокринная система: без видимой патологии.

Status localis: *Кожный патологический процесс носит распространенный симметричный характер, представлен пятнами, пузырями, эрозиями, корочками, чешуйками, рубчиками, милиумами, дистрофией и отсутствием ногтей и локализован на коже лица и подошв. На коже лица единичные пузыри, множество атрофических рубцов и милиумов. На коже шеи, туловища и конечностей множество де- и гиперпигментированных пятен на месте бывших эрозий, чешуйки. На коже туловища и конечностей на месте бывших эрозивных высыпаний отмечаются мягкие рубцовые изменения, местами множественные милиумы. На коже стоп пузыри и эрозии в местах наибольшего травмирования. Ногтей на руках нет, оставшиеся – дистрофичны, на ногах ногти полностью отсутствуют. На руках и ногах незначительные контрактуры, частичная псевдосиндактилия. Субъективно: болезненность, сильный зуд. Слизистые оболочки чистые.*

Дополнительный диетологический анамнез и консультация диетолога:

Аппетит снижен, избирательный. Дисфагии нет.

Примерный рацион:

На завтрак: хлопья на молоке или чай и булка. На второй завтрак (в школе): бутерброд с колбасой и сыром или сосиски. На обед: суп на мясном бульоне , мясо (свинина , говядина) -50г, (со слов матери, мясо не любит, ест редко: примерно 2 раза в неделю), хлеб- 1 кусок , компот, пельмени - 2 раза в неделю. На полдник: творог или кефир, печенье. На ужин: крупяное блюдо или картофельное пюре, сливочное масло 5 г (растительное масло практический не употребляет).

Рыба в рационе отсутствует, яйцо 1 раз в неделю в отварном виде, овощной суп (морковка, брокколи, кабачок) 1-2 раза в неделю. Употребляет фрукты: яблоко, груша, банан. Ест маленькими порциями. Воду пьёт мало-около1 стакана в день.

рост- 123см (25 перцентиль) вес- 19кг (ниже3 перцентили)

Z-score WAZ (вес к возрасту) *-2,24*

Z-score HAZ (рост к возрасту) *-1,09*

Z-score BAZ (ИМТ) *-2,41*

При обследовании:

Биохимический анализ крови: *выявлено повышение уровня общего билирубина до 34,9 мкмоль/л, уровня железа до 28,9 мкмоль/л, уровня АСЛО до 570,1 МЕд/мл, уровня общего IgE до 696,89 Ед/мл, ферритина до 1 670,46 нг/мл, СРБ до 248,21 мг/л. Понижение креатинина до 15 мкмоль/л, железа до 1,9 мкмоль/л, альбумина до 21 г/л, общего белка до 48 г/л.*

В ***общем анализе крови, мочи и копрограмме*** *без патологии.*

Иммунокап: *сенсибилизация к пищевым аллергенам (Молоко - 0,16 kUA/l, Яичный белок - 0,04 kUA/l, Говядина - 0,06 kUA/l, Мясо индейки - 0,09 kUA/l, Пшеница - 0,06 kUA/l, Банан - 0,1 kUA/l, Виноград - 0,05 kUA/l, Киви - 0,05 kUA/l, Капуста - 0,04 kUA/l, Шпинат - 0,05 kUA/l, Помидор - 0,05 kUA/l, Соя - 0,04 kUA/l, Груша - 0,05 kUA/l, Мясо кролика - 0,01 kUA/l, Рыба (треска) - 0,03 kUA/l, Яичный желток - 0,02 kUA/l, альфа-лактальбумин - 0,02 kUA/l, бета-лактоглобулин - 0,01 kUA/l, Казеин - 0,02 kUA/l, Клейковина - 0,04 kUA/l, Мясо курицы - 0,02 kUA/l, Баранина - 0,04 kUA/l, Ячмень - 0,02 kUA/l, Свинина - 0,01 kUA/l, Лосось - 0,02 kUA/l, тропомиозин креветки - 0,04 kUA/l) не выявлена.*

УЗИ органов брюшной полости*: Ультразвуковые признаки гепатомегалии с диффузными изменениями паренхимы печени, ДЖВП, гастродуоденита. Вторичные изменения поджелудочной железы.*

За время нахождения в стационаре был заполнен пищевой дневник:

Пищевой дневник

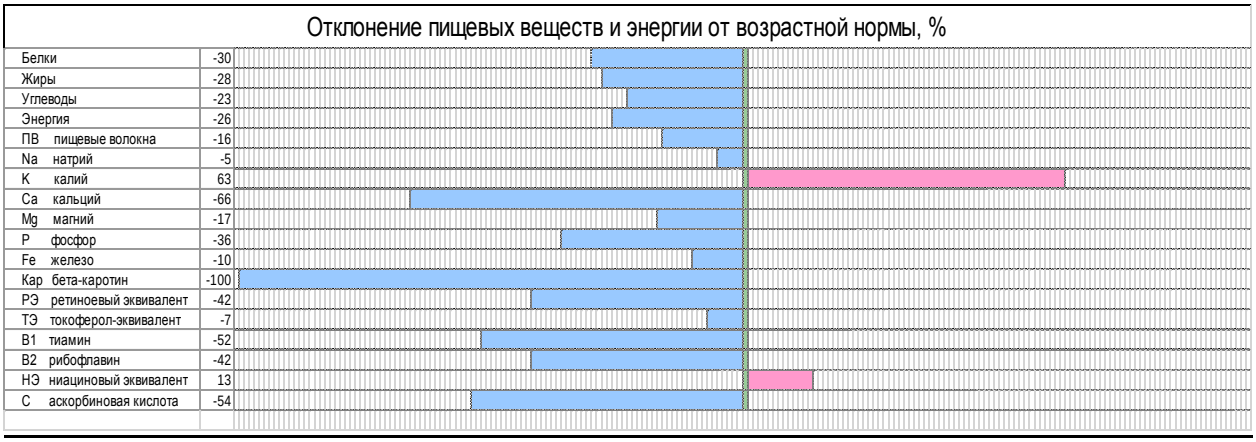
	Блюда, продукты, мл			
	1 день	2 день	3 день	всего
ЗАВТРАК				
Каша	200	200	200	600
Сыр	20	-	20	40
Фрукты	100		100	200
Чай (молоко, компот) масло сливочное	100	100	100	300

ОБЕД				
Салат из свежих овощей, винегрет	-	-	-	-
Суп	200	200	200	600
Мясное блюдо (рыба)	-	-	-	-
Гарнир	-	-	-	-
Сок, морс	100	100	100	300
Полдник				
Творог	-	100	-	100
Печенье (вафли, пряники)	40	50	40	130
фрукты				
Кефир	100	-	100	200
УЖИН				
Овощное блюдо или каша	200	200	200	600
Мясное (рыбное) блюдо	150		150	300
Омлет				
Чай (молоко)				
Перед сном				
Кефир (молоко)	100			100
Хлеб на весь день 30				

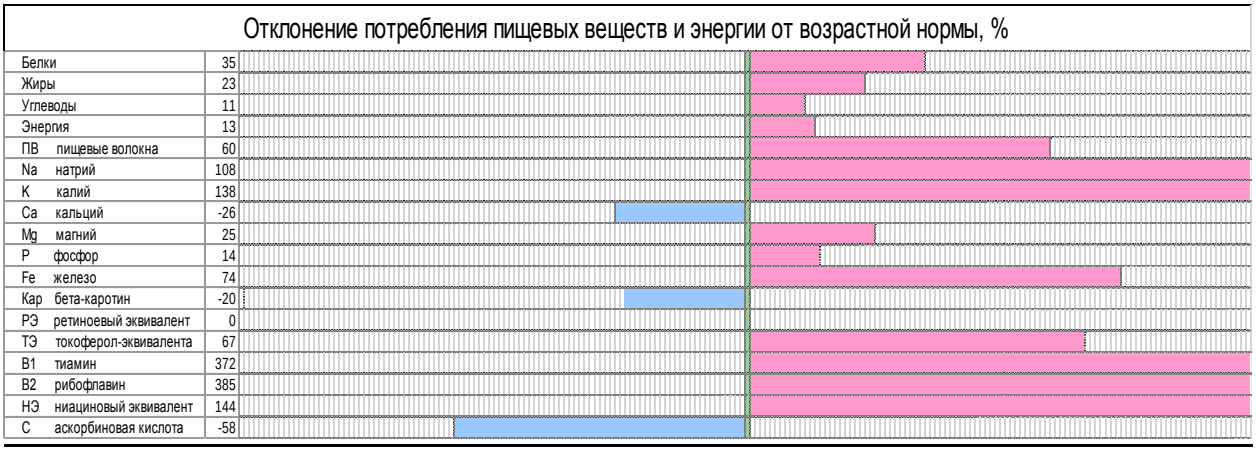
При оценке химического состава фактического рациона определялся значительный дефицит по всем макро- и микронутриентам даже по отношению к возрастной норме (рис. 28А).

Заключение. У ребенка с рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом имеется умеренная недостаточность питания (z-score вес к возрасту -2,24 z-score рост к возрасту -1,09 z-score ИМТ -2,41). Рацион не соответствует потребностям в пищевых веществах и энергии.

На основании клинико-анамнестических данных и результатов обследования, ребенку был составлен гиперкалорийный рацион с использованием натуральных продуктов высокой пищевой ценности и специализированного продукта Нутринидринк с пищевыми волокнами в объеме 200мл. Калорийность рациона была рассчитана по формуле расчета питания для детей с буллезным эпидермолизом и составляла +13-15% по отношению к возрастной норме потребления энергии (рис. 28Б). Дополнительно были назначены витаминно-минеральный комплекс в возрастной дозировке и витамин D 3000МЕ на 1 месяце, затем – 1000МЕ 3 месяце [24].



А)



Б)

Рисунок 28. Результаты компьютерного анализа химического состава рациона до (А) и после (Б) коррекции.

Наблюдение в динамике.

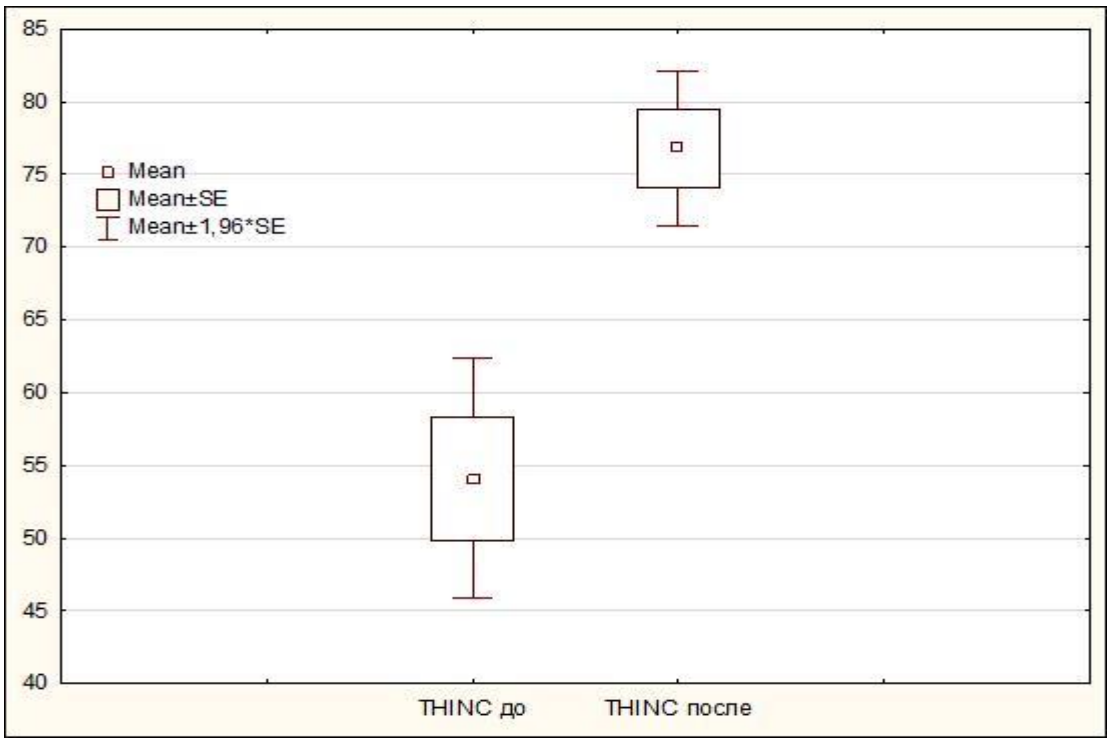
За период катамнестического наблюдения ребенок соблюдал рекомендованный режим питания и объемы блюд. Продукт «Нутринидринк» с пищевыми волокнами» получал в объеме 400 мл в день, переносил хорошо, вкус понравился. За 1 месяц прибавка веса составила 2 кг. Отмечалась нормализация стула, хорошее заживление ран. Процент поражения кожи уменьшился на 10%.

	До коррекции рациона	После коррекции рациона (через1 мес)
Рост	123см	123см
Вес	19кг	21кг
z score BAZ (ИМТ)	**-2,41** (умеренная недостаточность питания)	**-1,84 (норма)**
THINC	40 баллов	35 баллов

Представленный клинический пример демонстрирует высокую эффективность адекватной нутритивной поддержки с использованием специализированного продукта в течение 1 месяца наблюдения.

Третий этап оценки эффективности нутритивной поддержки осуществлялся через 6 месяцев от ее начала. Оценивались такие показатели, как THINC и уровень альбумина в крови, как наиболее чувствительный из определяемых в рутинной практике лабораторный показатель нутритивного статуса у детей с ВБЭ.

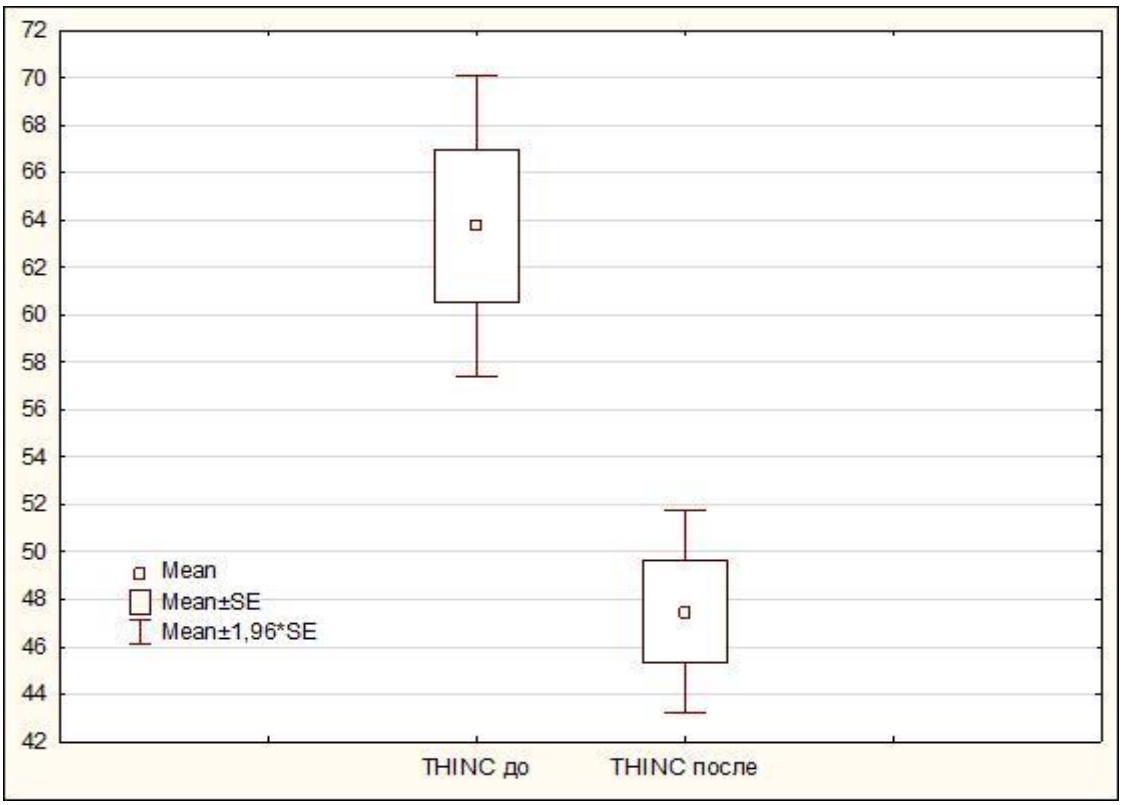
В группе детей с дистрофическим буллезным эпидермолизом было 11 детей, которые не полностью выполнили лечебную программу, включая недостаточный уход за кожей и несоблюдение рекомендаций по организации питания. Нами проведено сравнение динамики показателей THINC и абсолютного значения альбумина в группах детей с дистрофическим буллезным эпидермолизом, полностью и не полностью выполнивших лечебную программу. На рисунке 29 представлены средние арифметические значения и 95% доверительные интервалы шкалы нутритивных рисков THINC у больных, не выполнивших лечебной программы, в динамике, которые составили 54,1 балла до лечения и 76,8 балла после лечения ($p<0,001$). Как видно из рисунка 28, отмечается статистически достоверный рост значения показателя, что демонстрирует ухудшение состояния питания и усугубление тяжести заболевания.



p<0,001

Рисунок 29. Динамика шкалы нутритивных рисков THINC в группе пациентов с дистрофическим буллезным эпидермолизом, не выполнивших лечебную программу

Противоположная картина наблюдалась в динамике шкалы нутритивных рисков (THINC) в группе пациентов с дистрофическим буллезным эпидермолизом, полностью выполнивших лечебную программу. Показатель статистически достоверно (p<0,001) снизился с 63,8 до 47,5 баллов. (рис. 30)



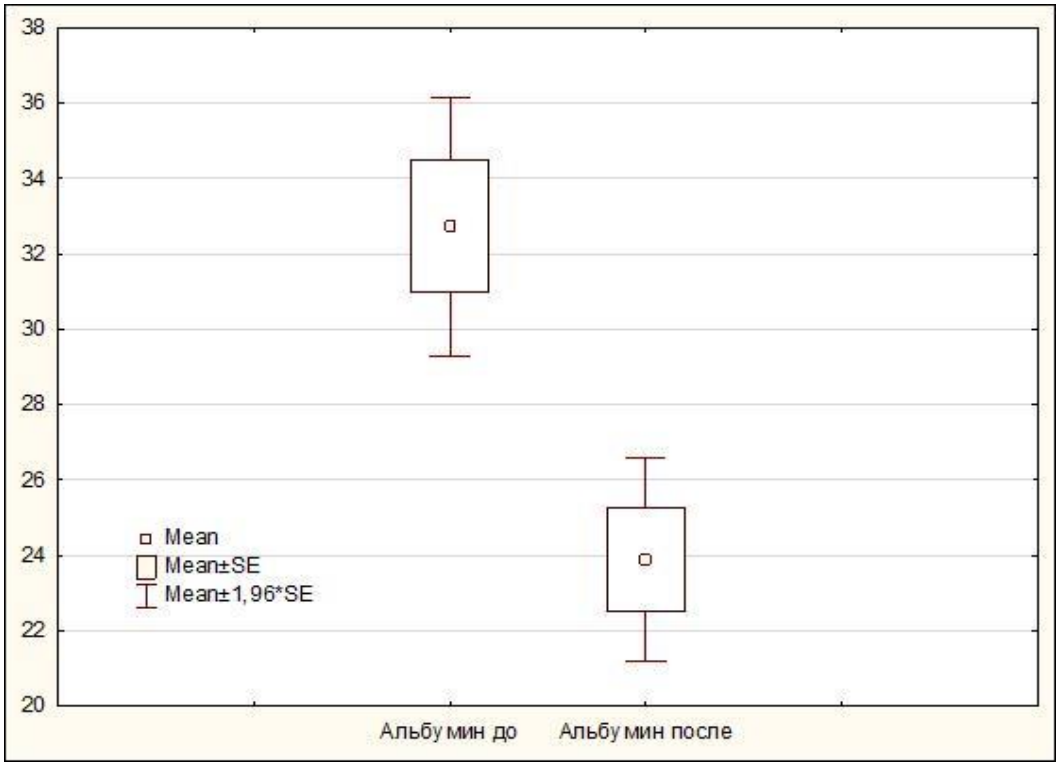
p<0,001

Рисунок 30. Динамика шкалы нутритивных рисков THINC в группе пациентов с дистрофическим буллезным эпидермолизом, полностью выполнивших лечебную программу

Показатель уровня альбумина является чувствительным лабораторным маркером адекватности питания, в том числе белковой составляющей рациона. В группе больных, не получивших комплексную терапию, включая рекомендации по питанию, в рекомендованном объеме, (рис. 31) уровень альбумина статистически достоверно (p<0,001) снизился с 32,7 г/л до 23,9 г/л. В группе больных, полностью соблюдавших лечебный режим и рекомендации лечащих врачей (рис. 32) уровень альбумина статистически достоверно (p<0,001) повысился с 30,5 г/л до 35,7 г/л.

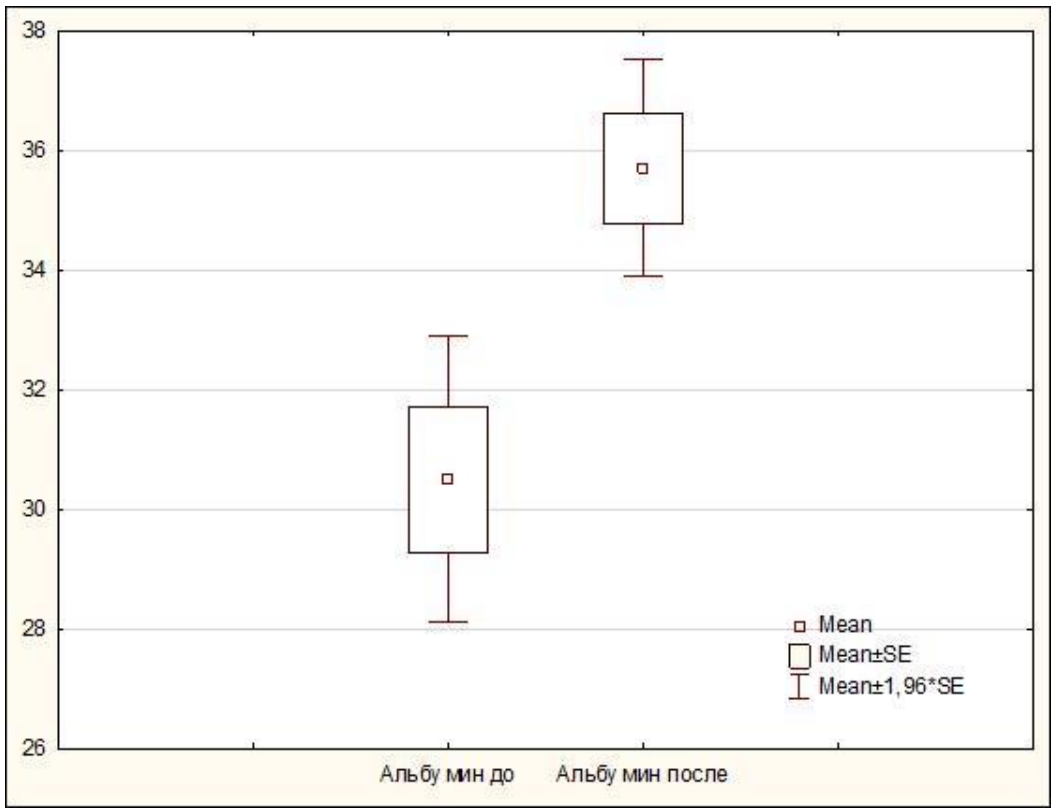
Одновременно с этим в группе больных, полностью соблюдавших лечебный режим и рекомендации лечащих врачей, в отличие от группы детей, не полностью выполнивших лечебную программу, отмечалось

статистически значимое снижение показателя тяжести ВБЭ [BEBS] ($p<0,001$).



$p<0,001$

Рисунок 31. Динамика уровня содержания альбумина в группе пациентов с дистрофическим буллезным эпидермолизом, не выполнивших лечебную программу



p<0,001

Рисунок 32. Динамика уровня содержания альбумина в группе пациентов с дистрофическим буллезным эпидермолизом, полностью выполнивших лечебную программу

ГЛАВА VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врожденный буллезный эпидермолиз – это группа редких (орфанных) наследственных заболеваний, характеризующихся нарушением межклеточных связей в эпидермисе или эпидермально-дермальном соединении, приводящим к образованию пузырей на коже и/или слизистых оболочках даже при незначительном их травмировании [54]. Для буллезного эпидермолиза характерно начало заболевания с рождения или первых месяцев жизни, непрерывное течение с частыми обострениями. В зависимости от тяжести клинических проявлений той или иной клинической формы ВБЭ, у больных имеются признаки различной степени выраженности белково-энергетической недостаточности, что обусловлено рядом факторов, таких как, усиленный катаболизм на фоне множественных и/или длительно не заживающих эрозий, через которые происходит потеря большого количества серозной жидкости вместе с белком, а зачастую и крови, увеличением теплоотдачи, а присоединение вторичной инфекции приводит к еще большему увеличению потребности организма в белке и энергии [6, 103].

Несоответствие поступающих с пищей питательных веществ и энергии потребностям ребенка является фактором, негативно влияющим на рост, развитие ребенка, а также способствующего более тяжелому течению самого заболевания [39, 64]. Степень нарушения питания и недостаток в основных нутриентах и энергии прямо пропорциональны тяжести ВБЭ. Несмотря на множественные исследования и имеющийся опыт в организации нутритивной поддержки при многих наследственных заболеваниях, в России отсутствуют работы по определению нутритивного статуса и разработке персонифицированных подходов к нутритивной поддержке для детей с ВБЭ.

В данной работе представлены результаты исследования по оценке нутритивного статуса больных детей с различными формами ВБЭ. На основании полученных данных представлены разработанные алгоритмы

организации питания и нутритивной поддержки, а также алгоритмы выбора специализированных смесей.

В основу данного исследования положены результаты динамического наблюдения за 60 детьми в возрасте от 2 месяцев до 16 лет 2 месяцев, страдающих врожденным буллезным эпидермолизом, которые в зависимости от выявленной мутации гена разделены на 2 группы - дети с простой формой (17 человек) и с дистрофической формой (43 человека) ВБЭ.

Тяжесть заболевания оценивалась при помощи Бирмингемского индекса тяжести буллезного эпидермолиза (Birmingham Epidermolysis Bullosa Severity score [BEBS]), а для комплексной оценки факторов, нарушающих питание при ВБЭ, использовалась шкала оценки нутритивных рисков, разработанная для больных с ВБЭ – THINC (Tool to Help Identify Nutritional Compromise) [63].

Одной из наиболее часто встречающихся тяжелых форм заболевания группы врожденного буллезного эпидермолиза является дистрофическая, которая в большинстве случаев сопровождается глубокой белково-энергетической недостаточностью, трудно поддающейся лечению.

Недостаточность питания у больных детей ВБЭ носит многофакторный характер и имеет несколько причин нарушения нутритивного статуса. В связи с этим организация адекватного рациона является важной составляющей комплексной терапии детей с ВБЭ.

Так, было показано, что у подавляющего большинства детей с дистрофической формой ВБЭ, фактический состав рациона не соответствовал потребностям. В целом по группе фактическая калорийность рационов колебалась в пределах - от 44% до 101% (в среднем 74±23%) от рекомендуемой рассчитанной по формуле нормы потребления для больных детей с ВБЭ. Средние показатели энергетической ценности рационов у детей с дистрофической формой заболевания значимо не отличались от рационов

детей с простой формой. Однако при сравнении их с коррекцией на потребности детей в зависимости от тяжести клинических проявлений болезни, рассчитанной по специальной формуле, калорийность рационов детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза была статистически значимо ниже, чем у детей с простой формой ($p<0,05$). Дефицит рациона обратно коррелировал с показателем THINC ($p<0,005$), что говорит о том, что несмотря на многофакторный генез недостаточности питания у детей с ВБЭ, ключевую роль имеет именно дефицитное поступление нутриентов.

Клиническая оценка нутритивного статуса включает также антропометрию с измерением массы и длины тела, окружности головы, груди и плеча, толщины кожно-жировых складок, для оценки которой используется значения Z-score. Однако, ряд методов – оценка толщины кожных складок, а также биоимпедансометрия неприменимы у этой категории больных [18]. Поэтому основными используемыми показателями являются антропометрические индексы Z-score: HAZ, WAZ и BAZ.

В настоящем исследовании было показано, что для детей с дистрофической формой ВБЭ, в отличие от детей с простой формой заболевания, характерно снижение всех антропометрических индексов. Все различия показателей между группами были статистически достоверны. При этом тяжелая недостаточность питания (BAZ ниже -3) была выявлена почти у половины детей с дистрофической формой.

Для комплексной оценки факторов, нарушающих питание при ВБЭ, разработана шкала THINC (Tool to Help Identify Nutritional Compromise) [63]. Эта шкала помогает оценить нутритивный статус ребенка с ВБЭ и его имеющееся или потенциальное нарушение. Оценку по шкале, согласно рекомендациям, проводит врач, диетолог или иной медицинский работник, наблюдающий за ребенком, совместно с другими специалистами. Было выявлено, что показатели тяжести буллезного эпидермолиза (BEBS) и

показатели комплексной шкалы оценки нутритивных рисков (THINC) статистически достоверно выше в группе с дистрофической формой ВБЭ, что также характеризует тяжесть этой формы как в отношении кожного патологического процесса, так и в отношении поражения ЖКТ и нарушения нутритивного статуса.

Достоверно установлено, что комплексный показатель недостаточности питания и нарушения процессов пищеварения - индекса нутритивных рисков THINC, также как и показатель Бирмингемского индекса тяжести врожденного буллезного эпидермолиза имеет обратную корреляцию со всеми антропометрическими индексами, что говорит о тесной взаимосвязи тяжести кожного процесса и нутритивного статуса ребенка. Для мониторинга эффективности диетотерапии, наряду с индексами WAZ, HAZ и BAZ, необходимо использовать показатель THINC, как наиболее полно характеризующий динамику нутритивного статуса и состояния органов пищеварения ребенка.

Учитывая наличие хронического воспалительного процесса у детей с ВБЭ имеет место изменение множества показателей биохимического анализа крови. В связи с этим, такие показатели, как уровень общего белка сыворотки, трансферрина, ферритина, используемые для характеристики питания и микронутриентной недостаточности, у детей с ВБЭ имели значительные индивидуальные отличия в зависимости от особенностей патологического процесса и с этой целью практически не применимы. Статистически значимо связанным с нутритивным статусом оказалось снижение уровня альбумина в сыворотке крови ($p<0,001$), что является определенным биохимическим маркером для контроля состояния нутритивного статуса детей с ВБЭ. Снижение уровня холестерина отмечалось у детей с наиболее тяжелой нутритивной недостаточностью, что согласуется с данными о том, что при тяжелой недостаточности питания организм переходит на режим максимальной экономии энергии - процесс

распада жиров замедляется, снижается усвоение неэстерифицированных жирных кислот, падает концентрация фосфолипидов и неэстерифицированного холестерина в крови, что приводит к структурным и функциональным изменениям клеточных мембран [13, 70]. Из исследованных показателей микронутриентного статуса детей, наиболее часто отмечались недостаточная обеспеченность железом, витамином D, кальцием, что также должно учитываться при организации нутритивной поддержки детей с ВБЭ.

Дистрофические формы буллезного эпидермолиза характеризуются значительным повреждением кожного покрова, а у подавляющего числа больных - также и слизистой оболочки ЖКТ. Это приводит одновременно к нарушению барьерных свойств кожи и ЖКТ и создает условия для избыточного поступления во внутреннюю среду организма антигенов, в том числе и пищевого происхождения и формированию сенсибилизации. Однако, вопросы пищевой сенсибилизации и пищевой аллергии у данной категории больных не изучены. Так, при анализе баз научно-медицинской литературы (Web of Science и PubMed) нами была обнаружена всего лишь одна работа, где Marcelo H. и соавторы [77] описали клинический случай наличия эозинофильных инфильтратов в сочетании с повышенным уровнем IgE у ребенка с ДБЭ. В настоящем исследовании была проведена оценка особенностей клинических проявлений пищевой аллергии и sIgE-ответа к пищевым белкам и у детей с ВБЭ. Наличие сенсибилизации к пищевым аллергенам при отсутствии клинической картины пищевой аллергии также достаточно часто встречается у больных с дистрофической формой ВБЭ и должно интерпретироваться в соответствии с клинической картиной. К сожалению, в рамках данного исследования осталась до конца не выясненной причина повышения уровня общего IgE у части пациентов с ДБЭ, особенно до предельных значений (>3000 kUA/l). в связи с этим данное направление, в дальнейшем, должно быть изучено боле подробно. С учетом полученных данных, детям с дистрофической формой БЭ целесообразно проводить

тщательный анализ анамнестических данных в отношении аллергических реакций на пищу, а при необходимости – углубленное аллергологическое обследование. Наличие пищевой аллергии должно учитываться при организации питания детей с врожденным буллезным эпидермолизом, поскольку у данной категории детей из питания должны быть исключены причинно-значимые аллергены с обязательной дополнительной коррекцией рациона.

На основании проведенного анализа в рамках настоящей работы были были определены предикторы, наиболее эффективные для оценки и мониторинга нутритивного статуса детей с ВБЭ, были разработаны алгоритмы персонализированной диетотерапии, а также алгоритмы выбора специализированных продуктов для организации нутритивной поддержки детей с ВБЭ в зависимости от возраста, выраженности нутритивной недостаточности, наличия пищевой аллергии, признаков мальабсорбции, и показана их эффективность. Показано также, насколько эффективным является использование современных специализированных продуктов для улучшения нутритивного статуса этих больных.

На основании длительного мониторинга (6 месяцев) установлено, что в группе детей, полностью выполнивших лечебную программу, включая все рекомендации по питания, отмечается статистически достоверный рост уровня альбумина ($p<0,001$) и снижение индекса нутритивных рисков значения показателей THINC ($p<0,001$) с одновременным снижением показателя тяжести ВБЭ BEBS ($p<0,001$). В группе не выполнивших лечебную программу, отмечалась обратная динамика – снижение уровня альбумина сыворотки крови ($p<0,001$) и нарастание индекса THINC ($p<0,001$), что демонстрировало ухудшение состояния питания и усугубление тяжести заболевания.

Таким образом, организованная на основе персонализированного подхода с использованием всех современных диагностических и

диетологических подходов нутритивная поддержка является важной составляющей комплексного подхода в терапии этого сложного заболевания и позволяет добиться значимо лучших результатов в терапии детей с ВБЭ, что существенно улучшает их качество жизни.

ВЫВОДЫ.

1. Проведенный анализ химического состава рационов группы детей с врожденным буллезным эпидермолизом обнаружил существенные отклонения: фактическая калорийность рационов колебалась в пределах от 44% до 101% (в среднем 74±23%) от рекомендуемой рассчитанной по формуле индивидуальной нормы потребления для больных детей с врожденным буллезным эпидермолизом, имел место разбалансированный состав рационов.

2. Для детей с дистрофическим буллезным эпидермолизом характерно снижение всех антропометрических индексов (WAZ, BAZ, HAZ), что отражает тяжесть этой формы заболевания. У 25,5% наблюдалась умеренная недостаточность питания (BAZ > -3 / <-2), а у 44,1% - тяжелая нутритивная недостаточность (BAZ ниже -3). Показатели WAZ, HAZ и BAZ у детей с простым буллезным эпидермолизом в большинстве (82,3%) случаев были в нормальных пределах.

3. Среди лабораторных показателей оценки нутритивного статуса наибольшую клиническую значимость у детей с врожденным буллезным эпидермолизом имеет содержание альбумина сыворотки крови, характеризующееся положительной корреляцией с индексом WAZ ($r=0,54$, $p<0,001$), HAZ ($r=0,40$, $p<0,05$), BAZ ($r=0,53$, $p<0,001$) и статистически значимо более низким уровнем в группе детей с дистрофической формой заболевания ($p<0,001$), в сравнении с простой формой заболевания. Снижение уровня холестерина в сыворотке детей с врожденным буллезным эпидермолизом отражает наиболее тяжелую степень недостаточности питания. Железодефицитная анемия выявлена у 86,0% детей с дистрофическим буллезным эпидермолизом. Дефицит витамина D отмечен у всех детей, не получавших саплементацию.

4. Индекс нутритивных рисков (THINC) статистически значимо выше в группе с дистрофической формой буллезного эпидермолиза, имеет обратную

статистически значимую связь с WAZ ($r=-0,75$, $p<0,001$) и уровнем альбумина ($r=-0,59$, $p<0,001$) в сыворотке крови.

5. Для оценки и мониторинга состояния нутритивного статуса детей с врожденным буллезным эпидермолизом наиболее целесообразно использовать комплекс клинико-лабораторных показателей: индексы WAZ, THINC и уровень сывороточного альбумина.

6. Разработаны персонализированные алгоритмы нутритивной поддержки детей с врожденным буллезным эпидермолизом, основанные на оценке нутритивного статуса (WAZ, BAZ, HAZ, биохимические показатели), шкалы нутритивных рисков (THINC) и включающие индивидуальный расчет рациона по специальной формуле с подбором специализированных продуктов, что может использоваться с целью оптимизации лечебных программ для этих больных.

7. Разработанные алгоритмы диетотерапии показали свою эффективность в комплексной терапии детей с врожденным буллезным эпидермолизом, что выразилось в статистически значимом уменьшении Бирмингемского индекса тяжести буллезного эпидермолиза BEBS ($p<0,001$), и положительной динамике антропометрических индексов (WAZ, HAZ, BAZ) и индекса нутритивных рисков THINC ($p<0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1. Учитывая выраженное нарушение нутритивного статуса у детей с дистрофическим буллезным эпидермолизом в комплекс лечебных мероприятий при данном состоянии должна быть включена персонализированная нутритивная поддержка с использованием специализированных смесей для энтерального питания (изокалорийных или гиперкалорийных).
2. Для мониторинга эффективности нутритивной поддержки детей с дистрофическим буллезным эпидермолизом наиболее целесообразно использование шкалы нутритивных рисков THINC, индекса BAZ и уровня альбумина в сыворотке крови.
3. В связи с высокой частотой выявления пищевой аллергии у детей с дистрофическим буллезным эпидермолизом, детям с данной формой заболевания необходимо проводить прицельное аллергологическое обследование для выявления пищевой аллергии с последующей коррекцией рекомендаций по диетотерапии и подбором специализированных смесей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Айвазян С.А. Прикладная статистика / С.А. Айвазян, В.М. Буштабер, И.С. Енюков, Л.Д. Мешалкин. – М.: Финансы и статистика, 1989. - 607 с.
2. Барабаш Н.А. Нутритивная поддержка при дефицитных состояниях у детей //Н.А. Барабаш, С.С. Станкевич, Е.В. Михалев, Е.В. Лошкова. – Томск: Пособие для врачей, 2015. – 64 с.
3. Беляева И.А., Намазова-Баранова Л.С., Тарзян Э.О. и соавт. Особенности физического развития и состава тканей тела недоношенных детей, получавших различные виды вскармливания (при выписке из стационара 2-го этапа выхаживания) //Вестник РАМН. – 2014. - №5–6. – С. 71–80.
4. Боровик Т.Э., Макарова С.Г., Яцык Г.В. и соавт. Роль нарушений барьерной функции кишечника в развитии пищевой аллергии у детей //Вопросы совр. Педиатрии. – 2013. – Т.12, №2. – С. 12-19.
5. Боровиков В.П. Statistica. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows /В.П. Боровиков, И.П. Боровиков. – М.: Инф. издат. дом «Филинъ», 1997. - 608 с.
6. Буллезный эпидермолиз. Под ред. Дж.-Д. Файна и Х. Хинтнера. Пер. с англ. под ред. Ю.Ю. Коталевской. – М.: Практика, 2014. – 358 с., 120 ил.
7. Генкин А.А. Новая информационная технология анализа медицинских данных (программный комплекс ОМИС). – СПб.: Политехника, 1999. – 191 с.
8. Жуковский М.А., Бухман А.И. Сроки окостенения скелета кисти и дистального отдела предплечья у детей и подростков г. Москвы. В кн. Детская эндокринология: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1995. -С.40
9. Зайцев В.М., Савельев С.И. Практическая медицинская статистика: Учебное пособие. – Тамбов: ООО «Цифра», 2013. – 580 с.
10. Клиническая диетология детского возраста: руководство для врачей / под ред. проф Т.Э Боровик, проф. К.С. Ладодо. – 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2015. — 720 с.: ил.
11. Кубанов А.А., Альбанова В.И., Карамова А.Э. и соавт. Распространенность врожденного буллезного эпидермолиза у населения российской федерации //Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – №3. – С. 21-30.

12. Лакин Г.Ф. Биометрия: 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Высш. шк., 1990. – 325 с.
13. Левачев М.М. Значение жира в питании здорового и больного человека //Под ред. В.А.Тутельяна, М.А. Самсонова. Справочник по диетологии. – М.: Медицина, 2002. – С. 25–32.
14. Лысиков Ю.А. Аминокислоты в питании человека //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – №2. С. 88-105.
15. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А. и соавт. Актуальные вопросы диагностики пищевой аллергии в педиатрической практике //Вестник Российской академии медицинских наук. – 2015. – №1. – С.41-46.
16. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н. и соавт. Коррекция нутритивного статуса в комплексной терапии детей, страдающих дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза диагностика в педиатрии //Педиатрическая фармакология. – 2016. – Т.13, №6. – С. 577-587.
17. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н. и соавт. Пищевая аллергия у детей с врожденным буллезным эпидермолизом. Результаты собственного наблюдательного исследования // Вестник РАМН. – 2018. - №73(1), - С. 49-58.
18. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н. и соавт. Целесообразность исследования состава тела с целью оценки и мониторинга нутритивного статуса у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза //Педиатрическая фармакология. – 2018. – Т.15, №2. – С. 179-183.
19. Мартинчик А.Н. Альбом порций продуктов и блюд: Демонстрационный источник / А.Н. Мартинчик, А.К. Батурин, В.С. Баева и др. – М.: Институт питания РАМН, 1995. – 64 с.
20. Мартинчик А.Н. Питание человека (основы нутрициологии): Учеб. пособие для мед. вузов / А.Н. Мартинчик, И.В. Маев, А.Б. Петухов; под ред. А.Н. Мартинчика. - М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. – 572 с.
21. Математико-статистические методы в клинической практике / Под ред. В.И. Кувакина. СПб.: Б.и, 1993. – 199 с.
22. Методы исследования нутритивного статуса у детей и подростков: учебное пособие / под ред. В. П. Новиковой, В. В. Юрьева. – 2-е изд., испр. и доп. – СПб.: СпецЛит, 2014. – 143 с.: ил.

23. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. – М.: Союз педиатров России, 2011. – 68 с.
24. Национальная программа: недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции. – М.: ПедиатрЪ, 2018. – 96 с.
25. Николаев Д.В., Руднев С.Г. Биоимпедансный анализ: основы метода, протокол обследования и интерпретация результатов //Спортивная медицина: наука и практика. – 2012. – №2. – С. 29-36.
26. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08. [end/ Главным государственным санитарным врачом РФ 18.12.2008]. – М. – 2008. – 46 с.
27. Оценка нутритивного статуса тяжело больных детей. Инструкция (№5). – М.:Научный центр здоровья детей, 2002. – 15 с.
28. Протокол ведения детей с пищевой аллергией. Клинические рекомендации Союза педиатров России / под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, С.Г. Макаровой. М.: ПедиатрЪ, 2016. – 52 с.
29. Ребров В.Г. Витамины, макро- и микроэлементы / В.Г. Ребров, О.А. Громова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 960 с.
30. Скворцова В.А., Боровик Т.Э., Нетребенко О.К. Нарушения питания у детей раннего возраста //Лечащий врач. – 2011. – №1. – С. 36-41.
31. Сорвачева Т.Н. Комплексная оценка фактического питания и пищевого статуса у детей и подростков / Т.Н. Сорвачева, А.Н. Мартинчик, Е.А. Пырьева. – М.: ГБОУ ДПО РМАПО, 2014. – 72 с.
32. Спиричев В.Б. Теоретические и практические аспекты современной витаминологии.// Вопр. питания. – 2005. – №5. – С.32-48.
33. Тупыленко А.В., Лохматов М.М., Мурашкин Н.Н. и соавт. Баллонная дилатация стриктур пищевода у детей с буллезным эпидермолизом: описание серии случаев //Педиатрическая фармакология. – 2017. – Т.14, №1. – С. 49-54.
34. Урбах В.Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. – М.: Медицина, 1975. – 295 с.
35. Химический состав российских пищевых продуктов: Справочник / под ред. член-корр. МАИ, проф. И. М. Скурихина и академика РАМН, проф. В. А. Тутельяна. - М.: ДеЛи принт, 2002. - 236 с.
36. Юнкеров В.И. Основы математико-статистического моделирования и применения вычислительной техники в научных исследованиях. – СПб.: ВМедА, 2000. – 140 с.

37. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев, М.В. Резванцев. – СПб.: ВМедА, 2011. – 318 с.
38. Allman S. Nutrition in dystrophic epidermolysis bullosa / S. Allman. [et al.] //Pediatr Dermatol. – 1992. – 9, N3. P. 231-238.
39. Atherton DJ, Mellerio JE, Denyer J. Epidermolysis bullosa // Harper JI, Oranje A, Prose N. Textbook of Paediatric Dermatology. editor. II, chapter 16. Blackwell Publishing, 2006. – pp. 1291–1304.
40. Barbosa-Silva MC. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: a new perspective on its use beyond body composition equations/ MC Barbosa-Silva, AJ Barros //Curr Opin Clin Nutr Metab Care. – 2005. – N8. – P. 311—317.
41. Birge K. Nutrition management of patients with epidermolysis bullosa // J Am Diet Assoc. – 1995. – Vol.95. – P. 575-579.
42. BLAST: Basic Local Alignment Search Tool – Available at: http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi (accessed 11 August 2018)
43. Böhm A. The use of bioelectrical impedance analysis for body composition in epidemiological studies / A. Böhm, BL Heitmann //Eur J Clin Nutr. – 2013. – Jan; 67 Suppl 1: S79-85.
44. Bruckner-Tuderman L. Progress in Epidermolysis bullosa research: summary of DEBRA International Research Conference 2012 / L Bruckner-Tuderman [et al.] //J Invest Dermatol. – 2013. 133 (9). P.2121-2126.
45. Carulli S. The long and winding road that leads to a cure for epidermolysis bullosa. / S. Carulli [et al.] //Regen Med. – 2013. 8(4). P.467-481.
46. Castiglia D. Molecular testing in epidermolysis bullosa / D. Castiglia, G. Zambruno //Dermatol Clin. – 2010. – Vol. 28. – P.223—229.
47. Clayden GS. Dysphagia and constipation in epidermolysis bullosa //Priestley GC, Tidman MJ, Weiss JB, Eady RAJ (eds) Epidermolysis bullosa: a comprehensive review of classification, management and laboratory studies, dystrophic epidermolysis bullosa research Association (DebRA). UK: DEBRA, UK, 1990. - P. 1-9.
48. Cohn HI. Advancement in management of epidermolysis bullosa / HI Cohn, JM Teng //Curr Opin Pediatr. – 2016. – Aug; 28(4). – P. 507-16.
49. Combs G.F. The vitamins: Fundamental Aspects in Nutrition and Health. 3rd Edition. Ithaca, NY.: Elsevier Academic Press, 2008. – 583 p.
50. De Onis M. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents / M De Onis [et al.] //Bull World Health Organ. – 2007. Vol. 85. – P. 660—667.

51. Fewtrell MS. Bone mineralization in children with epidermolysis bullosa / MS Fewtrell [et al.] //Br J Dermatol. – 2006. – May; 154(5). – P. 959-62.
52. Fine JD Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues / JD Fine, JE Mellerio //J Am Acad Dermatol. – 2009. – 61(3). – P. 367–384.
53. Fine JD Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part II. Other organs / JD Fine, JE Mellerio //J Am Acad Dermatol. – 2009. – 61(3). P. 387–402.
54. Fine JD Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification / JD Fine [et al.] //J Am Acad Dermatol. – 2014. – 70(6). – P. 1103-1126.
55. Fine JD The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB / JD Fine [et al.] //J Am Acad Dermatol. – 2008. – 58(6). – P. 931–950.
56. Fine JD, McGuire J. Altered nutrition and inherited epidermolysis bullosa //Fine JD, Bauer EA. McGuire J. Moshell A (eds) Epidermolysis bullosa: clinical, epidemiologic, and laboratory advances, and the findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry. – Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1999. – P.225-235.
57. Forse R.A. Serum albumin and nutritional status / R.A. Forse, H.M. Shizgal //JPEN J Parenter Enteral Nutr. – 1980. – 4. P. 450 – 454.
58. Fox A.T. Are children with recessive dystrophic epidermolysis bullosa of low birthweight? / A.T. Fox, F. Alderdice, D.J. Atherton //Ped Dermatol. – 2003. – 20. P. 303-306.
59. Freeman E.B. Gastrointestinal complications of epidermolysis bullosa in children / E.B. Freeman [et al.] //Br J Dermatol. – 2008. – 158(6). – P.1308-14.
60. Frias Soriano L. The effectiveness of oral nutritional supplementation in the healing of pressure ulcers / L Frias Soriano [et al.] //J Wound Care. – 2004. – 13(8). – P. 319-322.
61. Gamelli RL. Nutritional problems of the acute and chronic burn patient. Relevance to epidermolysis bullosa //Arch Dermatol. – 1988. – 124(5). – P. 756-759.
62. Hartman C. Basic clinical assessment of pediatric malnutrition / C. Hartman, R. Shamir //Ann Nestle. – 2009. – 67. P. 55-63.
63. Haynes L. Clinical Practice Guidelines for Nutritional Support in Children with Epidermolysis Bullosa Including THINC (Tool to Help Identify Nutritional Compromise in EB) / L. Haynes //London: Great Ormond Street

Hospital. – 2007, 36p. – Available at: http://www.werathah.com/up/EB_Guidelines.pdf (accessed 11 August 2018)
64. Haynes L. Epidermolysis bullosa //Shaw V, Lawson M (eds) Clinical paediatric dietetics, 3rd edn. – Oxford: Blackwell Science, 2007. P. 482 – 496.
65. Haynes L. Gastrostomy and growth in dystrophic epidermolysis bullosa / L. Haynes [et al.] //Br J Dermatol. – 1996. – 134. – P. 872-879.
66. Haynes L. Nutrition for children with epidermolysis bullosa / L. Haynes //Dermatol Clin. – 2010. – 28. – P. 289–301.
67. Hsu CK. Treatment of hereditary epidermolysis bullosa: updates and future prospects / CK Hsu, SP Wang, JY Lee, JA McGrath //Am J Clin Dermatol. – 2014. – 15(1). – P. 1-6.
68. Imdad A. Impact of vitamin A supple- mentation on infant and childhood mortality/ A Imdad [et al.]// BMC Public Health. – 2011. – 11(Suppl. 3): S20
69. Ingen-Housz-Oro S. Vitamin and trace levels in recessive dystrophic epidermolysis bullosa / S Ingen-Housz-Oro, C Blanchet-Bardon, M Vrillat, L Dubertret //JEADV. – 2004. – 18. – P. 649-653.
70. Jahoor F. Protein metabolism in severe childhood malnutrition / Jahoor F. [et al.] //Ann Trop Paediatr. – 2008. – 28(2). P. 87-101.
71. Joosten KF, Hulst JM. Prevalence of malnutrition in pediatric hospital patients / KF Joosten, JM Hulst //Current Opinion in Pediatrics. – 2008. – 20. – P. 590—596.
72. Kothari RA, Shetty S, Janarthanan K. Esophageal stricture associated with epidermolysis bullosa / RA Kothari, S Shetty, K Janarthanan //Endoscopy. – 2013. – 45 Suppl 2 UCTN: E241-242.
73. Kudva P. Periodontal manifestation of epidermolysis bullosa: Looking through the lens / P Kudva, R Jain //J Indian Soc Periodontol. – 2016. – 20(1). P. 72-74.
74. Leal SC. Higher Dental Caries Prevalence and Its Association with Dietary Habits and Physical Limitation in Epidermolysis Bullosa Patients: A Case Control Study / Leal SC [et al.] //J Contemp Dent Pract. – 2016. – Mar. 1. – 17(3). – P. 211-216.
75. Lee SY. Assessment methods in human body composition / SY Lee, D Gallagher //Curr Opin Clin Nutr Metab Care. – 2008. – 11. P. 566-572.
76. Livingstone MB. Measurement of dietary intake in children / MB Livingstone, PJ Robson //Proc Nutr Soc. – 2000. – 59. P.279—293.

77. Marcelo H. Dystrophic epidermolysis bullosa associated with eosinophilic infiltrate and elevated serum IgE/ H Marcelo [et al.]//Pediatric Dermatology. 1999. – 16(1). – P.16–18.
78. Martinez AE. Osteopenia and osteoporosis in epidermolysis bullosa / AE Martinez, JE Mellerio //Dermatol Clin. – 2010. – 28(2). – P. 353-355.
79. Mehta NM. Defining Pediatric Malnutrition: A Paradigm Shift Toward Etiology-Related Definitions / NM Mehta [et al.] //J Parenter Enteral Nutr. – 2013. – 37. – P. 460-481.
80. Melville C. Fatal cardiomyopathy in dystrophic epidermolysis bullosa / C. Melville [et al.] //Br J Dermatol. – 1996. – 135. – P. 603-606.
81. Moss C. The Birmingham Epidermolysis Bullosa Severity score: development and validation / C. Moss, A. Wong, P. Davies //Br J Dermatol. – 2009. – 160(5). – P. 1057-1065 – Available at: https://bwc.nhs.uk/eb-information-for-professionals (accessed 11 August 2018)
82. Muraro A. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy/ A. Muraro [et al.] //Allergy. – 2014. – 69(8). – P. 1008–1025.
83. Nair KS. Effect of leucine on amino acid and glucose metabolism in humans / KS Nair [et al.] //Metabolism. – 1992. – 41. – P. 643-648.
84. Nischler E. Diagnostic pitfalls in newborns and babies with blisters and erosions/ E. Nischler [et al.] //Dermatol Res Pract. – 2009. – 2009: 320403.
85. Orlando RC. Epidermolysis bullosa: gastrointestinal manifestations / RC Orlando, EM Bozymski, RA Briggaman, CA Bream //Ann Int Med. – 1974. – 81. – P. 203-206.
86. Pawellek I. Prevalence of malnutrition in paediatric hospital patients / I Pawellek, K Dokoupil, B Koletzko //Clin Nutr. – 2008. – 27. – P. 72-76.
87. Pencharz PB. Assessment of protein nutritional status in children //Pediatr Blood Cancer. – 2008. – 50(2 suppl). – P. 445-446.
88. Picot J. The effectiveness of interventions to treat severe acute malnutrition in young children: a systematic review / J Picot [et al.] //Health Technol Assess. – 2012. – 16(19). – P. 1-316.
89. Primer-BLAST (A tool for finding specific primers) – Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast (accessed 11 August 2018)
90. Rodari G. Birmingham epidermolysis severity score and vitamin D status are associated with low BMD in children with epidermolysis bullosa/ G Rodari [et al.] //Osteoporos Int. – 2017. – 28(4). – P. 1385-1392.
91. Roduit C. Development of atopic dermatitis according to age of onset and association with early-life exposures / C Roduit [et al.] //J Allergy Clin Immunol. – 2012. – 130(1). – P.130-136.

92. Rutishauser IH. Dietary intake measurements //Public Health Nutr. – 2005. – 8. – P. 1100—1107.
93. Sarabia Aldana CA. Oropharyngeal dysphagia in a patient with epidermolysis bullosa/ CA Sarabia Aldana, MR Zavala-Solares MR //Rev Gastroenterol Mex. – 2016. – 81(4). – P. 227-229.
94. Second International Conference on Nutrition Rome, 19-21 November 2014 Conference Outcome Document: Rome Declaration on Nutrition ICN2 2014/2
95. Sehgal VN. Dystrophic epidermolysis bullosa. Interesting gastrointestinal manifestations / VN Sehgal, VL Rege, SK Ghosh, SM Kamal //Br J Dermatol. – 1977. – 96. – P. 389—391.
96. Shah N. Histopathological features of gastrointestinal mucosal biopsy specimens in children with epidermolysis bullosa / N. Shah, E. Freeman, A. Martinez //J Clin Pathol. – 2007. – 60. – P. 843-844.
97. Shenkin A. The key role of micronutrients //Clin Nutr. – 2006. – 25(1) . – P. 1-13.
98. Stewart L [et al.] Dietetic assessment and monitoring of children with special needs with faltering growth: A Professional Consensus Statement by The British Dietetic Association Specialist Paediatric Group. Birmingham: The British Dietic Association, 2006.
99. Tesi D., Lin AN. Nutritional management of the epidermolysis bullosa patient // Lin AN. Carter DM (eds) Epidermolysis bullosa: basic and clinical aspects. 1992, New York: Springer, 1992. P. 261-266
100. van den Akker PC. Long-term follow-up of patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa in the Netherlands: expansion of the mutation database and unusual phenotype-genotype correlations/ PC van den Akker [et al.] //J Dermatol Sci. – 2009. – 56(1). – P. 9-18.
101. Varki R. Epidermolysis bullosa. I. Molecular genetics of the junctional and hemidesmosomal variants / R Varki, S Sadowski, E Pfender, J Uitto //J Med Genet 2006. – 43(8). – P. 641-652.
102. Varki R. Epidermolysis bullosa. II. Type VII collagen mutations and phenotype-genotype correlations in the dystrophic subtypes / R Varki, S Sadowski, J Uitto, E Pfender // J Med Genet 2007. – 44(3). – P. 181—192.
103. Watkins J. Diagnosis, treatment and management of epidermolysis bullosa //Br J Nurs. – 2016. – 25(8). – P. 428-31.
104. Wells JC. Is body composition important for paediatricians? / JC Wells, MS Fewtrell //Arch Dis Child. – 2008. – 93(2). – P. 168—172.
105. WHO AnthroPlus for personal computers Manual: Software for assessing growth of the world's children and adolescents. Geneva. 2009 –

Available at: http://www.who.int/growthref/tools/en/ (accessed 11 August 2018)
106. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age //Acta Paediatr Suppl. – 2006. – 450. – P. 76-85.
107. WHO. Guideline: Updates on the management of severe acute malnutrition in infants and children. Geneva: World Health Organization, 2013. p. 111
108. Woodcock A. Early life environmental control: effect on symptoms, sensitization, and lung function at age 3 years / A Woodcock [et al.]// Am J Respir Crit Care Med. – 2004. – 170(4). – P.433-439.
109. Wrottesley SV. A comparison of body composition estimates using dual-energy X-ray absorptiometry and air-displacement plethysmography in South African neonates / SV Wrottesley [et al.] //Eur J Clin Nutr. – 2016. – 70(11). – P. 1254-1258.

ПРИЛОЖЕНИЯ.

Приложение 1. Бирмингемский индекс тяжести буллезного эпидермолиза с примером подсчета.

ФИО пациента……Дата рождения……..
Форма ВБЭ……..……Дата осмотра……..…

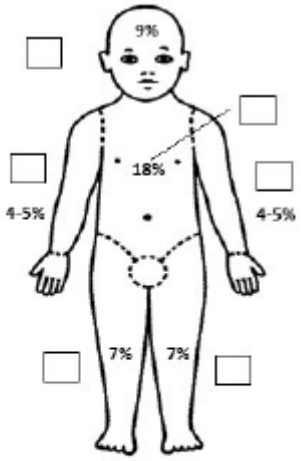
Параметры	Оценка параметров	Максимально возможный балл	Фактические баллы пациента
Ногти	Потеря ногтей ÷ 4 Дистрофия ногтей ÷ 8	5	
Очаги поражения	1/2 х % поражения кожи: пузыри, эрозии, корки, заживающие очаги, эритема, атрофические рубцы, не учитывается диспигментация и хорошо зажившие рубцы	50	
Полость рта	0 — слизистые не поражены 1 — редкие пузыри/эрозии 2 — частые пузыри 3 — персистирующие симптомы, ранние структурные аномалии 4 — умеренные структурные аномалии 5 — тяжелые структурные аномалии (см. ниже детализацию баллов для каждого участка)	5	
Глаза		5	
Гортань		5	
Пищевод		5	
Рубцы на коже кистей	0 — нет рубцевания 1 — милиумы и/или атрофические рубцы 2 — имеющиеся контрактуры или межпальцевые сращения 3 — явные контрактуры или проксимальные сращения 4 — между 3 до 5 5 – слияние всех пальцев в виде варежки	5	
Рак кожи (плоско-клеточная карци-нома)	Количество злокачественных очагов +1 для метастазов в локальные/региональные лимфоузлы +2 для отдаленных метастазов, (максимум 5 баллов)	5	
Хронические язвы наблюдаются более 6/12 мес.	0 — нет 1 — < 1 % поверхности кожи (1 % — размер ладони) 2–1–2 % 3–2–5 % 4–5–10 % 5 — > 10 %	5	
Рубцовая алопеция вследствие БЭ	0 –алопеция отсутствует 1 — поражение 1–19 % волосистой части кожи головы 2–20–39 % 3–40–59 % 4–60–79 % 5–80–100 %	5	
Недостаточность питания	0–5 (где 0 — норма и 5 — кахексия)	5	
Общее количество баллов		100	

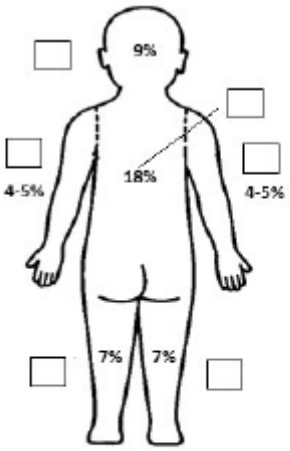
ПРИМЕР ПОДСЧЕТА БАЛЛОВ ПРИ БУЛЛЕЗНОМ ЭПИДЕРМОЛИЗЕ (БЭ)

1. **Ногти.** Внесите число, соответствующее количество пораженных или утраченных ногтей в каждую клетку и сложите сумму по горизонтали

Параметры	Правая кисть	Левая кисть	Правая стопа	Левая стопа	Итого А	Итого В	Общее количество баллов
Отсутствие ногтей	+	+	+	+	=	÷ 4 =	} =
Дистрофия ногтей	+	+	+	+	=	÷ 8 =	
Нормальные ногти							
Итого	5	5	5	5			

2. **Площадь поражения.** Заштрихуйте зоны поражения на схеме, затем определите процент для каждого участка и внесите полученные значения в соответствующие клеточки. Например, если поражена половина туловища спереди, внесите 9% в соответствующую клеточку. Площадь ладони пациента соответствует 1% от общей площади поверхности его тела.





Площадь поражения спереди (%)
Площадь поражения сзади (%)
Спереди + сзади (%)
÷ 2 — площадь поражения

Приложение 2. Анкета фактического питания.

	Блюда, продукты, мл			
	1 день	2 день	3 день	всего
ЗАВТРАК				
Каша				
Сыр				
Фрукты				
Чай (молоко, компот) масло сливочное				
ОБЕД				
Салат из свежих овощей, винегрет	-	-	-	-
Суп				
Мясное блюдо (рыба)	-	-	-	
Гарнир				
Сок, морс				
Полдник				
Творог				
Печенье (вафли, пряники)				
Фрукты				
Кефир				
УЖИН				
Овощное блюдо или каша				
Мясное (рыбное) блюдо				
Омлет				
Чай (молоко)				
Перед сном				
Кефир (молоко)				
Хлеб на весь день				

Приложение 3. А) Шкала нутритивных рисков (THINC) у детей с буллезным эпидермолизом (до 18 мес).

Показатели	Оценка	Расчет THINC
Масса тела и рост		
Вес при рождении, перцентиль	>90 перцентили = 0 4 – 90 перцентиль = 5 <4 перцентили = 10	
Прибавка массы тела / потеря массы тела за последний месяц	Около 100% ожидаемой прибавки массы = 0 Нет данных или 50% ожидаемой прибавки массы =5 Отсутствие прибавки / потеря массы =10	
Рост при рождении, перцентиль	> 90 перцентили=0 4-90 перцентиль <4 перцентили =10	
Увеличение роста за последние 2-4 месяца	Около 100% ожидаемой прибавки = 0 Нет данных или 50% ожидаемой прибавки = 5 Невозможно измерить (из-за состояния кожи)/ отсутствие прибавки = 10	
Питание и симптомы со стороны органов пищеварения		
Питание в первые 4-6мес	Исключительно грудное молоко = 0 Грудное молоко (или сцеженное грудное молоко) в первые 1-4 недели= 0 Смешанное вскармливание (грудное молоко и смесь) = 0 Только смесь = 5	
Питание на настоящий момент	Стандартная смесь на основе коровьего молока= 0 Специализированная высококалорийная смесь или смесь на основе гидролизата молочного белка= 5 Пероральное питание (как постоянное) = 5	
Специальные методы питания (до настоящего времени/ на настоящий момент)	Пероральное через с использованием специальной соски «Хаберман фидер» или зондовое = 10 Сочетание вышеуказанных методов =10	
Поражение ротовой полости / отказ от груди, бутылочки или кормления с ложки, /гастроэзофагеальный рефлюкс и/или применение препаратов	Нет = 0 Иногда = 5 Обычно /всегда = 10	
Болезненная дефекация / запор / диарея / применение слабительных или размягчителей стула	Нет = 0 Иногда = 5 Обычно /всегда = 10	
Дерматологические симптомы		
Площадь поражения кожи	нет = 0 1 – 30% = 5 >30% = 10	
Площадь инфицированных участков кожи	Нет = 0 1-30% =5 >30% = 10	
Общее число	**Максимальное значение=100**	
Рекомендации на основании комплексной оценки состояния питания **0-25** –легкая степень нарушения питания - наблюдение специалистов в течение в 3 - 6 месяца **26 - 50** - умеренная степень, все параметры, превышающие 0 требуют привлечения соответствующего специалиста каждые 1- 3 месяцев.		

51 - 75 –тяжелая степень, все параметры, превышающие 0 требуют привлечения соответствующих специалистов. Может потребоваться госпитализации для более интенсивного обследования (наблюдения). Повторное обследование через 1 мес.
76 - 100 - очень высокая степень нарушений - госпитализация. Все параметры, превышающие 0 требуют привлечения соответствующих специалистов.

*-Использование специальной сетки (см.ниже)

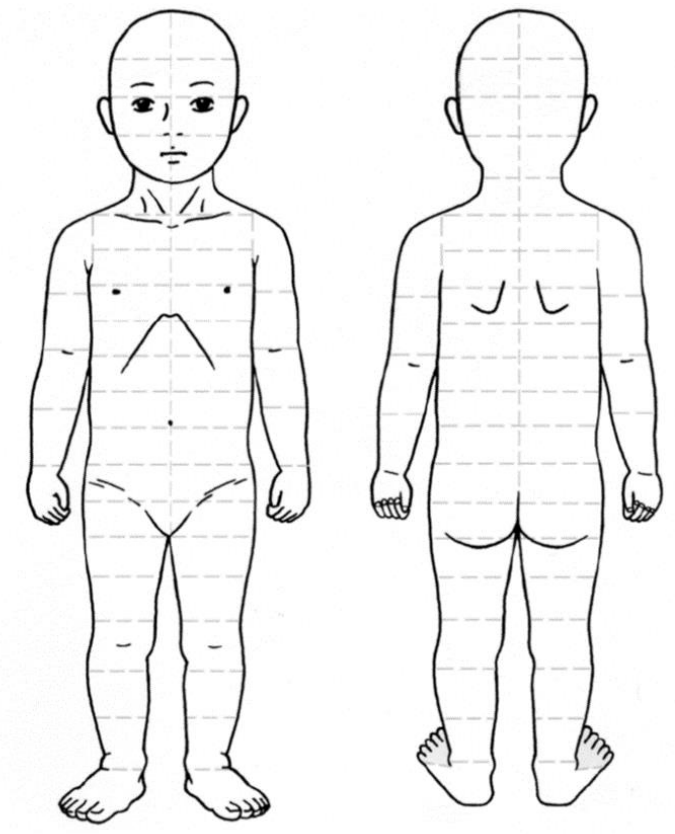
Рекомендации по приблизительному расчету площади пораженной кожи (% от площади поверхности тела (ППТ))

Имя_____Номер истории_____Дата_____
Инструкция:

- Заштриховать пораженные участки, используя дополнительный цвет для инфицированных зон.
- Каждая ячейка соответствует 1% от площади поверхности всего тела.
- Ячейку принять за 1%, если поле закрашено на четверть или более.

Определение процента поражений кожи от площади поверхности тела (ППТ)

	Общая площадь пораженной кожи (% от ППТ)	**Площадь инфицированных участков кожи (% от ППТ)**
Передняя поверхность		
Задняя поверхность		
Всего		



Б) Шкала нутритивных рисков (THINC) у детей с буллезным эпидермолизом (старше 18 мес).

Показатели	Оценка	Расчет комплексного показателя состояния питания
Вес и рост		
Масса тела в кг, перцентиль	>90 перцентили = 0 4 – 90 перцентиль = 5 < 4 перцентили = 10	
Рост, в см, перцентиль Сумма центильных коридоров, превышающих центиль массы тела	< 1 = 0 1 – 2 = 5 > 2 = 10	
Приблизительное увеличение массы тела / потеря массы тела в последние 6 мес.	75-100% от ожидаемого = 0 ~25-75% от ожидаемого = 5 >25% или нежелательная потеря массы = 10 При наличии избыточной массы - 0	
Симптомы/состояние органов пищеварения		
Сращение языка*	Нет = 0 Умеренное сращение языка = 5 Тяжелое сращение языка = 10	
Дисфагия /протертая диета/ Лечение (антирефлюксная терапия)/ или избыточная слизь/мокрота	Очень редко/никогда = 0 Иногда = 5 Часто/всегда = 10	
Болезненная дефекация / запор ректальное кровотечение / диарея использование слабительных пр. чрезмерное вздутие/метеоризм / Элиминационная диета (исключение коровьего молока, пшеницы, др)	Никогда = 0 Иногда = 5 Часто/всегда = 10	
Гастростома	Нет = 0 Да = 5	
Дерматологические симптомы/состояние кожи		
Площадь поражения кожи**	нет = 0 1 – 10% = 5 11 – 30% = 10 31 – 50% = 15 > 50% = 20	
Площадь инфицированных участков кожи**	Нет = 0 <25% = 5 26 – 50% = 10 > 50% =15	
Общее число	**Максимальное значение=100**	
Рекомендации на основании комплексной оценки состояния питания **0-25** –легкая степень нарушения питания - наблюдение специалистов в течение в 9 - 12 месяца **30 - 50** - умеренная степень, все параметры, превышающие 0 (за исключением отмеченного *)		

требуют привлечения соответствующего специалиста каждые 4 - 6 месяцев.
55 - 75 –тяжелая степень, все параметры, превышающие 0 (за исключением отмеченного *) требуют привлечения соответствующих специалистов. Может потребоваться госпитализации для более интенсивного исследования (наблюдения). Повторное обследование через 3 мес.
80 - 100 - очень высокая степень нарушений (и связанного с ними риска) - госпитализация, Все параметры, превышающие 0 (за исключением отмеченного *) требуют привлечения соответствующих специалистов.

**-Использование специальной сетки (см.ниже)

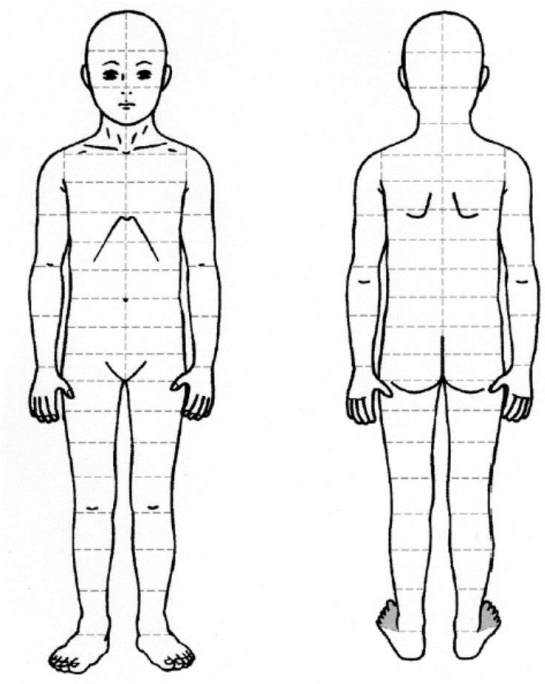
Рекомендации по приблизительному расчету площади пораженной кожи (% от площади поверхности тела (ППТ))

Имя_____Номер истории_____Дата_____
Инструкция:

- Заштриховать пораженные участки, используя дополнительный цвет для инфицированных зон.
- Каждая ячейка соответствует 1% от площади поверхности всего тела.
- Ячейку принять за 1%, если поле закрашено на четверть или более.

Определение процента поражений кожи от площади поверхности тела (ППТ)

	Общая площадь пораженной кожи (% от ППТ)	**Площадь инфицированных участков кожи (% от ППТ)**
Передняя поверхность		
Задняя поверхность		
Всего		



Приложение 4. Анкета для мониторинга нутритивных рисков у детей с ВБЭ

Предлагаемая форма для заполнения факторов, отражающих особенности питания ребенка с БЭ

Имя: _____ ДР _____ N ИБ _____ Дата _____

Вес ____ кг Центиль **Рост ____ кг Центиль ____**

КОНСИСТЕНЦИЯ ПИЩИ

Нормальная | Мягкая | Пюре | Жидкая

ПРИЧИНЫ

Оральные пузыри | Микростомия | Приращение языка | Кариес

Дисфагия | ГЭ? рефлюкс | Регургитация | Стриктура пищевода

Гиперпродукция слизи

ЧАСТОТА ДЕФЕКАЦИИ И ДРУГИЕ СИМПТОМЫ, С НЕЙ СВЯЗАННЫЕ

раз в день | раз в неделю | боль | кровь в стуле

Консистенция _____

СЛАБИТЕЛЬНЫЕ, ПРЕ--И ПРОБИОТИКИ

Стимулирующие слабительные | Размягчители стула

Волокна (целлюлоза, клетчатка)_____ | Пребиотики _____

Пробиотики _____ | Другие _____

ПРИМЕРНОЕ СУТОЧНОЕ МЕНЮ

Завтрак

2-й завтрак

Обед

Полдник

Ужин

Кормление перед сном

Среднее время кормления_____ мин | _____ % съеденной еды от предложенной порции

Гастростома/назогастральный зонд

Питательная/энергетическая ценность пищевых добавок/ питания через зонд

Название препарата(ов) _____ Доза _____ Частота употребления _____ в день

Другие добавки: название препарата(ов), доза частота

Железо _____ Цинк _____ Фосфор _____ Сальций +/- вит D _____

Карнитин _____ Селен _____ Др. витамины _____ Другое _____

Примерный суточный калораж

Белки _____ г (_____ г/кг) Норма для здорового ребенка _____ г (____ г/кг)
Калораж _____ кКал (_____ кКал/кг) Норма для здорового ребенка _____ кКал (_____ кКал/кг)

Примечания _____

Приложение 5. Химический состав смеси Нутринидринк с пищевыми волокнами.

Компонент	Ед. изм.	Нутринидринк с пищевыми волокнами
Энергетическая ценность	ккал	153
Белок	г	3,3
жиры	г	6,8
насыщенные	г	0,7
мононенасыщенные	г	4,1
полиненасыщенные	г	2
ω6: ω 3		5,2:1
Углеводы	г	18,8
Сахара	г	7,4
Полисахариды	г	11,2
Пищевые волокна	г	1,5
Осмолярность	М Осм/л	440
Минеральные вещества		
Натрий (Na)	мг	67
Калий (K)	мг	140
Хлориды (Cl)	мг	100
Кальций (Ca)	мг	84
Фосфор (P)	мг	75
Магний (Mg)	мОсм/л	17
Железо (Fe)	мг	1,5
Цинк (Zn)	мг	1,5
Медь (Cu)	мкг	135
Марганец (Mn)	мг	0,23
Фтор (F)	мг	0,11
Молибден (Mo)	мкг	6
Селен (Se)	мкг	4,5
Хром (Cr)	мкг	5,3
Йод (I)	мкг	15
Витамины		
Каротиноиды	мг	0,15
Витамин А	мкг-RE	61
Витамин D_2	мкг	1,5
Витамин Е	мг-а ТЕ	1,9
Витамин К	мкг	6
Тиамин (B_1)	мг	0,23
Рибофлавин (B_2)	мг	0,24
Ниацин (B_2)	мг-NE	1,65
Пантотеновая кислота	мг	0,5
Пиридоксин (B_6)	мг	0,18
Фолиевая кислота	мг	23
Цианкобаламин (B_{12})	мкг	0,26
Биотин	мкг	6
Витамин С	мг	15
L-карнитин	мг	3
Холин	мг	30
Таурин	мг	11