Федеральное государственное автономное учреждение
"Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей"
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ГАЛИМОВА АЛЬБИНА АЛЬБЕРТОВНА

ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ БУЛЛЕЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ

3.1.21. Педиатрия
3.1.23. Дерматовенерология

диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук, доцент
Макарова Светлана Геннадиевна

доктор медицинских наук, профессор
Мурашкин Николай Николаевич

Москва
2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 4

ВВЕДЕНИЕ 6

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВРОЖДЕННОМ БУЛЛЕЗНОМ ЭПИДЕРМОЛИЗЕ, В ТОМ ЧИСЛЕ С ПОЗИЦИЙ БАРЬЕРНОЙ ТЕОРИИ, Т2 ИММУННОГО ОТВЕТА И МЕХАНИЗМОВ ФОРМИРОВАНИЯ ПИЩЕВОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 16

1.1 Эпидемиология и классификация врожденного буллезного эпидермолиза . 16

1.2 Основные клинико-генетические характеристики классических форм врожденного буллезного эпидермолиза 18

1.3 Особенности состояния кожного барьера у больных врожденным буллезным эпидермолизом и процесс заживления ран 23

1.4. Кожный зуд как один из важных клинических симптомов при врожденном буллезном эпидермолизе 25

1.5 Кишечный барьер при врожденном буллезном эпидермолизе 28

1.6 Недостаточность питания, обусловленная внекожными осложнениями врожденного буллезного эпидермолиза 30

1.7. Механизмы нарушения толерантности к пищевым белкам 32

1.8 Механизм транскутанной сенсибилизации 33

1.9 Пищевая аллергия у детей – современные подходы к диагностике и ведению 34

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 40

2.1. Объем исследования 40

2.2 Дизайн исследования 41

2.3 Методы исследования 43

2.4. Статистическая обработка результатов 50

ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И НУТРИТИВНОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ С ВРОЖДЕННЫМ БУЛЛЕЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ 52

3.1 Общая клинико-статистическая характеристика групп 52

3.2 Оценка показателей тяжести заболевания 58

3.3 Оценка интенсивности зуда с использованием визуальной аналоговой шкалы 59

3.4 Оценка антропометрических показателей пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом 59

3.5 Особенности IgE-ответа у детей с врожденным буллезным эпидермолизом .. 63

3.6 Оценка фактического питания 66

ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОФИЛЯ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ ДЕТЕЙ С ПРОСТЫМ И ДИСТРОФИЧЕСКИМ БУЛЛЕЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ 68

4.1 Особенности профиля пищевой сенсибилизации у детей с простым буллезным эпидермолизом 69

4.2 Особенности профиля пищевой сенсибилизации у детей с дистрофическим буллезным эпидермолизом..... 71

4.3 Сравнительный анализ пищевой сенсибилизации у детей с дистрофическим и простым буллезным эпидермолизом..... 74

ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ БУЛЛЕЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ 78

5.1 Частота выявления пищевой аллергии у детей с врожденным буллезным эпидермолизом 78

5.2 Клинические проявления пищевой аллергии у детей с врожденным буллезным эпидермолизом 80

5.3 Основные пищевые аллергены у детей с врожденным буллезным эпидермолизом 82

ГЛАВА 6. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМ БУЛЛЕЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ И КОМОРБИДНОЙ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ..... 90

6.1 Тактика ведения детей с врожденным буллезным эпидермолизом и пищевой аллергией..... 90

6.2 Тактика ведения детей с врожденным буллезным эпидермолизом и аллергией к белкам коровьего молока..... 91

6.3 Оценка эффективности элиминационной диеты у детей с пищевой аллергией и врожденным буллезным эпидермолизом 92

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 102

ВЫВОДЫ 106

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 110

ПРИЛОЖЕНИЯ 122

Список сокращений

АБКМ – аллергия на белки коровьего молока

АПК – антиген-презентирующие клетки

БКМ – белки коровьего молока

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ВБЭ – врожденный буллезный эпидермолиз

ВГС – высокогидролизованная смесь

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ДБЭ – дистрофический буллезный эпидермолиз

ДК – дендритных клеток

ДДБЭ – доминантный дистрофический буллезный эпидермолиз

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИМТ – индекс массы тела

КБЭ – буллезный эпидермолиз Киндлер

ПА – пищевая аллергия

ПБЭ – простой буллезный эпидермолиз

ПгрБЭ – пограничный буллезный эпидермолиз

ПА – пищевая аллергия

РДБЭ – рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз

ЧГС – частично гидролизованная смесь

BAZ – Z-score индекс массы тела/возраст

COL17A1 – коллаген 17 типа

COL7A – коллаген 7 типа

EBDASI – The Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index –индекс активности и рубцевания буллезного эпидермолиза

EAACI - Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии

FERMT1 – гомолог семейства фермитинов 1

HAZ – Z-score длина тела (рост)/возраст

KRT14 – кератин 14 типа

KRT5 – кератин 5 типа

LAMB3 – ламинин

PLEC – плектин

sIgE – аллерген-специфический иммуноглобулин Е

Th – Т-хелперы

THINC – Tool to Help Identify Nutritional Compromise Nutritional Compromise – шкала оценки нутритивных рисков

tIgE – total IgE – общий иммуноглобулин

T_{reg} – Т-регуляторные клетки

TSLP - тимусный стромальный лимфопоэтин

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 исследования

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) представляет собой прототип группы генодерматозов с хрупкостью кожи [54]. ВБЭ относится к тяжелым орфанным заболеваниям, характеризующимся поражением не только кожи, но слизистых оболочек, образованием пузырей и эрозий в ответ на минимальное механическое воздействие [55, 74].

Эпидемиологические данные в мире вариабельны, распространенность ВБЭ по разным источникам составляет от 9,6 до 11,07 на 1 000 000 человек [45, 54]. По данным международной ассоциации DEBRA International, в мире рождается один больной на 50-100 тысяч человек. Распространенность ВБЭ в Российской Федерации по данным регистра благотворительного фонда «Дети-бабочки. БЭЛА» и по отдельным статистическим исследованиям, составляет 3,64-3,77 на 1 000 000 человек [6,7].

В основе этиологии заболевания лежат вариации в генах, кодирующих несколько белков, которые входят в структурный каркас дермы и дермо-эпидермального соединения, обеспечивающий стабильность и адгезию кератиноцитов [12, 74, 99]. Локализация дефектного белка влияет на уровень формирования пузыря, и соответственно, на клиническую форму заболевания [54]. Учитывая такую неоднородность, по данным последнего пересмотра классификации ВБЭ (2020 г.) определены четыре основные клинические формы заболевания. К ним относятся: простой буллезный эпидермолиз (ПБЭ; при котором пузыри затрагивают внутриэпидермальный слой), пограничный буллезный эпидермолиз (ПгрБЭ; с поражением на уровне lamina lucida базальной мембраны), дистрофический буллезный эпидермолиз (ДБЭ; при котором образование пузырей происходит ниже базальной мембраны) и Буллезный эпидермолиз Киндлер (КБЭ; когда поражения могут располагаться на различных уровнях в пределах эпидермиса) [12,54]. Считается, что ПБЭ и КБЭ имеют более благоприятные клинические проявления и исходы. Такие формы, как КБЭ и

ПгрБЭ встречаются довольно редко. В клинической практике в основном наблюдаются пациенты с дистрофической и простой формой ВБЭ [12].

Как правило, для ВБЭ характерна ранняя манифестация (в неонатальном периоде или первые месяцы жизни), с последующим непрерывным течением и с частыми обострениями. Симптомы и осложнения, с которыми сталкиваются пациенты с ВБЭ, могут сильно варьировать, поскольку формы ВБЭ фенотипически гетерогенны [54]. Клинические проявления ВБЭ могут быть разнообразными: от локализованных волдырей на кистях и стопах до генерализованных волдырей на коже и слизистых оболочках, и поражений внутренних органов. Тяжелое течение заболевания характеризуется высоким риском инвалидизации больных и сокращением продолжительности жизни [44]. Течение ВБЭ также может осложняться наличием различной коморбидной патологией.

Ведение пациентов с ВБЭ требует междисциплинарного подхода и направлено на сохранение чувствительности тканей, уход за ранами, активную нутритивную поддержку и ранние консервативные или хирургические вмешательства с целью коррекции внекожных осложнений, когда это возможно [12,45,46].

Обширное поражение кожного покрова, а также слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у большинства больных с ВБЭ приводит к значительному снижению барьерных функций, создавая условия для чрезмерного поступления антигенов во внутреннюю среду организма, в том числе аллергенов [12]. Это создает высокий риск развития транскутанной сенсибилизации и аллергии в дальнейшем. Попадание аллергенов на пораженные участки кожи и их локальное взаимодействие с антиген-презентирующими клетками (АПК), такими как дендритные клетки, запускает каскад иммунных реакций. Это приводит к активации Т-лимфоцитов, что способствует к развитию Т2-иммунного ответа и продукции специфических IgE антител (sIgE). Хроническое воспаление, сопровождающее ВБЭ, при постоянном контакте кожи с аллергеном способствует усилению сенсибилизации. Нарушения эпидермального барьера у больных с ВБЭ

носят хронический характер вследствие постоянного механического воздействия, что приводит к персистированию воспаления, в том числе воспаления 2 типа.

Степень разработанности темы

Несмотря на выраженное повреждение барьеров у детей с ВБЭ, тема пищевой сенсибилизации и пищевой аллергии (ПА) у данных пациентов практически не изучена. Известно, что специфические генодерматозы, в том числе ВБЭ, представляют собой заболевания с превалированием Т-хелперов 2 типа и активацией воспалительного иммунного ответа 2-го типа [38]. Также есть данные о наличии эозинофилов в биоптатах кожи у больных ВБЭ, что также может являться маркером Т2-ответа [33]. Существуют публикации, которые свидетельствуют об участии тканевых эозинофилов в развитии хронического воспаления [73,114]. Также в отдельных работах описываются повышенные уровни общего IgE (tIgE) у пациентов с ВБЭ [28]. Описан случай повышенного уровня IgE в сыворотке и выраженной тканевой эозинофилии у ребенка с ДБЭ без клинических признаков атопического дерматита [73]. Это объясняет появление первых работ об успешном использовании генноинженерной биологической терапии омализумабом у взрослых пациентов с ВБЭ и высоким уровнем IgE [28,105] и дупилумабом у больных ДБЭ [27, 33].

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

Цель исследования

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

Задачи исследования

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

Научная новизна

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

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

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

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

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

Теоретическая и практическая значимость

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

Полученные в ходе исследования результаты позволили разработать персонифицированные алгоритмы, направленные на выявление пищевой аллергии у детей с ВБЭ, а также позволили оптимизировать существующие подходы ведения пациентов с пищевой аллергией с учетом особенностей пациентов с ВБЭ. Персонализированные рекомендации по составлению элиминационной диеты для детей с врожденным буллезным эпидермолизом и пищевой аллергией, оптимизируют ведение пациентов, способствуют снижению

активности заболевания и повышению качества жизни. Данные рекомендации могут быть включены в комплексные программы лечения детей с ВБЭ, что обеспечит более эффективное управление заболеванием и улучшение исходов.

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

Методология и методы исследования

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

Всего в исследование было включено 173 ребенка, из них 119 детей с дистрофической формой и 54 ребенка с простой формой врожденного буллезного эпидермолиза. Клиническое обследование включало подробный сбор анамнеза, включая данные о наличии аллергических заболеваний, особенностях питания и клинических проявлений заболевания с оценкой тяжести ВБЭ с помощью индекса EBDASI, согласно существующим рекомендациям.

В исследовательской работе проведен анализ пищевой сенсибилизации и пищевой аллергии с применением актуальных доказательных современных методов аллергодиагностики у детей.

Эффективность элиминационной диеты устанавливалась с помощью оценки улучшения показателей активности заболевания по шкале EBDASI и шкале THINC. Анализ собранных данных проводился с использованием современных методов, включающих описательную статистику, оценку статистической значимости ($p < 0.05$) и корреляционный метод.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты работы внедрены в клиническую практику отделения дерматологии и аллергологии НИИ детской дерматологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» министерства здравоохранения Краснодарского края. Результаты работы также внедрены в педагогический процесс кафедры дерматовенерологии и косметологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации и в педагогический процесс кафедры педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Степень личного участия в работе

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

Основные положения, выносимые на защиту

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

2. Для детей с врожденным буллезным эпидермолизом характерна высокая частота клинически значимой пищевой аллергии (15%), которая у детей с дистрофической формой заболевания проявляется позже, чем у детей с простой формой. Для детей с дистрофическим формой более характерна IgE-опосредованная пищевая аллергия. Основными проявлениями пищевой аллергии у детей обеих групп являются кожные симптомы.

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

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

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

Степень достоверности результатов

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

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

Апробация результатов

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

Публикации по теме диссертации

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

Структура и объем диссертации

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

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВРОЖДЕННОМ БУЛЛЕЗНОМ ЭПИДЕРМОЛИЗЕ, В ТОМ ЧИСЛЕ С ПОЗИЦИЙ БАРЬЕРНОЙ ТЕОРИИ, Т2 ИММУННОГО ОТВЕТА И МЕХАНИЗМОВ ФОРМИРОВАНИЯ ПИЩЕВОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиология и классификация врожденного буллезного эпидермолиза

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) представляет собой группу орфанных наследственных заболеваний с фенотипическим разнообразием, характеризующихся нарушениями межклеточных связей в эпидермисе, что приводит к образованию пузырей, эрозий, рубцов на коже и слизистых оболочках в ответ на минимальное механическое воздействие [55].

Эпидемиологические данные о заболеваемости и распространенности ВБЭ в мире вариабельны и стали систематизироваться лишь после создания регистров пациентов в разных странах. В одном из крупных исследовании в США, в которое вошли данные 3271 пациента, заболеваемость и распространенность ВБЭ в стране (за период с 1986 по 2002 г.) составили 19,57 и 11,07 на 1 млн человек [47]. В Италии, по состоянию на 2002 г., было зарегистрировано более 700 пациентов, при этом общая распространенность на 1 млн новорожденных составила 10,1, а частота — 20,1 [104]. В Великобритании по данным регистра около 5000 человек страдают различными формами ВБЭ [79]. По данным DEBRA Brasil (ассоциация поддержки пациентов с ВБЭ в Бразилии) в Бразилии насчитывается более 900 пациентов (неопубликованные данные), однако точных эпидемиологических исследований не проводилось [74].

Точные данные по распространенности ВБЭ в России отсутствует. По данным регистра благотворительного фонда «БЭЛА. Дети-бабочки» распространенность ВБЭ в Российской Федерации составляет 3,77 на 1 млн населения [6]. Среди детского населения показатель распространенности ВБЭ составляет 15,48 случая на 1 млн (на 1 января 2024 г.) [11]. Согласно отдельным статистическим данным, средняя распространенность ВБЭ в субъектах Российской Федерации составляет

3,64 случая на 1 млн населения, при этом наибольший показатель зарегистрирован в Республике Дагестан — 19,73 случая на 1 млн населения [7,12].

Высокий показатель распространенности (более 10 на 1 млн населения) зафиксирован и в некоторых других регионах России — Томской и Костромской областях, в Чеченской Республике и Мордовии [12].

ВБЭ включает широкий спектр фенотипов заболевания, начиная от легкой «ломкости» кожи, вызванной малозначительным молекулярными изменениями, до тяжелого кожного и внекожного поражения, вызванного отсутствием ключевых белков адгезии. Согласно актуальной классификации (от 2020 г.), выделяют четыре основные формы заболевания — простую, дистрофическую, пограничную и буллезный эпидермолиз Киндлер [54]. Также каждая форма может включать несколько подтипов, которых насчитывается более 30 [54]. Каждая форма различается не только фенотипической картиной, но и имеет свой генетический профиль (молекулярный дефект), тип наследования, клинические проявления, течение и тяжесть [54].

Генетические дефекты структурных белков кожи приводят к нестабильности микроархитектурных связей между дермой и эпидермисом, приводя к нарушению кожного барьера. Известно более чем 29 патогенных нуклеотидных вариантов, связанных с развитием ВБЭ. Гены, ассоциированные с ВБЭ, кодируют внутриклеточные, трансмембранные или внеклеточные белки, в основном структурные компоненты цитоскелета (кератин 5 и 14), клеточный матрикс (интегрин α6β4, коллаген 17 типа, ламинин 332, коллаген 7 типа, субъединица интегрина α3, киндлин-1) или межклеточные соединения (десмоплакин, плакофилин, плакоглобин) [54].

Классификация ВБЭ сложна и основана на морфологическом анализе образца кожи иммуногистологическими методами и на результатах медико-генетического исследования. Поскольку патогенные нуклеотидные варианты в одном и том же гене могут наследоваться по аутосомно-доминантному или рецессивному типу, это обусловливает формирование различных клинических фенотипов [54].

В зависимости от уровня расположения молекулярного и структурного дефекта в коже клинические проявления могут включать шелушение, пузыри, эрозии, изъязвления, раны или рубцы [54]. Таким образом, фенотип различных форм ВБЭ коррелирует с дефектным геном. Так, при ПБЭ поражение происходит на уровне базального слоя эпидермиса, при ДБЭ — на уровне плотной пластинки базальной мембраны, ПгрБЭ характеризуется формированием пузырей на уровне светлой пластинки базальной мембраны, а при КБЭ образование пузырей происходит на разных уровнях в эпидермисе [54]. Таким образом, поражения кожи могут быть более поверхностными и приводить к эрозиям, как в случае с ПБЭ, или же они могут быть более глубокими и приводить к изъязвлениям, как в случаях с ПгрБЭ, ДБЭ и КБЭ [54].

1.2 Основные клинико-генетические характеристики классических форм врожденного буллезного эпидермолиза

Пузыри могут возникать как локально на ограниченном участке, так и в виде генерализованного поражения, затрагивая различные области тела. Повреждения кожи носят хронический характер вследствие постоянного механического воздействия. Слизистые оболочки полости рта, пищевода, трахеи, мочеполовой системы и глаз также подвержены формированию эрозий, язв и рубцов. Активный процесс заживления может приводить к формированию контрактур, микростомы и стриктуры пищевода [54] (рис. 1).

Простой буллезный эпидермолиз (ПБЭ) является наиболее распространенной формой ВБЭ. В большинстве случаев он наследуется по аутосомно-доминантному типу, но в литературе сообщалось и о редких аутосомно-рецессивных подтипах [12,54].

Для ПБЭ характерно формирование пузырей преимущественно на коже (на эпидермальном уровне), в редком случае на слизистых оболочках. ПБЭ включает наибольшее количество отдельных клинических подгрупп. В последней классификации, предложенной Has и соавт., представлено в общей сложности 14 подтипов, связанных с семью различными генами: KRT5, KRT14, PLEC ,

KLHL24, EXPH5, DST, CD151 [54]. Большинство из семи генов, связанных с ПБЭ**,** кодируют белки, выполняющие структурные функции по организации слоев кожи. Хотя клиническая экспрессивность варьирует в зависимости от разных подтипов ПБЭ, почти все они включают изменения в генах KRT5 или KRT14, кодирующих кератин 5 и 14.

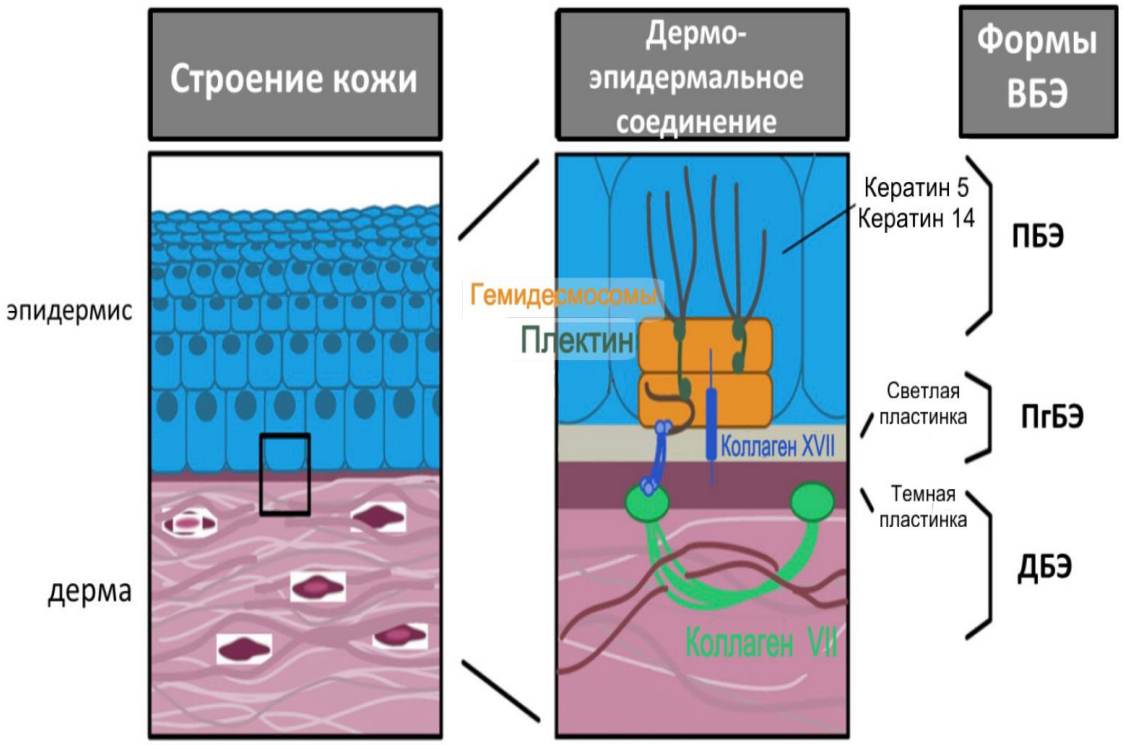


Рисунок 1. Уровни поражения кожи при классических формах врожденного буллезного эпидермолиза (адаптировано из Meyer-Mueller et al., 2022;10(1):11[81])

Кератины - это белки цитоскелета, которые обеспечивают механическую стабильность клеток и эпителиальных тканей [17, 35]. **Кератины 14 и 5** представляют собой белки промежуточных филаментов I и II типов и экспрессируются в базальных кератиноцитах эпидермиса. Группируясь, они образуют цитоскелет из промежуточных кератиновых нитей. В свою очередь, кератиновые нити встраиваются между десмосомами и гемидесмосомами, образуя сеть, которая обеспечивает не только межклеточную связь кератиноцитов, но и между ними и нижележащим слоем дермоэпидермального соединения [35]. Патогенные варианты генов KRT14 и KRT5 нарушают сборку сети промежуточных филаментов в цитоплазме кератиноцитов, что приводит к

развитию ПБЭ [17]. Аминокислотные замены (миссенс-варианты) являются основными типами изменений в этих генах, а тип наследования, за некоторыми исключениями, является аутосомно-доминантным. Клиническая тяжесть ПБЭ в большинстве случаев коррелирует с характером генетических изменений [17].

Плектин, кодируемый геном PLEC, является связывающим белком, который играет важную роль в стабилизации и организации сетей кератиновых нитей в клетках [118]. Ген DST, который кодирует эпидермальный **дистонин**, также известный как буллезный пемфигоидный антиген (BP230), играет роль в регуляции адгезии кератиноцитов и в контроле экспрессии подтипов интегрина [77]. Белок **экзофилин**-5, кодируемый EXPH5, не является неотъемлемым компонентом промежуточных филаментов, десмосом или гемидесмосом. Его роль до конца не известна, но предполагается, что он способствует регуляции мобильности клеточных мембран, включая контроль образования и движения везикул по актиновым и тубулиновым сетям [77]. Белок, кодируемый KLHL24, не является структурным белком. Все патогенные варианты, выявленные у пациентов, включают стартовый кодон трансляции [21]. Предположительно, повреждение этого белка будет приводить к изменениям в уровнях промежуточных филаментов, особенно кератина 14 [101].

К наиболее распространенным подтипам ПБЭ относятся:

- локализованный ПБЭ, ранее известный как тип Вебера-Кокейна, характеризуется поражением ладоней и подошв ног. Поражения также могут появляться и в других местах хронической травматизации, и имеют тенденцию к ухудшению в теплые месяцы. Пузыри обычно появляются в раннем детстве, особенно когда ребенок начинает ползать и ходить [35, 44, 18];
- генерализованный среднетяжелый ПБЭ, ранее известный как тип Кебнера, часто манифестирует при рождении в виде генерализованных распространенных негерпетиформенных пузырей. Клиническая картина, как правило, не имеет внекожного поражения [18,35,44].
- генерализованный тяжелый ПБЭ, ранее известный как тип Даулинга-Меары, имеет уникальный клинический фенотип с генерализованными

сгруппированными пузырями. При этом подтипе часто наблюдается поражение слизистой оболочки полости рта, возникновение прогрессирующего ладонно-подошвенного кератоза и дистрофии ногтей. Поражения обычно заживают без образования рубцов, но могут возникать милии, а также гипо- и гиперпигментация кожи [18, 35, 44].

Дистрофический буллезный эпидермолиз (ДБЭ) характеризуется генерализованным образованием пузырей в результате расщепления слоев кожи непосредственно на уровне плотной пластинки базальной мембраны. Данная форма вызывается патогенными нуклеотидными заменами в гене COL7A1, кодирующем коллаген 7 типа, являющегося основным компонентом якорных фибрилл. Изменения в этом гене приводят к морфологическим нарушениям или уменьшению/отсутствию закрепляющих фибрилл, что приводит к различным фенотипам ДБЭ [31]. Уровень экспрессии гена COL7A1 у пациентов с ДБЭ обратно коррелирует с тяжестью клинической картины [36].

ДБЭ может наследоваться по аутосомно-доминантному или аутосомно-рецессивному типу. Для рецессивного ДБЭ (РДБЭ) характерно более тяжелое течение, чем для доминантного ДБЭ (ДДБЭ), однако между данными подтипами существует значительное фенотипическое сходство. ДДБЭ является вторым наиболее распространенным типом ВБЭ [54]. Отличительной чертой ДБЭ является образование рубцов после заживления пузырей как на коже, так и на слизистых оболочках. Милии также являются специфической находкой в местах заживших пузырей. В некоторых случаях возможно развитие плоскоклеточного рака кожи [122].

К основным подтипам ДБЭ относятся [12, 54]:

- локализованный ДБЭ;
- генерализованный среднетяжелый ДДБЭ;
- генерализованный среднетяжелый РДБЭ;
- генерализованный тяжелый РДБЭ.

Для пограничного буллезного эпидермолиза (ПгрБЭ) образование пузырей характерно на уровне светлой пластинки базальной мембраны

преимущественно с поражением кожи, реже слизистых оболочек. ПгрБЭ наследуется по аутосомно-рецессивному типу [54] и развивается вследствие патогенных нуклеотидных вариантов в 8 разных генах, ответственных за синтез субъединиц белка ламинина 332 (LAMA3, LAMB3, LAMC2), интегрина альфа-6 и -бета-4 (ITGA6, ITGB4) и коллагена 17 типа (COL17A1) [54].

Ламинин 332 представляет собой гетеротримерный белок, состоящий из цепей α3, β3 и γ2, кодируемых генами LAMA3, LAMB3 и LAMC2 соответственно. Это один из важнейших белков дермоэпидермального соединения, который считается молекулярным мостиком между базальными кератиноцитами эпидермиса и подлежащей дермой [65]. Патогенные варианты генов LAMA3, LAMB3 или LAMC2 приводят к отсутствию или уменьшению ламинина 332, что приводит к потере им функции мостика между полудесмосомами и закрепляющими фибриллами. Следовательно, эпидермис и дерма разделяются на уровне блестящей пластинки, что приводит к типичным фенотипам ПгрБЭ [76].

Коллаген типа XVII, кодируемый геном COL17A1, представляет собой трансмембранный белок, у которого N-конец является цитоплазматическим, а C-конец пересекает светлую пластинку по направлению к внешней стороне клетки [90]. Уровни экспрессии коллагена XVII типа коррелируют с фенотипом заболевания [66].

Фенотипы, возникающие в результате патогенных вариантов генов ITGA6 и ITGB4, которые кодируют интегрин α6β4, также весьма гетерогенны [80]. Интегрин A6β4 обеспечивает механическое сопротивление кожи и слизистых оболочек [107].

ПгрБЭ подразделяется на два подтипа, в зависимости от степени тяжести клинических проявлений [54]:

- генерализованный тяжелый ПгрБЭ, при котором отмечается ранняя летальность (в 6-24 месяцев жизни);
- генерализованный среднетяжелый ПгрБЭ.

Буллезный эпидермолиз Киндлер (КБЭ), ранее известный как синдром Киндлер, является редкой формой ВБЭ, имеет аутосомно-рецессивный тип

наследования, вызывается мутациями в гене FERMT1 (также известная как KIND1), ответственном за синтез семейства фермитинов 1 (киндлин-1) [54]. Данный белок участвует в поддержании связей между эпидермисом и дермой, обеспечивая структурную целостность кожи. КБЭ не имеет подтипов [54].

1.3 Особенности состояния кожного барьера у больных врожденным буллезным эпидермолизом и процесс заживления ран

Кожа — это сложный многослойный орган, выполняющий множество жизненно важных функций, среди которых ключевую роль играет защитная [15,64]. Барьерная функция кожи обеспечивается посредством многочисленных кооперативных взаимодействий различных структур эпидермиса, дермы, клеток местного иммунологического надзора. Важный вклад в поддержание кожного барьера вносят экзокринные функции сальных и потовых желез, а также микробиота кожной поверхности [64].

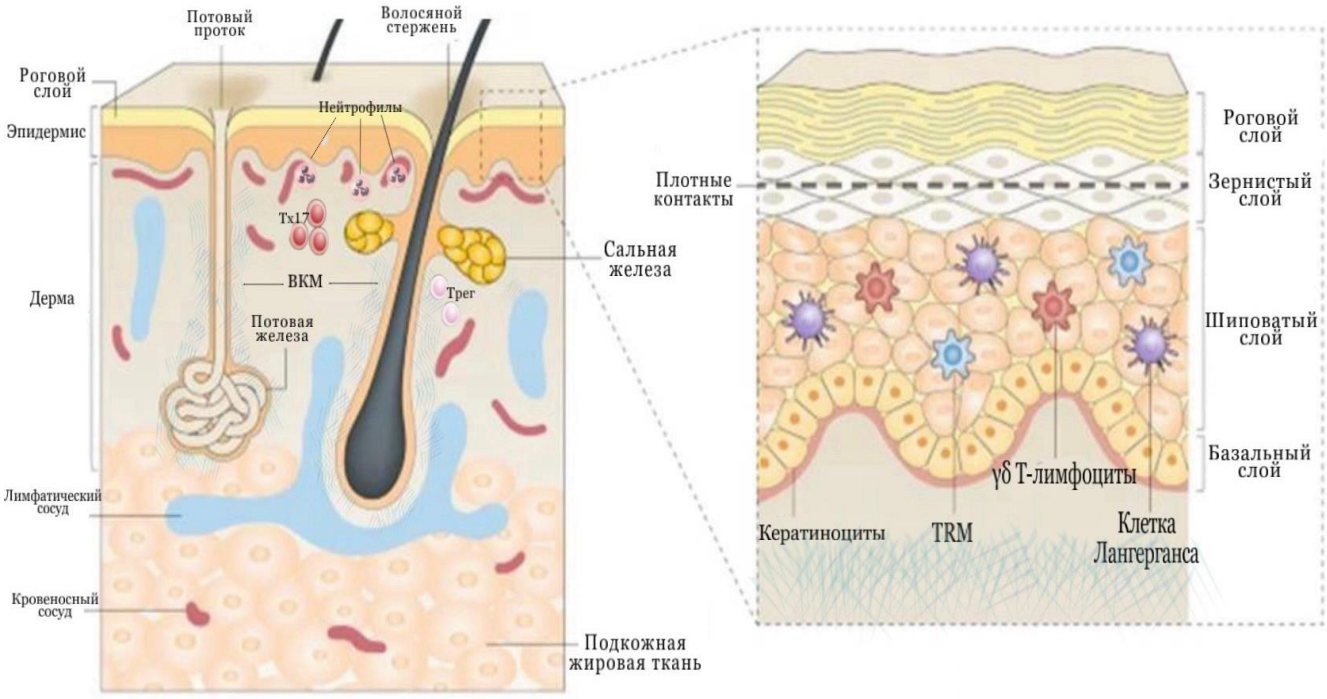


Рисунок 2. Иммунологическая анатомия кожи (адаптировано из Kabashima, K., Honda, T., Ginhoux, F. et al The immunological anatomy of the skin. Nat Rev Immunol 19, 19–30 (2019) [15])

Самый поверхностный слой кожи, эпидермис, лишен сосудов и в основном состоит из нескольких слоев кератиноцитов, которые постоянно регенерируют

[15]. Эпидермис укреплен подлежащей сосудистой дермой, которая в основном состоит из фибробластов, встроенных в стромальный каркас из структурных белков внеклеточного матрикса, включая волокна эластина, коллагена и гликозаминогликаны (рис. 2).

Адгезия между дермой и эпидермисом достигается за счет скопления структурных макромолекул, расположенных в базальной мембране на границе между этими слоями [15].

В случае ВБЭ аберрантные белки базальной мембраны часто приводят к отслоению кожи между дермальным и эпидермальным компартментами, что приводит к образованию пузырей (рис. 3).

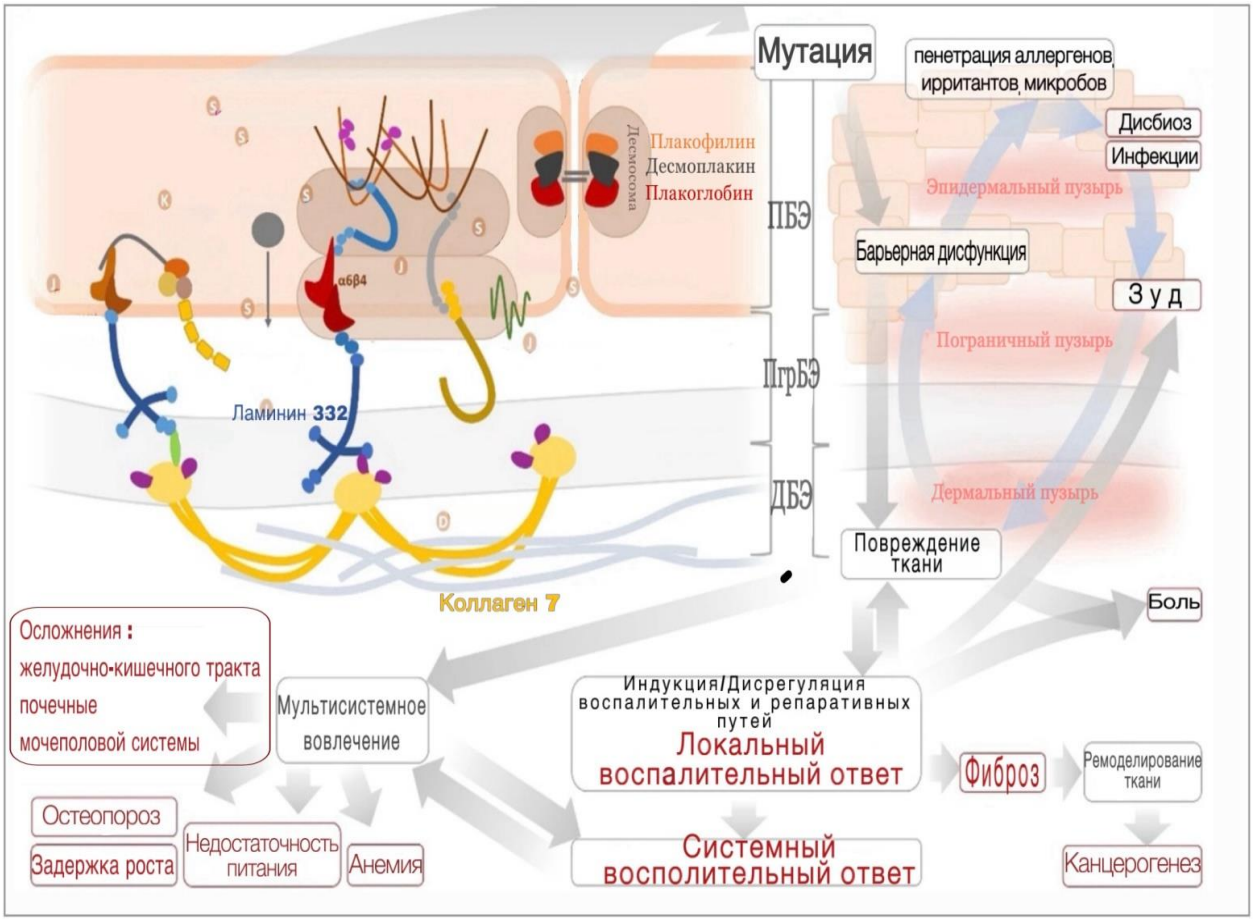


Рисунок 3. Мультисистемное начало врожденного буллезного эпидермолиза (адаптировано из Welponer, T., Prodinger, C., Pinon-Hofbauer, J. . Clinical Perspectives of Gene-Targeted Therapies for Epidermolysis Bullosa. Dermatol Ther (Heidelb) 11, 1175–1197 (2021) [115]).

После образования пузырей активируется сложный, но высокоорганизованный процесс заживления раны, включающий четко определенную последовательность событий (воспаление, пролиферацию клеток, ремоделирование тканей) [102].

В фазу воспаления, сразу после повреждения, активируется фибрин и образует сгусток, который служит временной раневой матрицей для герметизации раны и предотвращения кровотечения. Далее происходит инфильтрация раны иммунными клетками (нейтрофилы, моноциты, лимфоциты), которые препятствуют развитию инфекции, с последующим фагоцитозом некротических тканей [85].

Фаза пролиферации характеризуется миграцией фибробластов, кератиноцитов в матрикс раны, для стимуляции ангиогенеза и секретирования компонентов внеклеточного матрикса для формирования грануляционной ткани. Эпителизация начинается по краям раны, поскольку эпидермальные стволовые клетки пролиферируют, чтобы покрыть рану [85]. Наконец, матрикс раны ремоделируется в результате секреции структурных компонентов внеклеточного матрикса и металлопротеиназ матрикса кератиноцитами и фибробластами [102].

При ВБЭ в ранах наблюдается дисбаланс всех фаз этого процесса, что способствует усилению воспалительной реакции, приводит к длительной утрате барьерных свойств кожи и в долгосрочной перспективе – к формированию хронических раневых поверхностей и рубцовой ткани [32,84, 87].

1.4. Кожный зуд как один из важных клинических симптомов при врожденном буллезном эпидермолизе

Зуд является одним из наиболее изнурительных симптомов у пациентов с ВБЭ и существенно влияет на тяжесть состояния [89]. В зависимости от уровня генетического дефекта интенсивность зуда может варьировать. Дети описывают его как невыносимый, постоянный, что доставляет не только физические неудобства, но и вызывает серьезную психологическую нагрузку [12,89,112]. Частота встречаемости зуда среди детей с ВБЭ в среднем составляет около 85%

[12], что практически аналогично данным о частоте зуда при атопическом дерматите, для которого зуд является одним из основных признаков [39,103]. Как правило, в большинстве случаев локализация зуда совпадает с очагами поражения кожи, особенно с местами эрозий и корок [12].

Ряд исследований демонстрирует, что частота и интенсивность зуда различаются при разных формах ВБЭ. Самая высокая частота жалоб на зуд была отмечена у лиц с ПгрБЭ (100%) и РДБЭ (100%), за которыми следовали ДДБЭ (87%) и ПБЭ (74%) [103]. В отдельных исследованиях установлена корреляция частоты и интенсивности зуда с тяжестью течения заболевания [37]. В корейском поперечном исследовании, включавшем 13 пациентов с РДБЭ средней или тяжелой степени тяжести, также была проведена оценка интенсивности зуда с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) [62]. Средний показатель по ВАШ составил 7,54±2,07, что соответствует сильному зуду [62].

К факторам, усугубляющим зуд при ВБЭ, относят заживление ран, кожные инфекции, наличие стойкого воспаления, сухость кожи, потливость, стресс и влияние внешних физических факторов [37]. Зуд, в свою очередь, провоцирует дополнительное повреждение кожи, способствуя образованию новых пузырей и дальнейшему ухудшению состояния уже существующих ран. В связи с этим особое значение приобретает устранение триггеров, запускающих «порочный круг». Известно, что эти факторы усиливают зуд и при других кожных заболеваниях, таких как, например, атопический дерматит и псориаз [39, 119]. При этом выявляются сходства в механизмах иммунного нарушения кожного барьера.

Точные механизмы зуда при ВБЭ до конца не изучены, известно, что его развитие имеет многофакторную природу, включая острые и хронические раны, нерегулируемое воспаление, нарушение барьерной функции кожи и активацию нейронных механизмов. Не исключено, что в его развитии могут участвовать различные звенья иммунопатогенеза, характерные для ВБЭ.

Существует множество доказательств, свидетельствующих о дисрегуляции ряда цитокинов, участвующих в регуляции Th1, Th2 и Th17 в коже при ВБЭ,

многие из которых также вызывают зуд [89]. При этом аллергический механизм зуда у этих пациентов практически не изучался.

Важную роль в патогенезе зуда играют цитокины, связанные с Т-2 воспалением, включая тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP), уровень которого повышен у пациентов с ВБЭ, а также ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-31 и матриксный белок периостин, участвующий в процессах воспаления и ремоделирования тканей при Т-2 ассоциированных заболеваниях [89]. Эти медиаторы активируют сенсорные нейроны, повышают чувствительность кожи и способствуют поддержанию хронического воспаления [89].

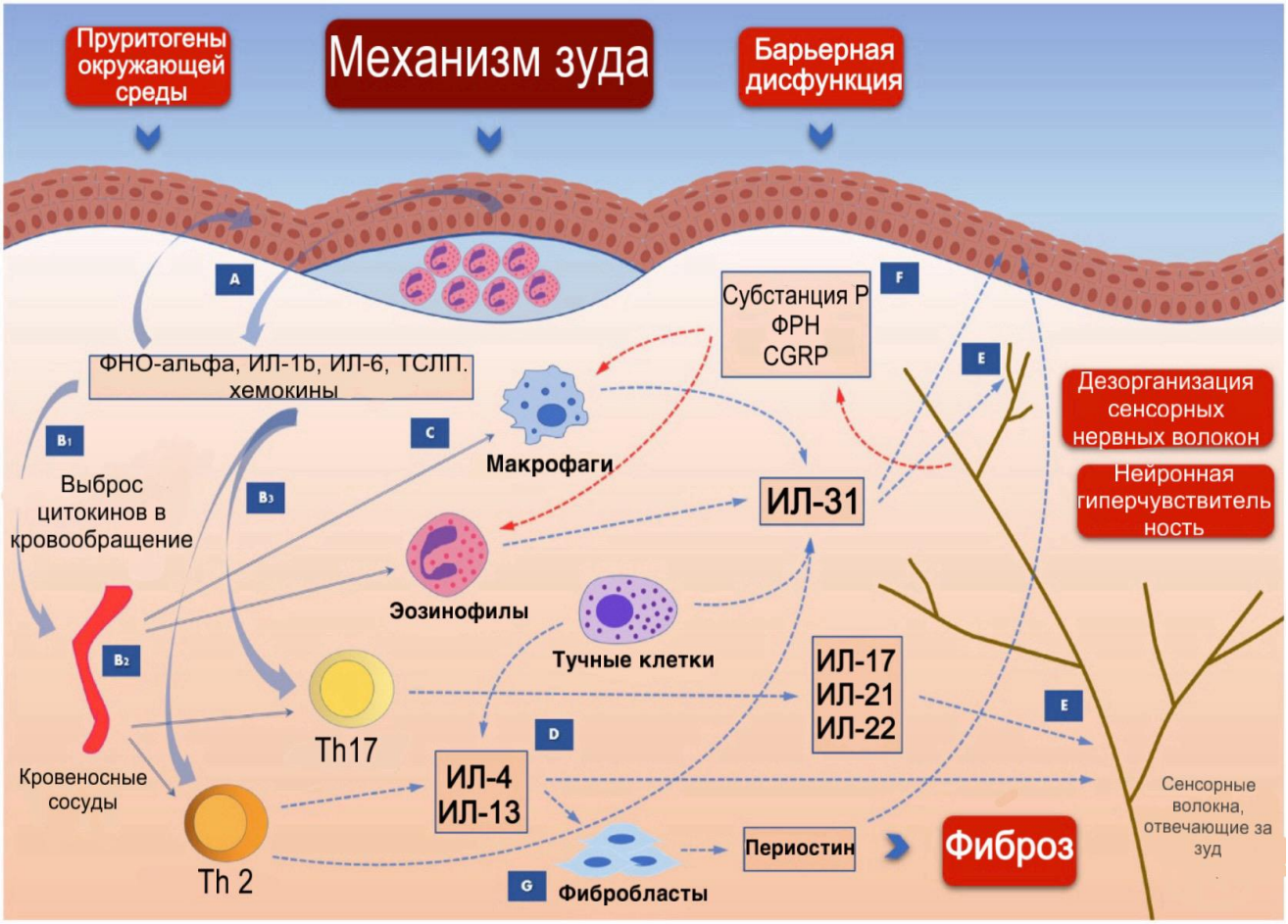


Рисунок 4. Механизмы, лежащие в основе зуда при всех типах врожденного буллезного эпидермолиза (адаптировано из «Papanikolaou, M., Onoufriadis, A., Mellerio, J.E., Nattkemper, L.A., Yosipovitch, G., Steinhoff, M. and McGrath, J.A. (2021), Prevalence, pathophysiology and management of itch in epidermolysis bullosa. Br J Dermatol, 184: 816-825» [89]).

Таким образом, в ответ на механическое повреждение кератиноциты выделяют ряд цитокинов, включая TSLP, интерлейкины (ИЛ-6, ИЛ-25 и ИЛ-33) и хемокины. При высвобождении в кровоток данных цитокинов происходит привлечение воспалительных клеток и развитие иммунного ответа по типу Th17 и Th2 в месте повреждения [89]. На следующих этапах каскада воспаления и заживления ран Т-клетки, эозинофилы, макрофаги и тканевые тучные клетки высвобождают множество медиаторов зуда, которые связываются с соответствующими рецепторами на окончаниях сенсорных нервов в коже (рис. 4). Возникающие нервные импульсы передают ощущение зуда в головной мозг через контралатеральные спиноталамические тракты спинного мозга [89]. Кроме того, кожные нервные окончания при стимуляции высвобождают медиаторы зуда, которые связываются с рецепторами иммунных клеток, дополнительно усиливая локальный зуд и воспалительную реакцию (нейрогенное воспаление) [89]. Потенциальным дополнительным механизмом является стимуляция фибробластов на высвобождение периостина, что е способствует активации воспалительного ответа 2-го типа и фиброзу [89].

В исследовании Dartboard и соавт. по изучению зуда у больных пруригинозным ДБЭ пришли к выводу, что инфильтрация воспалительными клетками, особенно тучными клетками, приводит к повышению общего сывороточного IgE и увеличению субпопуляции Th2-клеток без атопии в анамнезе, что подтверждает роль Th2-опосредованного иммунного ответа [99].

В настоящее время существует неопределенность относительно конкретных ключевых медиаторов зуда в каждом подтипе ВБЭ. Дополнительные механизмы, как внутренние, так и внешние, которые, вероятно, способствуют возникновению зуда при ВБЭ, на рисунке 4 выделены красными рамками [89].

1.5 Кишечный барьер при врожденном буллезном эпидермолизе

Слизистая оболочка кишечника в норме обеспечивает селективный проницаемый барьер. Кишечный барьер не следует рассматривать как статическую структуру, он очень динамичен и реагирует как на внутренние, так и

на экзогенные факторы (например, цитокины, бактерии, пищевые факторы) [108]. Слизистая оболочка кишечника представлена сложной многослойной системой, которая выполняет функцию как физического, так и иммунного барьера [110]. Со структурной точки зрения эта многослойная система включает слой слизи и слой эпителиальных клеток, соединенных между собой плотными и адгезионными соединениями. Проницаемость для макромалекул является функциональной особенностью кишечного барьера, которую можно измерить путем анализа скорости потока инертных молекул через стенку кишечника [20]. Неповрежденный кишечный барьер контролирует прохождение антигенов, эндотоксинов, патогенов и других провоспалительных веществ в организм человека, тогда как нарушение целостности и структуры кишечного барьера может спровоцировать местное или системное воспаление [111]. Это в свою очередь приводит к увеличению проницаемости кишечника, что позволяет антигенам, эндотоксинам, патогенам и другим провоспалительным веществам проходить через кишечный барьер и попадать в кровоток [50].

Существуют исследования, показывающие, что пищевой фактор, дополнительный стресс и отсутствие физической активности могут влиять на микробиоту кишечника, повреждать плотное и адгезионное соединение эпителиальных клеток, вызывать дисбиоз кишечника и увеличивать кишечную проницаемость [70, 91]. Так, физические упражнения способствуют увеличению разнообразия кишечной микробиоты, при этом одновременно повышается содержание короткоцепочечных жирных кислот [91]. Длительный психологический и физиологический стресс угрожает гомеостазу кишечного барьера через связи «кишечник-мозг» и «гипоталамус-гипофиз-надпочечники», а также симпатическую нервную систему, что приводит к различным расстройствам [19,26,48,121]. Ограниченный рацион также является важным фактором снижения разнообразия кишечной микробиоты [25]. Наконец, антибиотикотерапия, к которой часто необходимо прибегать при ведении пациентов с ВБЭ, может критически нарушать биоценоз кишечника [25].

Дефицит нутриентов может приводить к атрофии слизистой оболочки кишечника, снижению выработки ферментов, соляной кислоты и, соответственно, к нарушению процессов переваривания и всасывания.

Из вышесказанного следует, что пациенты с ВБЭ практически не могут иметь интактный кишечный барьер, учитывая как структурные изменения на генетическом уровне, так и патогенез заболевания и его осложнений. Так, при тяжелых клинических формах ВБЭ описаны случаи хронических воспалительных заболеваний кишечника [110], а гистологический анализ слизистой оболочки ЖКТ выявляет воспалительные изменения, которые могут быть обусловлены структурными дефектами, потенциально влияющими на проницаемость слизистой оболочки. Кроме того, описаны случаи с преимущественно гастроинтестинальными симптомами, такими как образование пузырей на слизистой полости рта и пищевода, дисфагия, энтеростеноз, при минимальных кожных проявлениях у пациентов с зарегистрированными мутациями в *COL7A1* и *FERMT1* [68].

1.6 Недостаточность питания, обусловленная внекожными осложнениями врожденного буллезного эпидермолиза

Фенотипическая экспрессивность при ВБЭ сильно различается не только между типами заболевания, но и внутри каждого из них [88]. Спектр клинических проявлений варьирует от дискретных кожных симптомов, часто почти незаметных, до тяжелых кожных и внекожных поражений. У детей, страдающих ВБЭ, могут развиваться самые разнообразные внекожные проявления, а также различные осложнения, такие как поражение глаз, тяжелая анемия, задержка роста, стеноз пищевода, инвалидизирующие деформации кистей и стоп, гломерулонефрит, приводящий к хронической почечной недостаточности, и многие другие [12]. К наиболее часто встречающимся и достаточно серьезным признакам тяжелых подтипов ВБЭ относят недостаточность питания, хроническую анемию и гипоальбуминемию [92, 94].

Одной из наиболее частых локализаций внекожного повреждения при ВБЭ

является желудочно-кишечный тракт. К характерным для детей с ВБЭ поражениям желудочно-кишечного тракта относятся болезненные пузыри и эрозии слизистой оболочки на всем протяжении ЖКТ, которые могут завершаться рубцеванием, с последующим формированием стриктур, это способствует тому, что у многих детей, особенно с ДБЭ, развивается недостаточность питания многофакторного происхождения [12, 45, 46]. Стриктуры пищевода сопровождаются дисфагией, что может привести к нарушению адекватного перорального приема пищи. Болезненные эрозии полости рта также могут снизить желание пациента принимать пищу. При обширных и стойких эрозиях кишечника происходит хроническая потеря белка и крови, что способствует развитию мультифакториальной анемии, гипоальбуминемии, гипопротеинемии, мальабсорбции и задержки роста.

Согласно определению всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) недостаточность питания представляет собой дисбаланс между поставкой белка и энергии и потребностью организма в них для обеспечения оптимального роста и функционирования [78]. Важно понимать, что недостаточное питание — это не только дефицит белков и калорий, но и зачастую дефицит микронутриентов.

В то же время макро- и микронутриенты у больных ВБЭ являются важными посредниками в метаболических процессах, обеспечивая заживление ран, поддержание клеточного иммунитета и антиоксидантной активности. Потребность в нутриентах у детей с ВБЭ увеличивается в виду хронического воспаления, рецидивирующих вторичных инфекций и системного поражения. А сниженное потребление пищи в связи с развивающимися осложнениями со стороны ЖКТ, в сочетании с повышенными потребностями в питательных веществах, повышенный катаболизм приводят к остановке роста, задержке полового созревания, ухудшению заживлению ран и хронизации воспалительного процесса [16].

Дети с генерализованными формами ВБЭ (например, ПгрБЭ, РДБЭ) ниболее часто имеют нарушение нутритивного статуса, считается, что оно прямо пропорционально тяжести заболевания [58].

1.7. Механизмы нарушения толерантности к пищевым белкам

Формирование толерантности к пищевым белкам — это активный процесс, индуцируемый пероральным поступлением белков [98], и в настоящее время рассматривается как антигенспецифическое распознавание пищевых эпитопов. Формирование пищевой толерантности начинается в раннем возрасте, с вовлечением различных иммунных и неиммунных клеток, однако может наблюдаться и обратный процесс, например, перепрограммирование воспалительными стимулами с последующим возникновением аллергических реакций [29]. Инициирующие события, ведущие к нарушению оральной толерантности, развитию аллергической сенсибилизации и в дальнейшем ПА, продолжают изучаться [29].

Нарушение толерантности к пищевым антигенам, как правило, обусловлено «сигналами опасности», которые стимулируют эпителиальные клетки кишечника к продукции провоспалительных цитокинов [59]. Сигналы опасности посредством патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP) или молекулярных паттернов, связанных с повреждением (DAMP), активируют ряд эпителиальных путей, что приводит к выработке воспалительных цитокинов, таких как IL-25 и IL-31. Эти цитокины воздействуют на АПК, придавая им функциональный провоспалительный фенотип [40]. Другие цитокины, такие как TSLP и IL-33, перепрограммируют АПК, превращая их в клетки, способные смещать дифференцировку наивных лимфоцитов в сторону IL-4 и IL-13, продуцируя клетки Th2, а не Т-регуляторные клетки (T-reg клетки), с последующим развитием аллергической реакции [83,120].

Среди других типов клеток, участвующих в нарушении иммунологической толерантности, выделяют врожденные лимфоидные клетки 2 типа (ILC2), которые функционально схожи с лимфоцитами Th2, но лишены антигенной специфичности. Также важную роль играют клетки, продуцирующие IL-9 (Th9-клетки), которые локализуются преимущественно в барьерных тканях и очагах воспаления, способные подавлять функцию T-reg клеток, что приводит к

нарушению иммунологической толерантности и развитию патологических воспалительных состояний [42].

Аналогично дисфункции кишечного барьера, дисфункция кожного барьера может играть значительную роль в развитии аллергической сенсибилизации. При воздействии пищевых аллергенов через кожу не активируются механизмы нормального иммунного ответа в слизистой оболочке кишечника, направленного на формирование толерантности к пищевым белкам, что способствует развитию аллергической сенсибилизации [24]. Дефицит барьерной функции кожи способствует транскутанной сенсибилизации к пищевым антигенам [63, 67,69, 100].

Потеря кожей и слизистыми оболочками барьерных свойств приводит к избыточному поступлению антигенов, в том числе аллергенов пищевого происхождения.

1.8 Механизм транскутанной сенсибилизации

Первый контакт с белками пищевой природы чаще всего происходит перорально, однако сенсибилизация может также происходить другими путями. Существуют данные, что повреждение кожного барьера может способствовать проникновению аллергена, приводить к развитию сенсибилизации, которая в последующем может реализовать аллергию при отсутствии пероральной толерантности к этим аллергенам [52, 67, 75]. Вероятность транскутанной сенсибилизации была описана в рамках гипотезы двойного воздействия аллергена [14, 41, 63, 69].

Известно, что аллергическая реакция делится на две стадии: фаза сенсибилизации, которая сопровождается отклонением иммунного ответа в сторону Т-2-типа иммунного ответа и осуществляется аллерген-специфическими Th2-клетками, секретирующими IL-4, IL-5, IL-13, что в конечном итоге приводит к образованию sIgE антител. Вторая стадия – эффекторная фаза, в результате которой IgE-нагруженные тучные клетки и базофилы дегранулируют при

повторном контакте с аллергеном, высвобождая медиаторы, такие как гистамины, простагландины, лейкотриены [14, 97].

Воздействие аллергенов через поврежденную кожу приводит к высвобождению эпителиальными клетками ключевых цитокинов, включая TSLP, IL-1β, IL-6, IL-25, IL-33. Действие цитокинов направлено на индукцию воспалительного ответа 2-го типа, включающего активацию Т-хелперов 2-го типа и врожденных лимфоидных клеток. Также данные цитокины способствуют стимуляции созревания дендритных клеток (ДК), которые, захватывая аллергены, мигрируют в дренирующие лимфатические узлы для презентации антигена и индукции пролиферации наивных Th0-клеток преимущественно в сторону Th2-ответа [94]. Th2-клетки и ILC2 продуцируют IL-4 и IL-13, стимулируя переключение изотипа В-клеток на продукцию специфического IgE, что усиливает синтез sIgE и формирует пул памяти В- и Т-клеток [60, 106]. Т-клетки памяти циркулируют в системном кровотоке, откуда они мигрируют в кожу и другие органы, играя важную роль при повторной экспозиции аллергена. Представленная модель отражает базовый механизм транскутанной сенсибилизации, применимый для большинства аллергенов, с учетом влияния различных адъювантов и возможных нарушений эпидермального барьера, характерных для ряда дерматозов [60].

Ранее вопрос транскутанной сенсибилизации изучался в контексте атопического марша у детей с атопическим дерматитом. Однако механизмы Т2-воспаления прослеживаются и в иммунопатогенезе ВБЭ, и связаны с тяжестью заболевания, что повышает риски возможной сенсибилизации у данной группы больных. Однако, ввиду редкости заболевания, практически отсутствуют работы по коморбидности ВБЭ и пищевой аллергии.

1.9 Пищевая аллергия у детей – современные подходы к диагностике и ведению

Пищевая аллергия (ПА) отличается от других форм гиперчувствительности к пищевым продуктам по своему патогенетическому механизму, и представляет

собой воспроизводимую патологическую реакцию, которая возникает в результате специфического иммунного ответа на определенный пищевой белок. В зависимости от иммунопатогенетического механизма, реакции на пищевые продукты классифицируются как IgE-опосредованные, не-IgE-опосредованные и смешанного типа [42, 82].

Клиническая картина ПА охватывает довольно широкий спектр проявлений, симптомы зависят от органа-мишени и типа иммунного механизма реакции. Проявления варьируют от легких форм с органной локализацией до тяжелых жизнеугрожающих системных реакций. Различают гастроинтестинальные, кожные и респираторные симптомы ПА [82]. Вариабельность клинических проявлений ПА и сложность ее иммунологических механизмов зачастую затрудняют диагностику и усложняют изучение эпидемиологии ПА [40, 95].

В последние десятилетия распространенность ПА заметно возросла, как и количество госпитализаций по поводу острых аллергических реакций, вызванных пищевыми продуктами [109]. При изучении ПА, по субъективным ощущениям, самих пациентов (self-report), оценки распространенности могут быть завышены по сравнению с результатами, полученными с более точными методами [53]. Согласно данным систематического обзора и мета-анализа, опубликованного EAACI, распространенность ПА среди европейского населения составляет 5,9% (6-8% у детей раннего возраста, 2–4% у подростков), в то время как по данным self-report в этой же популяции она достигает 17,3% [82].

По результатам анализа проекта EuroPrevall установлено, что распространенность ПА у взрослых, по данным self-report, колеблется от 1,0 до 18,9%, пищевой сенсибилизации — от 6,6 до 23,6%, а подтвержденной ПА — от 0,3 до 5,6%, [23, 71]. К наиболее распространенным симптомам ПА у взрослых относились оральный аллергический синдром (81,6%), кожные проявления (38,2%) и риноконъюнктивит (29,5%) [71].

По данным крупного анализа S.A. Lyons и соавт. [71], в который вошла выборка детей от 7 до 10 лет, распространенность ПА, по данным самооценки, колебалась от 6,5 до 24,6%, распространенность пищевой сенсибилизации — от

11,0 до 28,7% в зависимости от географического положения, а частота установленной ПА была значительно ниже — от 1,9 до 5,6%, при этом полученные данные согласуются с предыдущим исследованием.

Иммунологические механизмы, лежащие в основе как местных, так и системных проявлений IgE-опосредованной ПА, представляют собой реакции гиперчувствительности I типа. Фаза аллергической сенсибилизации инициируется первым контактом с аллергеном, который запускает иммунный ответ, приводящий к продукции sIgE. Далее эти антитела связываются с высокоаффинными рецепторами Fc-фрагментов на мембранах тучных клеток и базофилов, цитоплазма которых содержит вещества с вазоактивными свойствами и анафилактические медиаторы, такие как гистамин, обеспечивая сенсибилизацию клеток [30]. При повторном взаимодействии с аллергеном эти клетки активируются, что приводит к их дегрануляции, и высвобождению медиаторов анафилаксии, формируя раннюю фазу аллергических реакций, на основе которой формируются различные клинические проявления [63]. Дополнительно происходит продукция de novo других иммунологических медиаторов, включая фактор активации тромбоцитов, лейкотриенов и цитокинов (IL-4, IL-5 и IL-13), которые усиливают аллергическое воспаление.

Помимо немедленного механизма, развивается и поздняя фаза IgE-опосредованной аллергической реакции, которая отличается от отсроченной клеточной гиперчувствительности. Хемотаксические медиаторы, высвобождаемые в тканях в ходе ранней фазы, привлекают другие воспалительные клетки, что приводит к активации и хронизации воспаления за счет продукции дополнительных воспалительных медиаторов [13].

IgE-зависимая ПА обычно развивается стремительно, а в самых тяжелых случаях проявляется в виде анафилаксии или анафилактического шока, в отличиие от нее, не-IgE-зависимая ПА, развивается медленно, сопровождается длительно сохраняющимися симптомами, и протекает с участием клеточно-опосредованного иммунного ответа [34,86].

Не-IgE-опосредованная пищевая аллергия представляет собой группу заболеваний, характеризующихся подострыми или хроническими воспалительными процессами с преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта [34,86]. К данным расстройствам относятся индуцированный пищей энтероколит (FPIES), индуцированная пищей энтеропатия (FPE), индуцированный пищей проктоколит (FPIAP) [10, 34].

В раннем детском возрасте чаще встречается ПА с не-IgE-опосредованным механизмом, преобладающими симптомами которой являются поражения ЖКТ. Клинические симптомы могут варьировать от младенческих колик, частой рвоты и запоров до кровавой диареи и гиповолемии. Жизнеугрожающие осложнения при данной форме ПА встречаются редко, а прогноз в большинстве случаев остается благоприятным [10,86].

Диагностика ПА включает анализ жалоб и данных анамнеза, физикальное обследование, лабораторные диагностические методы и другие вспомогательные методы выявления пищевой гиперчувствительности [5,82].

Диагностическая элиминационная диета является одним из ключевых подходов к диагностике, как IgE-зависимых, так и не-IgE-зависимых реакций, и заключается в исключении из рациона вероятного причинно-значимого аллергена. Согласно рекомендациям, продолжительность диеты составляет не менее 7-10 дней у пациентов с реакциями немедленного типа. У пациентов с отсроченными реакциями диагностическая диета назначается до 2-4 недель [5,9,82].

В настоящее время наиболее эффективным и широко используемым подходом в лечении ПА остается элиминационная диета, которая представляет собой этиологически направленное лечение за счет исключения причинно-значимого аллергена из рациона. В случаях длительного исключения из рациона ребенка одной или нескольких важных групп продуктов, соблюдение элиминационной диеты обязательно должно сопровождаться мониторингом показателей физического развития, а также коррекцией рациона с восполнением нутриентов [5,9].

Диетотерапия при ПА включает из несколько этапов [5,8]. На диагностическом этапе проводится пробная элиминационная диета, основываясь на данных анамнеза и клинического осмотра. Лечебный этап включает оценку эффективности данной диеты и последующее назначение индивидуального плана элиминации продуктов с учетом результатов аллергологического обследования. Далее рацион постепенно расширяется за счет переносимых пациентом продуктов.

В период обострения симптомов ПА ключевым принципом диетотерапии является полное исключение из рациона продуктов, вызывающих реакцию, а также продуктов с перекрестной реактивностью, гистаминолибераторов, продуктов с высоким содержанием гистамина и других биогенных аминов, пуриновых оснований, экстрактивных веществ, в том числе компонентов обладающих свойствами неспецифических раздражителей ЖКТ, и искусственных пищевых добавок [9].

Показано, что само по себе наличие ПА, а также продолжительное следование элиминационным диетам может негативно влиять на нутритивный статус и физическое развитие пациентов, а также препятствовать формированию пищевых паттернов у ребенка в раннем возрасте [9].

Пациентам, нуждающимся в длительном соблюдении элиминационной диеты, создание полноценного рациона является важной составляющей комплексного лечения. Исключенные продукты должны быть обязательно заменены натуральными аналогами с эквивалентной пищевой ценностью или специализированными лечебными смесями. Согласно современным рекомендациям, соблюдать элиминационную диету необходимо не менее 6 мес [5,82].

Адекватно подобранное питание на ранних стадиях болезни позволяет ускорить достижение ремиссии заболевания и способствует длительному ее сохранению.

Таким образом, изучение роли пищевой аллергии и пищевой сенсибилизации у больных ВБЭ является важным не только с научной, но и с практической точки

зрения. Учитывая специфику больных с ВБЭ – высокую потребность в питательных веществах и энергии, характерную для них нутритивную недостаточность, трудности при формировании рациона и достижении адекватной обеспеченности пациента нутриентами, наличие коморбидной пищевой аллергии не может быть недооценено и должно приниматься во внимание при рекомендациях по питанию.

Изучение особенностей сенсибилизации у детей с ВБЭ должно лечь в основу профилактики аллергии у этой сложной категории пациентов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объем исследования

Исследовательская работа проводилась в период с сентября 2020 г по декабрь 2023 г. в ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Минздрава России (директор – д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ Фисенко А.П.) на базе отдела профилактической педиатрии Центра профилактической педиатрии (начальник центра - д.м.н. Макарова С.Г.).

Обследование пациентов и сбор необходимых данных выполнялись в отделении дерматологии и аллергологии НИИ детской дерматологии (руководитель д.м.н., проф. Мурашкин Н.Н.).

Лабораторные исследования осуществлялись в централизованной клинико-диагностической лаборатории (заведующая лабораторией, д.м.н. Е.Л. Семикина), молекулярно-генетическая диагностика осуществлялась в лаборатории медицинской геномики на базе Медико-генетического Центра (начальник центра, д.б.н. К.В. Савостьянов).

Исследование одобрено Локальным независимым этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (протокол № 8 от 26.06.2020, протокол № 11 от 17.10.2024). Представителями пациентов были подписаны информированные согласия на обработку персональных данных.

Проведено одноцентровое проспективное когортное наблюдательное исследование, в которое включено 173 ребенка с ВБЭ в возрасте от 2 мес до 17 лет: 119 детей с ДБЭ (60 девочек, 59 мальчиков) и 54 ребенка с ПБЭ (32 девочки, 22 мальчика); группу сравнения для изучения особенностей сенсибилизации составили 81 ребенок.

Постановка диагноза ВБЭ осуществлялась на основании общепринятых критериев [22,59]. Подтверждение клинического диагноза проводилось с помощью молекулярно-генетического исследования (секвенирования нового поколения).

Установление наличия ПА проводилось согласно существующим клиническим рекомендациям [5] и базировалось на клинических проявлениях, лабораторной диагностике и результатах диагностической элиминационной диеты.

Критерии включения в исследование:

– наличие простой или дистрофической формы ВБЭ у ребенка в возрасте до 17 лет включительно;

– подписанное информированное согласие родителей/законных представителей ребенка на участие в исследовании и выполнение требований исследования.

Критерии включения в группу сравнения:

– дети в возрасте от 2 мес до 17 лет 11 мес, без ВБЭ, без пищевой аллергии и без значимой соматической патологии;

– подписанное информированное согласие родителей/законных представителей ребенка на участие в исследовании.

2.2 Дизайн исследования

Основные этапы исследования представлены на рисунке 5.

В соответствии с дизайном всем детям проводилось генетическое обследование для подтверждения формы ВБЭ. Проанализирован анамнез каждого пациента, проведено определение концентрации IgE общего и специфических к распространенным пищевым, бытовым, пыльцевым аллергенам. Проведен анализ фактического рациона с использованием частотного метода. Оценивались показатели физического развития, тяжести заболевания и интенсивности зуда. Также проанализирован индекс нутритивных рисков у детей с ВБЭ.

Изучена частота пищевой сенсибилизации и пищевой аллергии у детей с врожденным буллезным эпидермолизом, а также влияние сопутствующей аллергопатологии на течение основного заболевания**.**



Рисунок 5. Дизайн исследования

2.3 Методы исследования

2.3.1 Клинические методы исследования

Всем детям с ВБЭ, включенным в исследование, проведено комплексное обследование в рамках стационарного лечения, в соответствии со стандартами оказания специализированной медицинской помощи больным с ВБЭ. Диагноз устанавливался на основании фенотипической картины заболевания, с последующим генетическим анализом для верификации истинной формы ВБЭ.

Анализ анамнестических данных проводился в ходе интервьюирования представителей пациента. Помимо общих сведений по основному заболеванию, проводилась подробная оценка аллергологического и диетологического анамнеза. При сборе анамнеза уточнялся характер вскармливания, продолжительность грудного вскармливания при его наличии. Проводился анализ отягощенности семейного анамнеза по аллергическим заболеваниям. По возможности, каждый ребенок с согласия родителей, а также представитель ребенка были подробно опрошены на факт наличия или отсутствия пищевой аллергии и/или других аллергических проявлений.

В процессе наблюдения за пациентами проводилась верификация течения других сопутствующих дерматологических заболеваний.

2.3.2 Оценка степени тяжести клинических проявлений врожденного буллезного эпидермолиза по шкале EBDASI

Степень выраженности клинических проявлений заболевания оценивалась с использованием индекса активности и рубцевания буллезного эпидермолиза (EBDASI, The Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index) [61,96]. Шкала EBDASI позволят оценить не только активность заболевания в момент обследования, фиксируя такие проявления как пузыри и корки, но и признаки хронического повреждения в пяти областях: кожа, волосистая часть головы, слизистые оболочки, ногти, другие эпителизированные органы и ткани.

При использовании шкалы EBDASI учитываются параметры общей активности заболевания (максимальное значение 276 баллов) и признаки

хронического повреждения (максимальное значение 230 баллов), которые объединяются для получения общего балла (максимальное значение 506 баллов). Интерпретация общего балла EBDASI проводится по следующим диапазонам: 0–42, 43–106 и 107–506, которые соответствуют легкой, средней и тяжелой степени тяжести заболевания соответственно (Приложение 1). Шкала EBDASI является инструментом для оперативной оценки тяжести заболевания. Снижение ее показателей более чем 9 баллов указывает на значимое клиническое улучшение, тогда как увеличение на 3 балла указывает на ухудшение состояния [96].

2.3.3. Оценка интенсивности зуда

Для оценки интенсивности зуда у детей старше 7 лет использовалась общепринятая числовая рейтинговая визуально-аналоговая шкала (ВАШ) (Приложение 5) [93]. Среднюю степень ежедневного зуда, связанного с заболеванием, оценивали по линейной 10-балльной визуальной аналоговой шкале от 0 (полного отсутствия симптомов) до 10 (сильнейший зуд). Интерпретация результатов интенсивности зуда проводилась в соответствии с рекомендациями: легкая степень (от 1 до 3), средняя степень (от 4 до 6), тяжелая степень (от 7 до 10) [93].

2.3.4 Антропометрия и оценка физического развития

Для измерения роста и массы тела детей использовались откалиброванные весы и ростомер. Оценка физического развития детей с ВБЭ проводилась с применением специализированного программного обеспечения WHO Anthro (для детей в возрасте до 5 лет) и WHO Anthro Plus (для детей в возрасте от 5 до 19 лет) (WHO AnthroPlus for personal computers Manual, 2009, WHO Multicenter Growth Reference Study Group, 2006) [116].

Для выявления нарушений нутритивного статуса был использован показатель Z-score, который является клинически надежным инструментом для анализа и интерпретации антропометрических данных согласно стандартам ВОЗ.

Z-score WAZ (Weight-for-Age Z-score; масса тела к возрасту): значения от -2 до +2 рассматривались как нормальные, а значения ниже (<) -2 указывали на

недостаточность питания различной степени тяжести, а значения выше (>) +2 оценивались как избыточный вес и ожирение. WAZ наиболее информативен для оценки недостаточности питания у детей младше 5 лет, поскольку с возрастом информативность этого показателя снижается из-за вариабельности роста в старших возрастных группах.

Z-score BAZ (BMI-for-Age Z-score; ИМТ для возраста): значения BAZ ниже (<) -1 свидетельствовали о различных степенях недостаточности питания, а значения выше (>) +1 — об избыточном весе или ожирении. BAZ является наиболее чувствительным показателем для оценки нутритивного статуса

Z-score HAZ (Height-for-Age Z-score; рост для возраста): значение ниже (<) -2 характеризовалась как низкорослость, а в сочетании с низким WAZ указывало на хроническую недостаточность питания с задержкой роста.

2.3.5. Оценка фактического питания

Оценка фактического питания осуществлялась с использованием частотного метода, который позволяет проанализировать пищевой рацион за определенный период времени на основе частоты потребления конкретных пищевых продуктов, указанных в вопроснике. Данный метод базируется на Semi-Quantitative Food Frequency Questionnaire (полуколичественном вопроснике частоты потребления пищи), позволяющем оценить привычки питания пациента и выявить особенности его рациона [43].

В работе использовался модифицированный вариант данного вопросника, включающий перечень основных групп пищевых продуктов. Особое внимание уделялось частоте употребления молока и молочных продуктов, а также лечебных и специализированных смесей, используемых в питании детей с ВБЭ. Окончательный вариант модифицированного вопросника представлен в Приложении 2.

Вопросник предусматривал семь вариантов ответов: “никогда”, “редко, менее 1 раза в месяц”, “1-3 раза в месяц”, “1 -2 раза в неделю”, “3-4 раза в неделю”, “5-6 раз в неделю”, “ежедневно”.

Частотный метод полуколичественной оценки рациона обладает рядом преимуществом, включая простоту в использовании. Результаты, полученные с его помощью, отражают обычный режим питания и позволяют классифицировать и ранжировать участников исследования по уровням ежедневного потребления отдельных продуктов или их групп.

2.3.6 Оценка нутритивного риска

Для детальной оценки факторов, влияющих на нутритивный статус у детей с ВБЭ**,** использовалась шкала THINC (Tool to Help Identify Nutritional Compromise), специально разработанная для анализа нутритивного состояния у пациентов с данным заболеванием [56]. Шкала охватывает три основные группы критериев, включая антропометрические данные (массо-ростовые показатели), признаки нарушений со стороны органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и дерматологические симптомы. Максимальная оценка составляет 100 баллов, при этом более высокий результат указывает на высокую вероятность нарушения нутритивного статуса. Шкала адаптирована для двух возрастных групп: детей младше и старше 18 мес.

Версия шкалы для детей младше 18 месяцев включает оценку массы и длины тела при рождении, а также их измерения за последние 2–4 мес; тип вскармливания, использование лечебных смесей; трудности при глотании или отказ от грудного кормления; применение зондового питания; наличие гастроэзофагеального рефлюкса; характер стула и применение слабительных препаратов; площадь повреждений и инфицированных участков кожи.

Версия шкалы для детей старше 18 месяцев учитывает: данные антропометрии; прирастание языка, наличие дисфагии и проведение антирефлюксной терапии; особенности стула и использование слабительных препаратов; соблюдение элиминационной диеты; наличие гастростомы; площадь поврежденных и инфицированных участков кожи.

Шкала THINC позволяет системно оценить риск нутритивного дефицита у детей с ВБЭ и выделить группы пациентов, требующих особого внимания и коррекции питания (Приложение 3).

2.3.7 Оценка анамнеза при подозрении на пищевую аллергию

В рамках исследования для качественного сбора анамнестических данных был использован адаптированный структурированный опросник, рекомендованный EAACI, предназначенный для диагностики ПА [82] (Приложение 4). Данный инструмент позволят стандартизировать сбор информации о симптомах, характере и времени их возникновения, а также выявить потенциальные триггеры, что позволяет повысить точность диагностики и облегчить дальнейшую интерпретацию данных.

2.3.8 Лабораторные методы исследования

Лабораторное обследование пациентов с ВБЭ, помимо общеклинических методов, включало использование иммунологических и аллергологических методов диагностики.

Концентрация общего IgE (tIgE) определялась методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием автоматического анализатора ImmunoCAP250 (Thermo Fisher Scientific). Интерпретация результатов проводилась с учетом возрастных референсных значений, актуальных на момент проведения анализа (табл. 1)

Таблица 1. Возрастные нормы уровней общего иммуноглобулина Е в сыворотке крови у детей.

Возрастная группа	IgE, kUA/l
1	<15
2-5	<60
6-9	<90
10-17	<200

Уровни специфических иммуноглобулинов Е (sIgE) к наиболее распространенным пищевым аллергенам животного происхождения (молоко и его фракции, куриное яйцо, включая овомукоид, рыба и различные виды мяса: говядина, баранина, курица, индейка, кролик, свинина) и растительного происхождения (пшеница, овес, рис, гречка, ячмень, включая глютен и сою, яблоко, банан, киви) определялись методом непрямой иммунофлуоресценции на автоматическом анализаторе. При анализе профиля сенсибилизации пациентов с ВБЭ уровень sIgE, превышающий значение 0,34 kUA/l, считался положительным результатом. Подробная интерпретация результатов представлена в таблице 2.

Таблица 2. Референсные значения уровня специфического иммуноглобулина Е по классам**.**

Класс	**Оценка уровня**	**Концентрации sIgE, kUA/l**
0	Недетектируемый	<0,34
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

Молекулярно-генетическая диагностика применялась для уточнения генетической природы ВБЭ и проводилась методом массового параллельного секвенирования с исследованием таргетных областей клинического экзома человека. Исследование выполнялось на оборудовании Ion S5 (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с протоколами и рекомендациями производителя. Анализ данных секвенирования осуществлялся с помощью автоматизированного алгоритма, который включал выравнивание прочтений на референсную последовательность генома человека (Hg19), последующую обработку картирования, идентификацию генетических вариантов и их фильтрацию по

качеству, а также аннотацию обнаруженных вариантов в соответствии с каноническими транскриптами генов. Поиск нуклеотидных вариантов проводился с использованием базы данных HGMD Professional. Анализ выявленных нуклеотидных вариантов был проведен с помощью компьютерной программы Alamut Visual (Interactive Biosoftware) на предмет возможной патогенности. Для валидации результатов использовался метод 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).

Оценка клинической значимости (патогенности) выявленных генетических вариантов проводилась на основании российского Руководства по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования с использованием алгоритмов предсказания патогенности (Polyphen2_HDIV, Polyphen2_HVAR, SIFT, MutationTaster и др.).

Диагноз простого буллезного эпидермолиза устанавливался при выявлении вариаций в генах KRT5, KRT14, EXPH5, KLHL24, PLEC, DST, CD151. Дистрофический буллезный эпидермолиз диагностировался при наличии мутаций в гене COL7A1.

2.3.9 Дополнительные (специфические) методы диагностики

Диагностическая элиминационная диета использовалась как универсальный метод для подтверждения или исключения как IgE-опосредованной так, и не-IgE-опосредованной ПА в соответствии с действующими российскими клиническими [5] и международными рекомендациями [82]. Пациентам при наличии данных за ПА назначалась диагностическая элиминационная диета. Согласно клиническим рекомендациям,

продолжительность диагностической элиминационной диеты должна составлять 2-4 недели, однако, учитывая особенности заболевания и трудности интерпретации характера кожных симптомов, диагностическая диета была назначена не менее, чем 1 месяц. Во время диагностической диеты из рациона были исключены все предполагаемые причинно-значимые продукты.

Диагностическое введение продукта (пищевая провокационная проба) проводилось в случаях неоднозначных результатов диагностической элиминационной диеты. После подтверждения диагноза ПА у пациентов с ВБЭ проводилась лечебно-элиминационная диетотерапия на срок 6-12 месяцев в соответствии с международными [82] и отечественными клиническими рекомендациями [5] по ведению детей с ПА.

2.4. Статистическая обработка результатов

Ввод, накопление и сортировка данных проводились с использованием ПК и программы Microsoft Excel. Математико-статистическая обработка и анализ результатов исследования выполнялся на платформе Windows 10 (Microsoft, США) с использованием инструментов «Анализ данных» и «Мастер диаграмм» табличного процессора Microsoft Excel 2019 (Microsoft, США), а также специализированного пакета программ для статистической обработки данных Statistica 13 (StatSoft, США).

Минимальное число пациентов в выборке, необходимое для достоверной статистической обработки данных, рассчитывалось с помощью формулы для расчета объема выборки при проведении описательного исследования одной группы.

Количественные данные в группах проверялись на нормальность распределения с помощью теста Шапиро-Уилка.

При нормальном распределении данных вычислялись средние значения (M) и стандартное отклонение (SD). Для сравнения двух групп применялся t-критерий Стьюдента. Связь между признаками в условиях нормального распределения данных оценивалась методом корреляции Пирсона (r).

Для выборок с ненормальным распределением рассчитывались медиана (Me), а также значения 25-го и 75-го перцентилей. Различия между независимыми группами определяли с помощью критерия Манна-Уитни. Связь между признаками в условиях ненормального распределения оценивалась с помощью метода ранговой корреляции Спирмена. Корреляционные связи интерпретировались следующим образом: r> 0,70 – сильная связь, 0,5 <r <0,7 – средняя сила связи, 0,3 <r <0,5 – умеренная, 0,2 <r <0,3 – слабая, r <0,2 – очень слабая связь).

Для сравнения качественных данных применяли метод хи-квадрат Пирсона, точный критерий Фишера. Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез принят равным 0,05.

ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И НУТРИТИВНОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ С ВРОЖДЕННЫМ БУЛЛЕЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ

3.1 Общая клинико-статистическая характеристика групп

В исследовании на основании фенотипической картины заболевания были отобраны две группы пациентов с дистрофической и простой формами ВБЭ. Все пациенты находились на плановой госпитализации в отделении дерматологии и аллергологии НИИ детской дерматологии «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Возраст пациентов варьировал от 2 мес до 17 лет. Под наблюдением находилось 173 ребенка (81 мальчик и 92 девочки). Среди включенных в исследование пациентов преобладали девочки: 50,4% (n=60) в группе детей с ДБЭ и 59,3% в группе с ПБЭ (n=32) (рис.6).

Период наблюдения за пациентами составил от 6 мес до 4 лет. Для верификации диагноза ВБЭ и его клинической формы всем пациентам выполнено молекулярно-генетическое исследование.

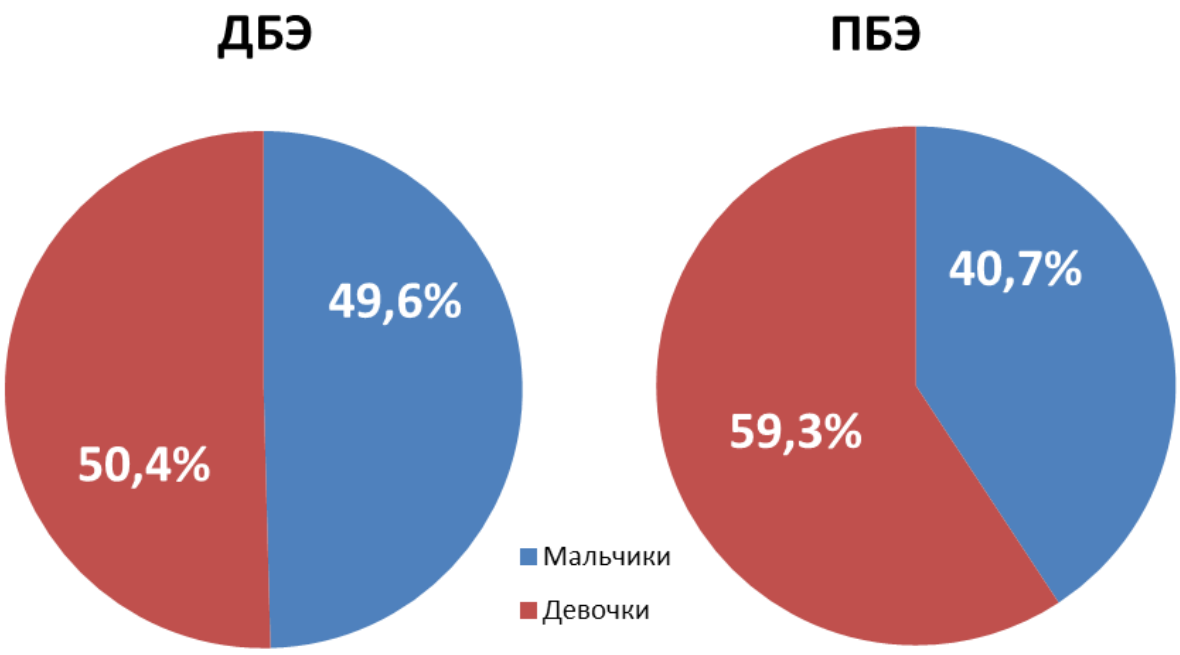


Рисунок 6. Распределение пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом по полу.

В процессе проведения исследования у четырех детей произошла смена диагноза по итогам молекулярно-генетического анализа: у двух детей с ДБЭ на ПБЭ, и двух детей с ПБЭ на ДБЭ. В ходе молекулярно-генетического анализа был выявлен патогенный вариант в гене COL7A1 в 68,8% случаев, который ассоциирован с ДБЭ. У пациентов с ПБЭ были идентифицированы вариации в генах KRT14 (69,0%), KRT5 (27,6%) и PLEC (3,4%). Таким образом, исследуемые группы включали 119 детей с ДБЭ (медиана возраста составила 5,67 лет [2,4;9,4]) и 54 ребенка с ПБЭ (медиана возраста составила 5,5 лет [1,9;9,1]).

Сопутствующие аллергические заболевания, выявленные по данным анамнеза детей с ВБЭ представлены в таблице 3. Отягощенный семейный анамнез по аллергическим заболеваниям имелся у 12,1% детей. Сопутствующая аллергическая патология с одинаковой частотой встречалась у детей с ПБЭ и ДБЭ. Статистических различий между двумя группами ВБЭ выявлено не было.

Таблица 3. Частота сопутствующей аллергической патологии у детей с врожденным буллезным эпидермолизом по данным анамнеза

Т-2 ассоциированные заболевания	**Дети с ВБЭ (n=173)**	**Дети с ПБЭ (n=54)**	**Дети с ДБЭ (n=119)**	**p**
•Отягощенный семейный анамнез по аллергическим болезням, абс., (%)	21 (12,1%)	8 (14,8%)	13(10,9%)	0.4750
•Атопический дерматит, абс., (%)	10 (5,8%)	5 (9,3%)	5 (4,2%)	0.2168
•Пищевая аллергия, абс., (%)	26 (15,0%)	7 (13,0%)	19(16,0%)	0.8361
•Аллергический ринит, абс., (%)	4 (2,3%)	2 (3,7%)	2 (1,7%)	0.4601
•Поллиноз, абс., (%)	7 (4,0%)	1 (1,9%)	6 (5,0%)	0.3679
•Бронхиальная астма, абс., (%)	1 (0,6%)	0	1 (0,8%)	0.6879
•Лекарственная аллергия, абс., (%)	10 (5,8%)	3 (5,6%)	7 (5,9%)	0.9634

Кожный патологический процесс у пациентов с простой формой ВБЭ различался в зависимости от подтипа заболевания и имел локализованный или распространенный симметричный характер. Кожные морфологические элементы были представлены как изолированными, так и сгруппированными пузырями различных размеров, с характерной дряблой или плотной покрышкой, эрозиями, пятнами, экскориациями, корочками, чешуйками, мелкими рубцами. Локализация поражений была в основном в местах регулярного механического воздействия (рис.7). При локализованном характере процесса поражения кожи наблюдались преимущественно в области ладоней и подошв, а при распространенном – на коже конечностей и туловища.

У некоторых пациентов отмечалось наличие гиперкератоза ладоней и стоп, а появление милиумов было характерно для более тяжелых подтипов ПБЭ. Поражение слизистых оболочек, особенно полости рта, встречались преимущественно у пациентов младшего возраста. Среди основных внекожных осложнений определялась легкая анемия и дефицит витамина D. Поражение верхних отделов ЖКТ были не характерны для данной группы.



Рисунок 7. Проявления простого буллезного эпидермолиза:

а) множественные пузыри при тяжелом генерализованном подтипе; б) вскрывшиеся пузыри, сопровождающиеся эрозиями**.**

Поражение кожного покрова у пациентов с ДБЭ в целом характеризовалось обширной площадью, нередко с вовлечением слизистых оболочек, особенно ротовой полости, носа и глаз (рис. 8). При более тяжелом течении, как например при РДБЭ, наблюдалось универсальное или диффузное поражение кожи (более 90%) (рис. 10). В большинстве случаев при ДБЭ фиксировались такие первичные морфологические элементы, как эритематозные пятна, пузыри с серозным или серозно-геморрагическим содержимым, эрозии (рис. 9). В меньшей степени встречались язвы с выраженной кровоточивостью, преимущественно при тяжелых формах ДБЭ. Вторичные кожные элементы были представлены серозными и серозно-геморрагическими корками, чешуйками, атрофическими и рубцовыми изменениями кожи, которые наблюдались практически у всех пациентов с ДБЭ. Характерным признаком также было наличие множественных милиумов. Дистрофические изменения ногтевых пластин или их полное отсутствие фиксировалось больше, чем у половины больных ДБЭ. Также для данной группы было характерно формирование контрактур, частичных псевдосиндактилий, а при РДБЭ встречалось полное сращение пальцев по типу «варежки».

Из внекожных осложнений часто наблюдались рубцовые стриктуры пищевода с проявлением дисфагии, железодефицитная анемия, а также дефицит витамина D.



Рисунок 8. Эрозивно-язвенные дефекты кожи и слизистой оболочки губ при доминантном дистрофическом буллезном эпидермолизе**.**



Рисунок 9. Клинические проявления при доминантном дистрофическом буллезном эпидермолизе: а) множественные эрозивно-язвенные дефекты, покрытые серозно-геморрагическими корками, БЭ-невусы; б) крупный эрозивно-язвенный дефект, поствоспалительная гиперпигментация**.**



Рисунок 10. Клинические проявления при рецессивном дистрофическом буллезном эпидермолизе: а) Обширные эрозивно-язвенные дефекты кожи;
б) множественные воспалительные изменения и эрозивно-язвенные дефекты**.**



Рисунок 11. Поражение нижних и верхних конечностей при дистрофическом буллезном эпидермолизе: а) деформация стоп и сращение пальцев по типу «варежки»; б) анонихия и деформация пальцев рук.



Рисунок 12. Обширные эрозивно-язвенные поражения кожи, вскрывшиеся пузыри с дряблой покрышкой, серозно-геморрагические корки при рецессивном дистрофическом буллезном эпидермолизе**.**

3.2 Оценка показателей тяжести заболевания

Тяжесть клинических проявлений ВБЭ, оцененная по шкале EBDASI, с учетом суммарного балла показателей активности патологического процесса и хронического повреждения, оказалась статистически значимо выше у пациентов с ДБЭ по сравнению с пациентами ПБЭ (p <0.00001). Медиана суммарного индекса EBDASI у детей с ДБЭ составил 132 (88,5;184) балла, в то время как в группе с ПБЭ — 34,5 (24,3;51,8) балла.

Распределение показателей тяжести заболевания обеих форм заболевания представлено на диаграмме размаха (рис. 13). В группе ПБЭ преобладали случаи легкой степени тяжести заболевания (p = 0,0000), тогда как в группе детей с ДБЭ чаще наблюдалось тяжелое течение клинических проявлений заболевания (p =0,0000).

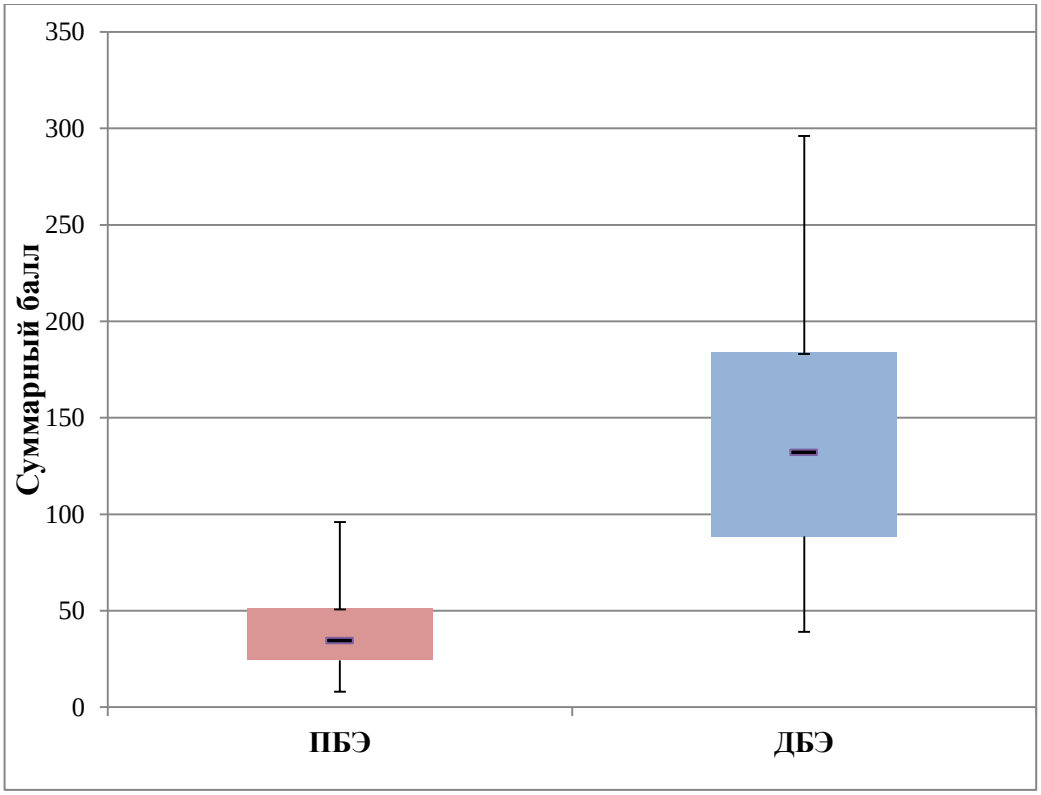


Рисунок 13. Сравнительная характеристика суммарного показателя индекса активности и рубцевания буллезного эпидермолиза у детей с простой и дистрофической формой заболевания.

3.3 Оценка интенсивности зуда с использованием визуальной аналоговой шкалы

Зуд был характерен для обеих форм ВБЭ и отмечался у 93% детей, чаще у детей с дистрофической формой заболевания (98%), чем у детей с простой формой (85%). Интенсивность зуда в течение суток у детей старше 7 лет была более выражена у пациентов с ДБЭ, медиана интенсивности зуда составила 8 баллов (p =0,0000). Установлена сильная прямая корреляционная связь между интенсивностью зуда и тяжестью клинических проявлений ВБЭ (r =0.796; p =0.0000). При этом возраст пациентов не коррелировал с показателями зуда.

3.4 Оценка антропометрических показателей пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом

В группе детей с ПБЭ медиана возраста у мальчиков составила 5,92 лет [3,16; 12,5], у девочек — 5,0 лет [1,83; 8,0] (p >0,05). На момент включения в исследования показатель Z-score WAZ у детей младше 11 лет находился в пределах нормальных величин (от -1 до +1) у 23 детей (53,5%). У 9 детей (20,9%) данный показатель находился в диапазоне от -2 до -1, а у 7 детей (16,3%) — от -3 до -2 (табл. 4).

Показатели Z-score HAZ находились в нормальных пределах (от -2 до +2) у 47 детей (87,0%), снижение значений HAZ < -2 выявлено у 4 детей (7,4%), что может указывать на хроническую недостаточность питания.

Значения Z-score BAZ находились в нормальных пределах (от -1 до +1) у 29 детей (53,7%). Легкая недостаточность питания (от -2 до -1) выявлена у 6 детей (11,1%), умеренная недостаточность питания (от -3 до -2) наблюдалась у 5 детей (7,4%). Тяжелая недостаточность питания (BAZ < -3) была зафиксирована у 4 детей (5,6%) (рис. 14).

В группе ДБЭ медиана возраста у мальчиков составила 7,02 лет [2,62; 9,2], у девочек — 5,04 лет [1,83; 9,64] (p >0,05). Показатели Z-score WAZ были в пределах нормальных величин (от -2 до +2) у 29 детей (29,9%). У 25 детей с ДБЭ (25,8%) показатель находился в диапазоне от -2 до -1, а у 15 детей (15,65%) – от -3

до -2. Тяжелый дефицит питания (WAZ < -3) был зафиксирован у 21 ребенка с ДБЭ (21,6%).

Значения Z-score BAZ соответствовали нормальным величинам (от -1 до +1) у 40 детей (33,6%). Легкая недостаточность питания (от -2 до -1) была выявлена у 23 пациентов (19,3%), умеренная (от -3 до -2) – у 18 пациентов (15,1%), а тяжелая (BAZ < -3) – у 32 (26,9%). Показатели выше нормы (BAZ> +1) встречались у 5% детей, среди которых 3 имели избыточную массу тела, 2 –ожирение 1 степени, и 1 ребенок – ожирение 2 степени (рис. 14).

Показатели Z-score HAZ находились в нормальных пределах (от -2 до +2) у 82 детей (68,9%). У 35 детей (29,4%) этот показатель был ниже -2, что свидетельствует о хронической недостаточности питания, связанной с длительным дефицитом питательных веществ, особенно белков и калорий.

В группе детей с ДБЭ все антропометрические показатели z-score были статистически значимо ниже, чем в группе детей с ПБЭ (p=0,02) (табл. 4).

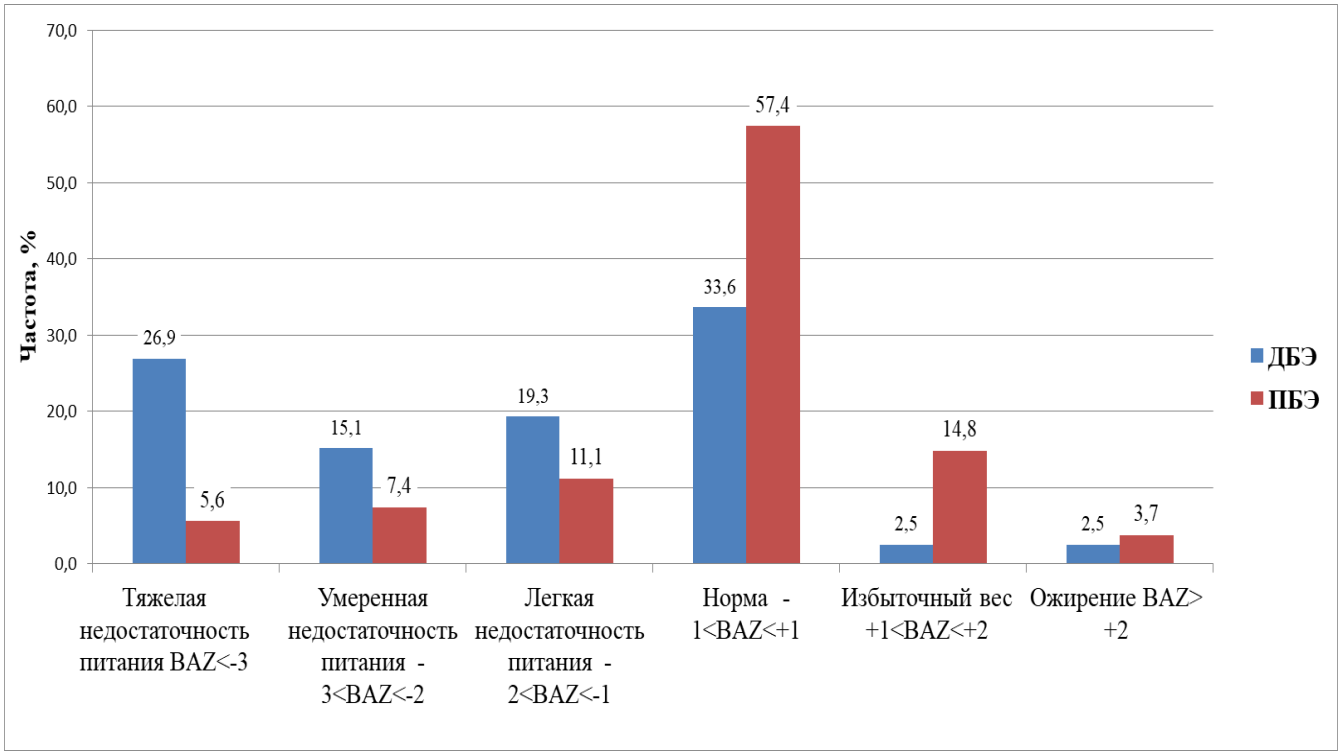


Рисунок 14. Распределение показателей индекса массы тела к возрасту (BAZ) у детей с врожденным буллезным эпидермолизом.

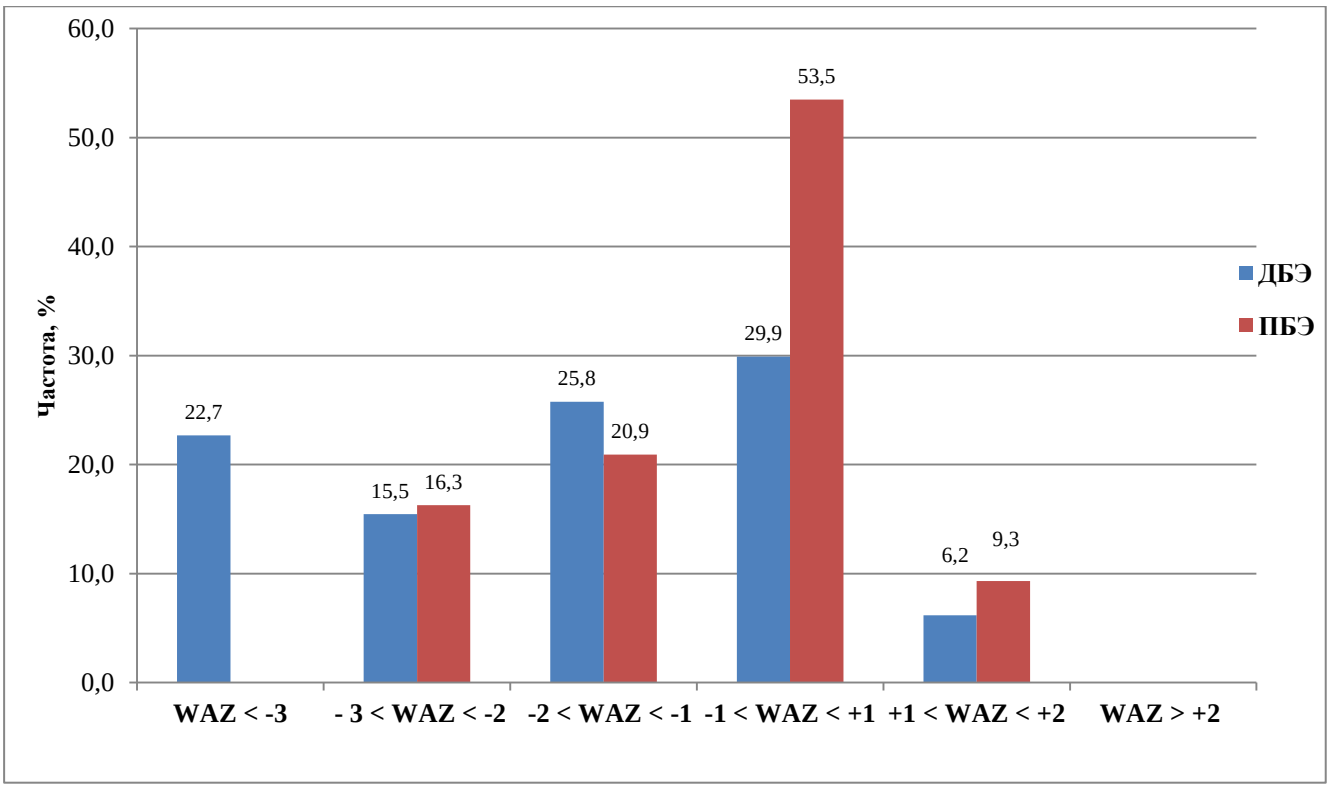


Рисунок 15. Распределение показателей веса к возрасту (WAZ) у детей с врожденным буллезным эпидермолизом.

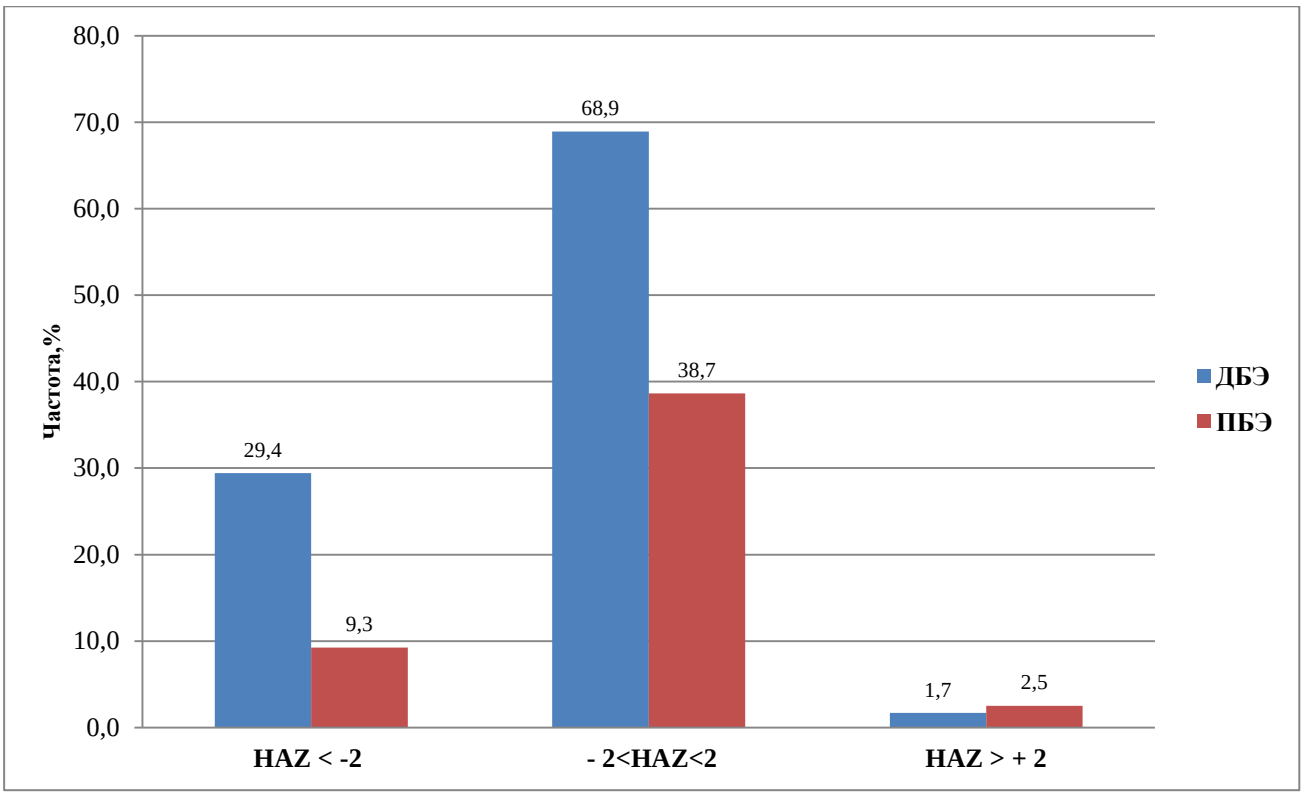


Рисунок 16. Распределение показателей роста к возрасту (HAZ) у детей с врожденным буллезным эпидермолизом**.**

Антропометрические характеристики детей с ДБЭ различались в зависимости от возраста. Так, для детей в возрастных группах до 3 лет и от 3 до 6 лет превалировали нормальные показатели BAZ. А тяжелая белково-энергетическая недостаточность (БЭН) (BAZ < -3) наблюдалась преимущественно у детей в возрасте 6 лет и старше. Таким образом, с возрастом увеличивается доля детей с ДБЭ и БЭН, в том числе с ее тяжелыми формами. Тогда как в группе детей с ПБЭ в разных возрастных периодах до 10 лет превалировали нормальные значения BAZ (от -1 до 1). А в группе детей от 10 до 17 лет чаще встречались дети с избыточной массой тела. Выявленные различия статистически значимые ($p < 0.05$) (рис. 17).

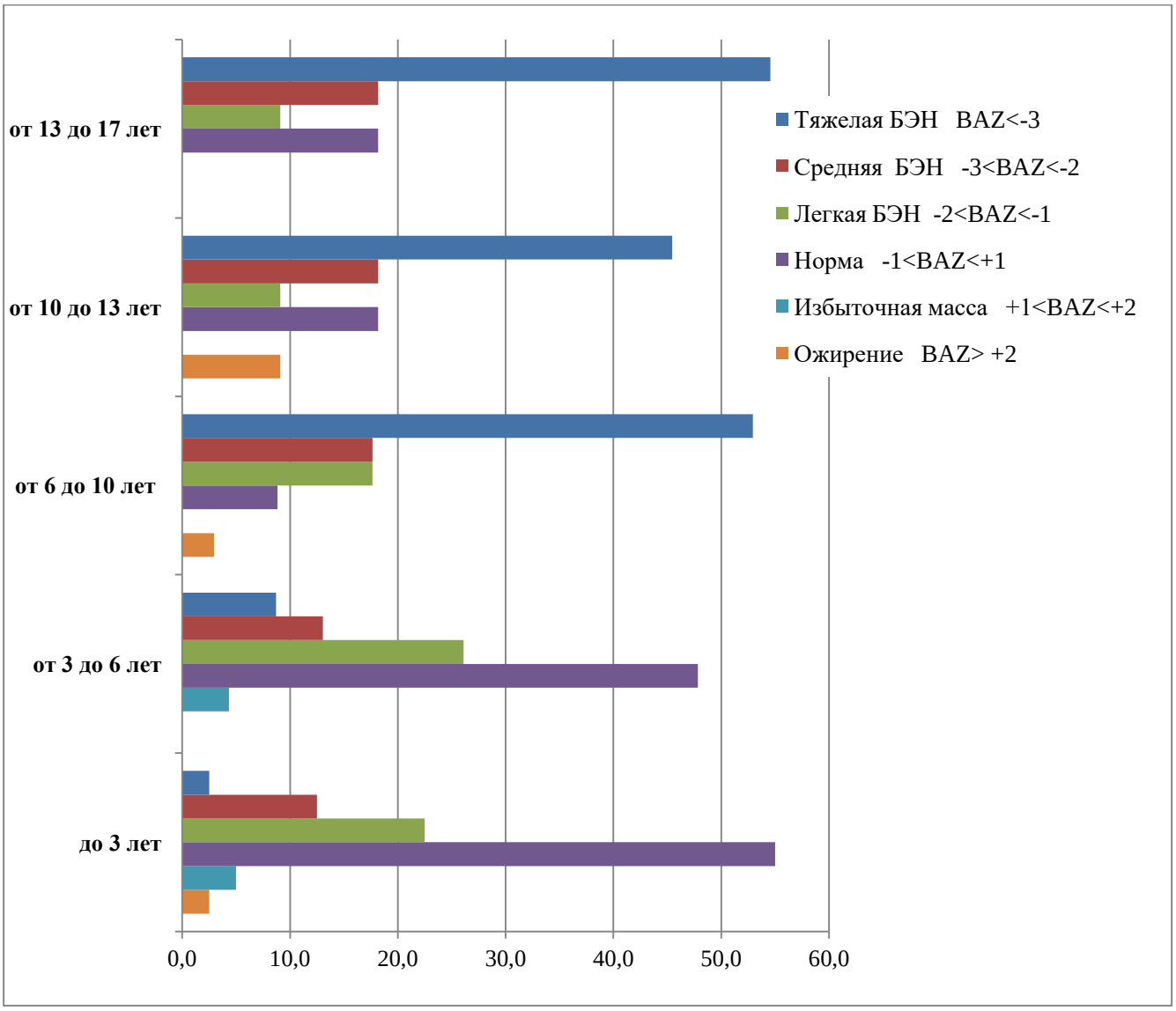


Рисунок 17. Динамика показателей индекса массы тела к возрасту (BAZ) у детей с дистрофическим буллезным эпидермолизом в зависимости от возраста.

Таблица 4. Сравнение антропометрических показателей между группами детей с простым и дистрофическим буллезным эпидермолизом**.**

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

Таким образом, у детей с ДБЭ, по сравнению с детьми с ПБЭ, выявлено значительное снижение всех антропометрических индексов, включая Z-score HAZ, что свидетельствует о тяжелых формах хронической недостаточности питания, сопровождающихся задержкой роста (табл. 4). Тяжелая форма недостаточность питания (Z-score BAZ < -3) была зарегистрирована почти у половины обследованных детей с ДБЭ.

3.5 Особенности IgE-ответа у детей с врожденным буллезным эпидермолизом

Высокие концентрации tIgE в сыворотке крови, превышающие возрастные референсные значения, были выявлены у 57% детей с ВБЭ (*n*=98). При этом повышенные уровни tIgE встречались достоверно чаще у детей с ДБЭ (p <0.0001).

Высокие уровни tIgE выявлялись преимущественно у пациентов с наиболее тяжелым течением ВБЭ (p <0,05). Также установлена сильная прямая корреляция между концентрацией tIgE и показателем активности заболевания по шкале EBDASI (r = 0,75; p = 0,01). Тогда как между уровнем tIgE и индексом рубцевания по шкале EBDASI, отражающего хронические изменения, определялась прямая корреляционная связь средней силы (r = 0,400 и r = 0,433, соответственно).

Для чистоты исследования из данного анализа (уровней tIgE) были исключены дети с сопутствующим атопическим дерматитом.

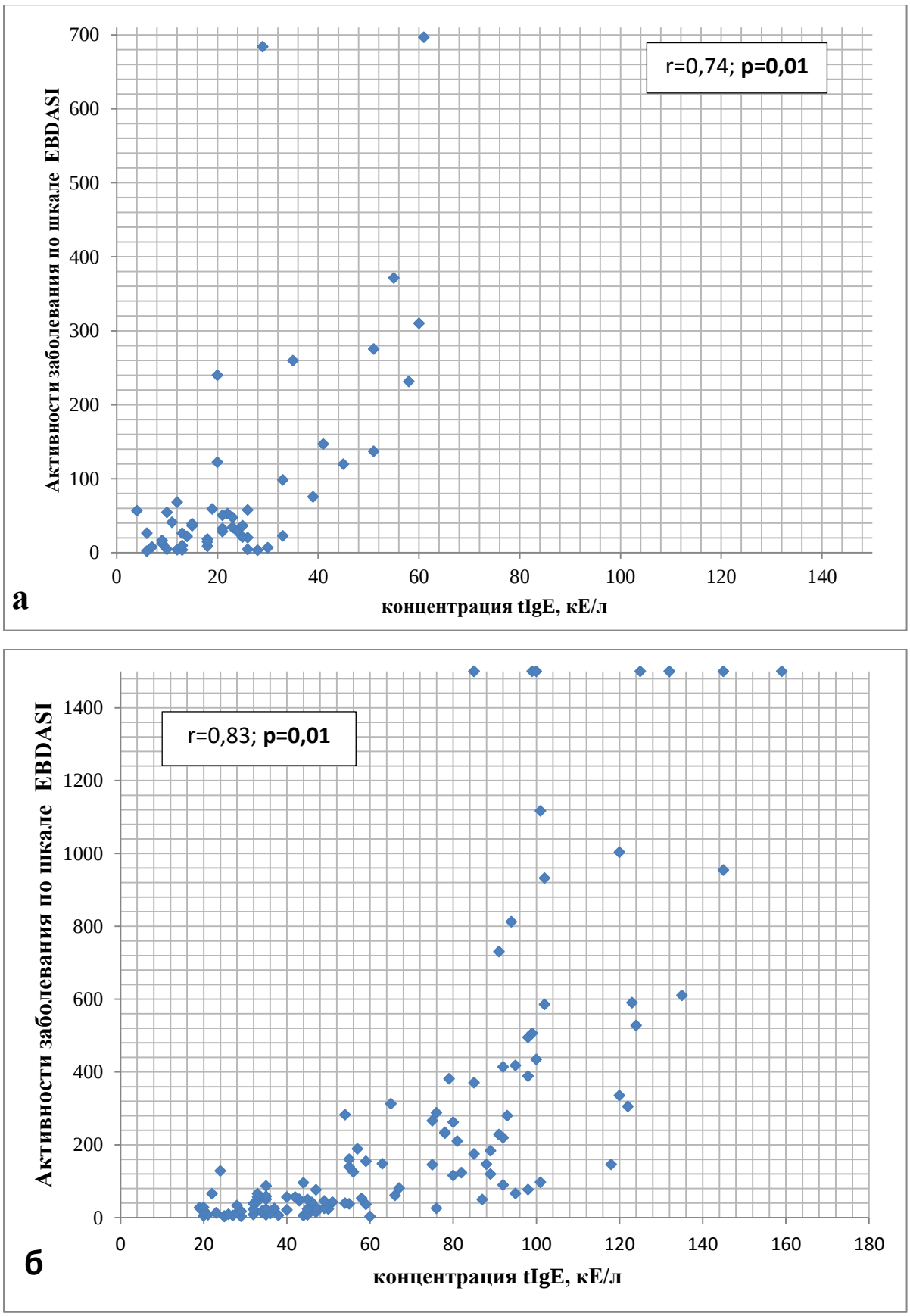


Рисунок 18. Корреляция общего IgE и активности заболевания по шкале EBDASI у пациентов с а) простым буллезным эпидермолизом б) дистрофическим буллезным эпидермолизом.

При более детальном анализе установлено, что концентрации tIgE, с учетом возрастных норм и наличия экстремальных значений, были выше у детей с ДБЭ в разные периоды времени и демонстрировали тенденцию к экспоненциальному увеличению с возрастом. Наиболее значимая разница между двумя формами ВБЭ определялась у детей старше 6 лет ($p < 0,05$) (рис. 19). Параллельный расчет медианы позволил нивелировать влияние выбросов, также подчеркнув, что медианные значения tIgE остаются выше возрастных норм даже при исключении крайних значений.

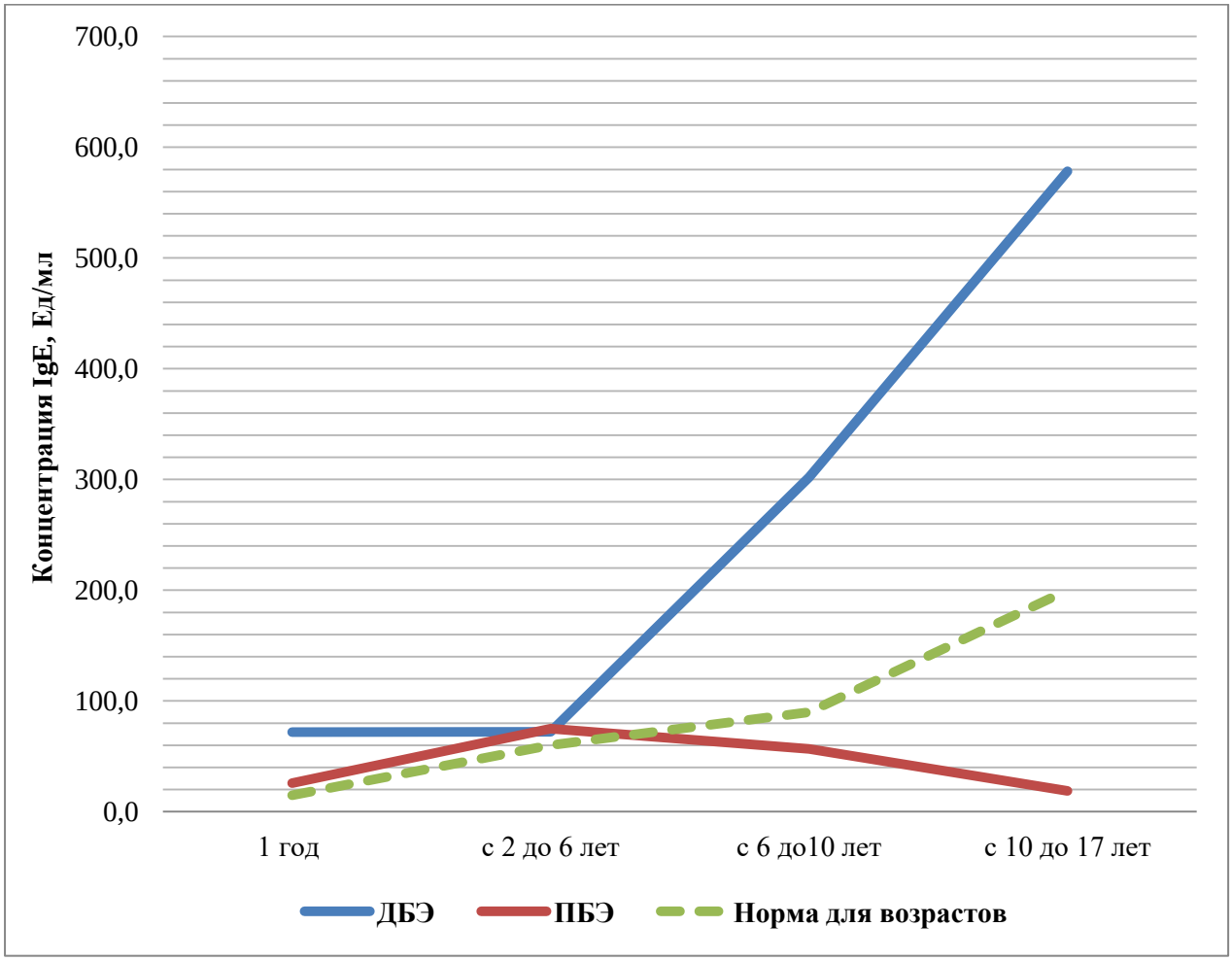


Рисунок 19. Распределение средних значений общего IgE в зависимости от возраста.

В группе детей с ДБЭ высокие концентрации tIgE встречались достоверно чаще, чем в группе с ПБЭ ($p=0,0008$), и составили 65,5% случаев ($n=78$), из которых у 18 детей, концентрация превышала 1000 kUA/l. А в группе с ПБЭ

высокие уровни tIgE выявлялись у 37% детей (*n*=20), и только у 1 ребенка, показатель превышал 1000 kUA/l.

Среди всех детей с уровнем tIgE, превышающим 1000 kUA/l, атопический дерматит в качестве сопутствующего диагноза установлен у 3 пациентов. Детальный анализ клинических особенностей заболевания у детей с уровнем tIgE выше 1000 kUA/l показал, что 13 детей имели множественную (более чем к 5 пищевым аллергенам) пищевую сенсибилизацию. Для половины из них было характерно наличие сочетанной пищевой и пыльцевой сенсибилизации.

3.6 Оценка фактического питания

Среди детей с ПБЭ на первом году жизни превалировало грудное вскармливание (ГВ). Грудное молоко получали 74,1% детей, из них 42,6% – более 4 мес. После 1 года жизни ГВ продолжили получать 29,6% детей.

Среди детей с ДБЭ на грудном вскармливании находились 57,8% детей, из них у 43 (36,0%) детей его продолжительность составляла до 4-х месяцев и у 26 (21,8%) – более 4-х месяцев (рис. 20). Искусственное вскармливание у детей с ДБЭ отмечалось статистически значимо чаще, чем у детей с ПБЭ ($p<0.05$).

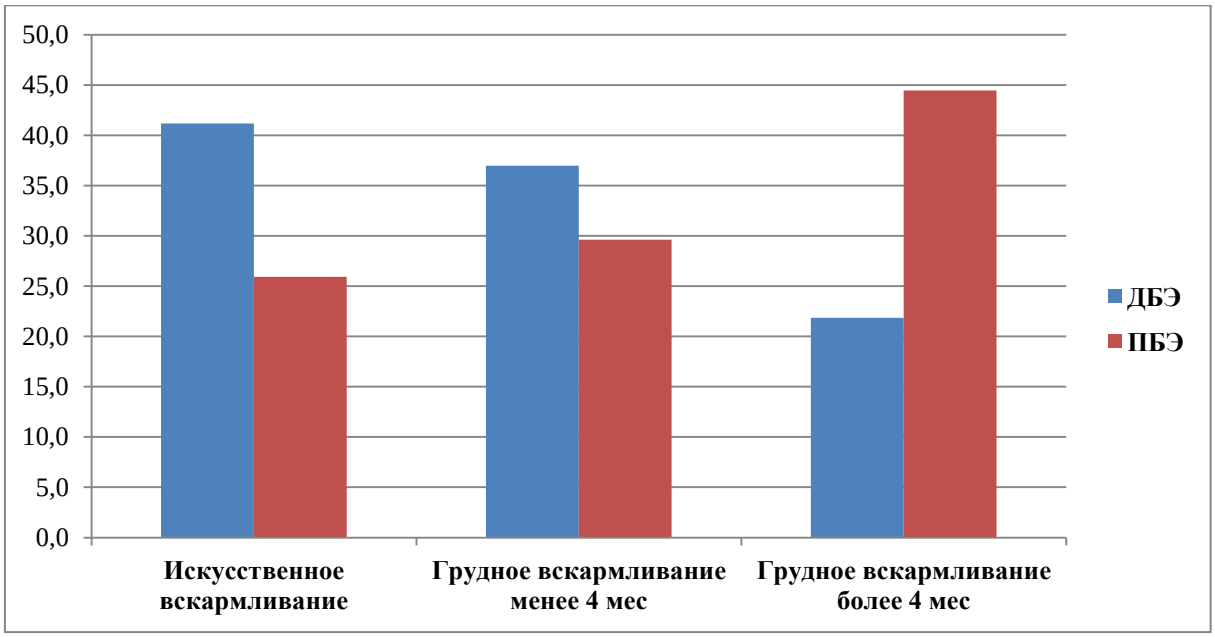


Рисунок 20. Характер вскармливания детей с врожденным буллезным эпидермолизом.

Анализ рациона за 1 мес проводился с помощью частотного метода оценки питания (Приложение 2). Частота потребления продуктов выражалась в кратности потребления в день, или, при необходимости - в неделю. Следует отметить, что большинство детей до поступления в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России не проходили консультаций у диетолога и не получали рекомендаций по организации питания.

При изучении рациона детей обеих групп выявлено высокое потребление молочных продуктов: 88 % детей ежедневно употребляли молоко, йогурт, кефир; 49% — сыр; 30% сметану и сливки; 37% — творог; и 14% — специализированные продукты. Потребление других источников животных белков среди детей с ВБЭ было значительно снижено. Мясо птицы присутствовало в рационе 70% детей. Красное мясо употреблялось реже, и только у 20,5% детей включалось в ежедневный рацион. Также отмечается низкая частота (1-3 раза в неделю) потребления рыбы — у 33% детей с ВБЭ. Яйца присутствовали в рационе у 68% детей 3-4 раза в неделю.

Ежедневное потребление сырых овощей и фруктов (яблоки, груши, бананы) отмечено только у 56% детей с ВБЭ, причем дети с ДБЭ предпочитали эту категорию продуктов в виде пюре. Крупяные изделия входили в ежедневный рацион практически у всех детей.

Обнаружена высокая частота ежедневного потребления колбасных изделий — 45%. Практически половина детей с ВБЭ (70%) включает сладости и кондитерские изделия в ежедневный рацион, а 30% — потребляют их регулярно 1-2 раза в неделю. Ежедневное употребление сладостей и кондитерских изделий в исследуемой группе требует дополнительного внимания к питанию этих детей.

Кроме того, у детей с ВБЭ и сниженным нутритивным статусом часто наблюдались необъяснимые колебания аппетита, избирательный аппетит, и эпизодические отказы от приема пищи.

ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОФИЛЯ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ ДЕТЕЙ С ПРОСТЫМ И ДИСТРОФИЧЕСКИМ БУЛЛЕЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ

Материалы данной главы опубликованы в статье Галимовой А.А., Макаровой С.Г., Мурашкина Н.Н. [2].

Определение уровней sIgE к различным группам аллергенов в рамках исследования проводилось 2 раза: в момент первичной госпитализации и через год, при повторной госпитализации.

Частота встречаемости пищевой сенсибилизации хотя бы к одному из исследуемых пищевых белков представлена на рисунке 21. В группе ДБЭ процент пациентов с пищевой сенсибилизацией оказался статистически значимо выше (p = 0,04).

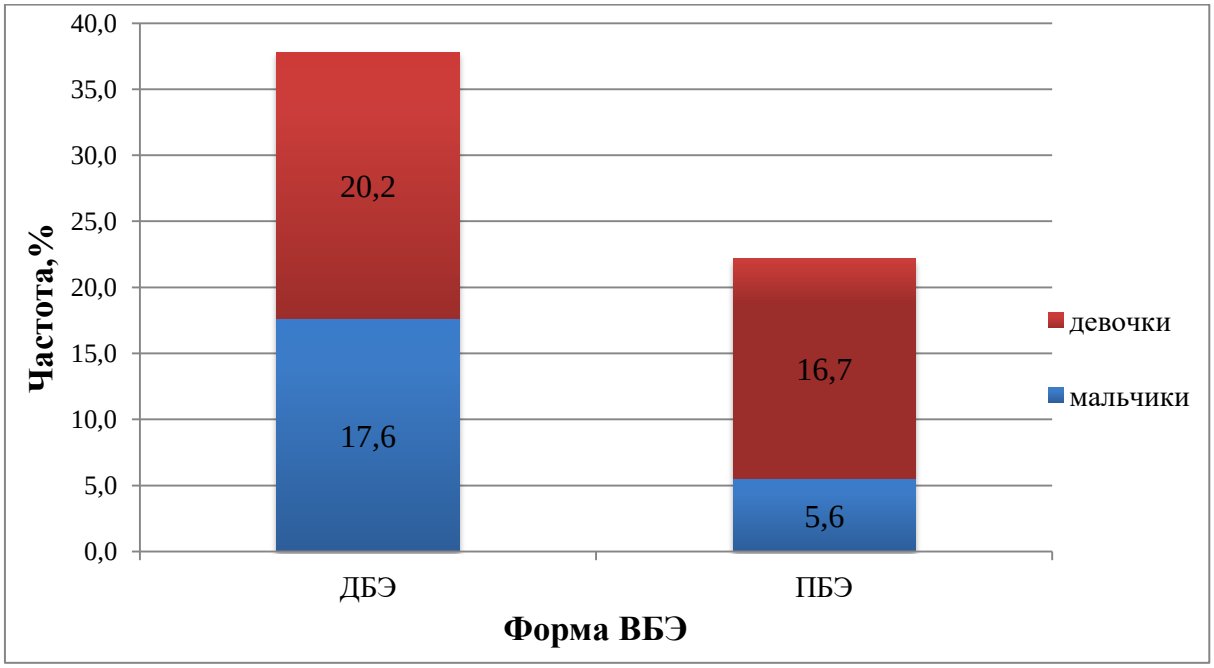


Рисунок 21. Частота выявления sIgE к пищевым аллергенам.

Анализ профиля и классов сенсибилизации выявил преобладание 1 и 2 классов сенсибилизации, что свидетельствует о низкой вероятности тяжелых системных реакций. Однако важно отметить, что у 3 (1,7%) детей были выявлены высокие (4 кл), очень высокие (5 кл) и предельно высокие (6 кл) уровни сенсибилизации, которые также не сопровождались развитием острых клинических реакций.

4.1 Особенности профиля пищевой сенсибилизации у детей с простым буллезным эпидермолизом

Подробный анализ спектра пищевой сенсибилизации детей с ПБЭ позволил выявить наиболее распространенные аллергены (рис. 22).

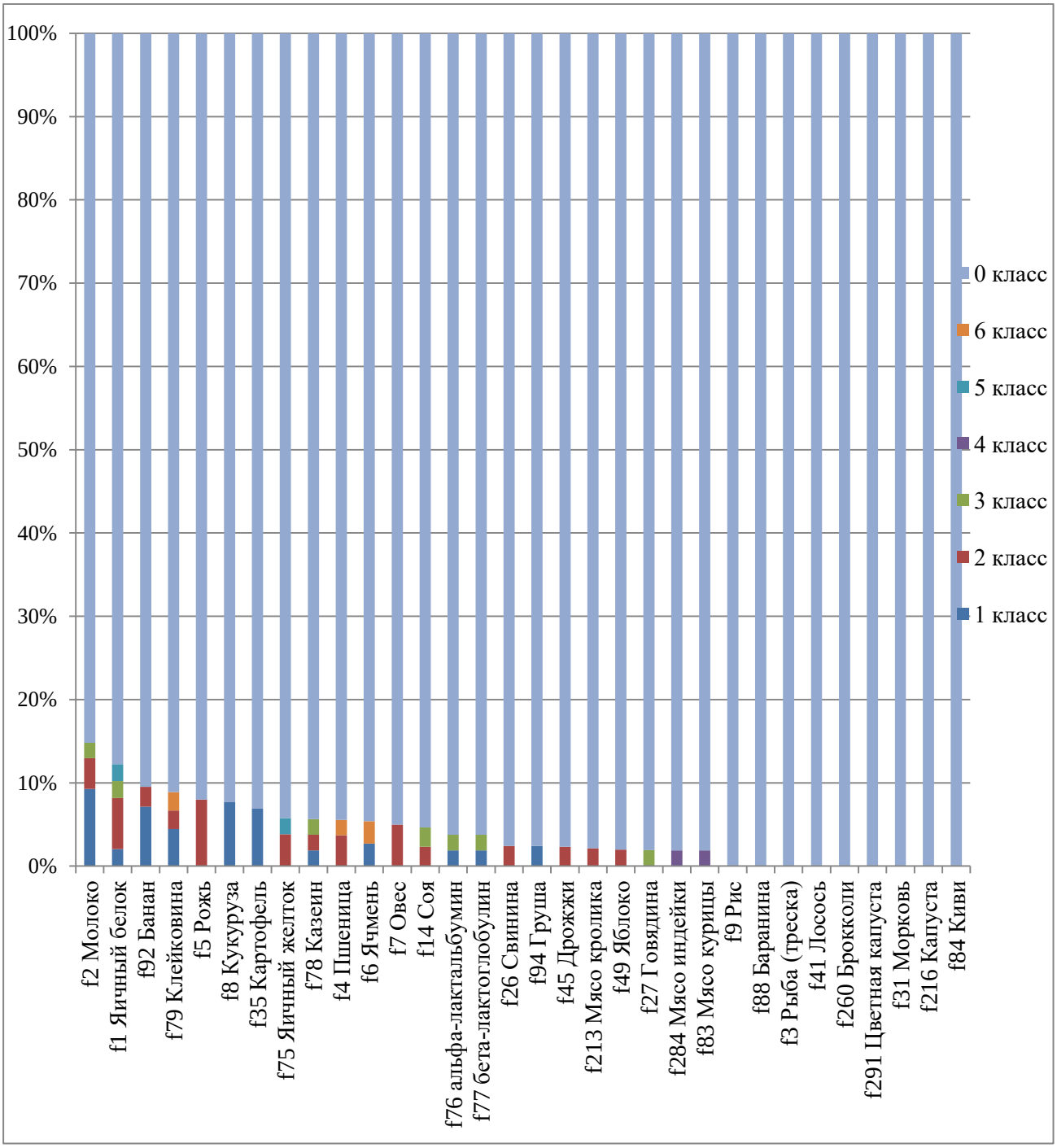


Рисунок 22. Профиль сенсибилизации детей с простым буллезным эпидермолизом

Наиболее часто выявлялась сенсибилизация к белкам коровьего молока (14,8%), яичному белку (12,2%), бананам (9,5%), клейковине (8,9%). Также отмечена повышенная чувствительность к некоторым крупам: рожь (8,0%), кукуруза (7,7%), пшеница (5,6%), ячмень (5,4%), соя (4,7%). Среди фруктов сенсибилизация к яблоку была зафиксирована у 2,0% детей, а к груше – у 2,4%. Сенсибилизация к мясным аллергенам была менее распространена, и встречалась у 2,4% детей к свинине, у 2,1% к мясу кролика и у 1,9% к говядине.

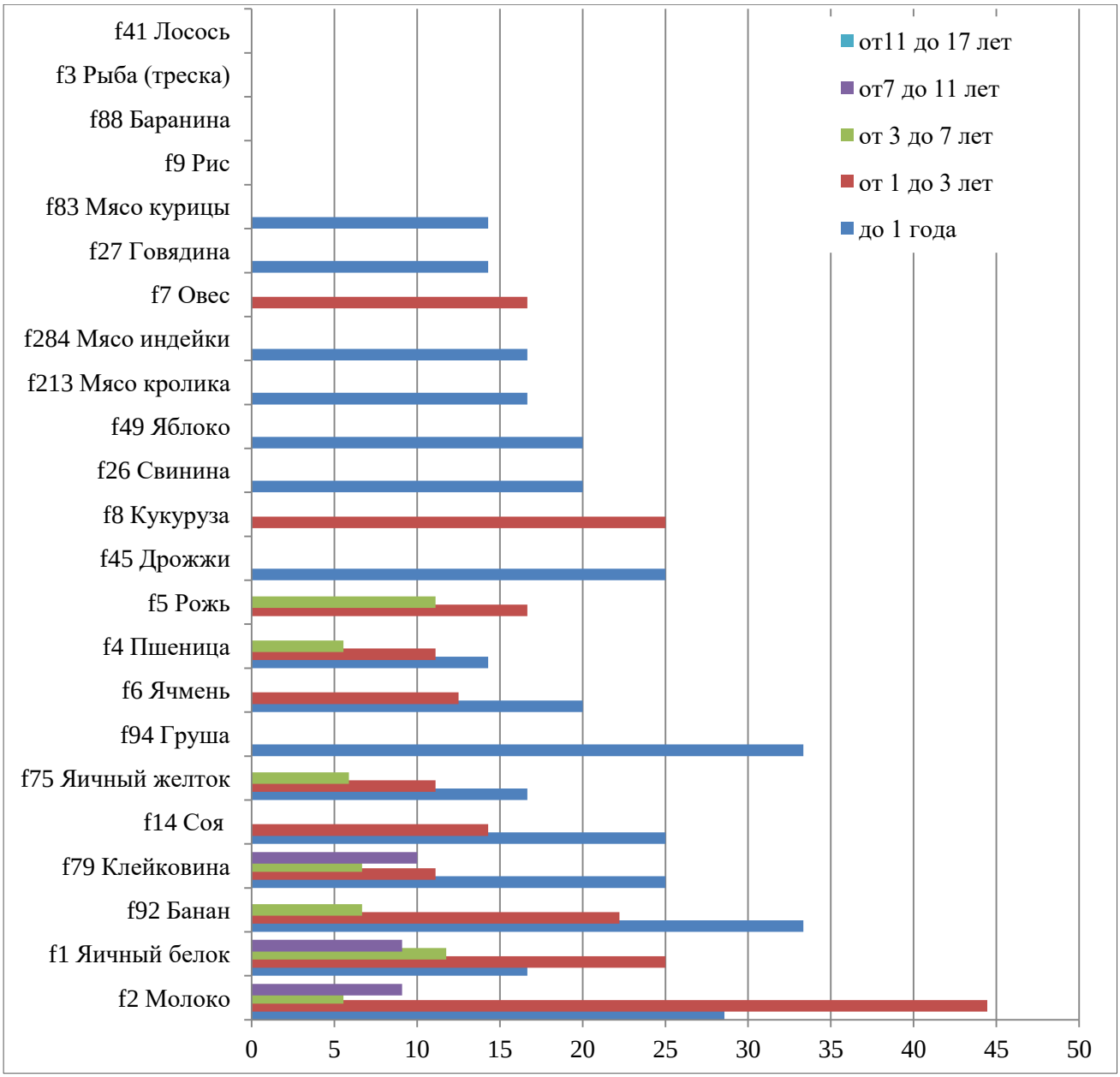


Рисунок 23. Частота выявления сенсибилизации к отдельным пищевым аллергенам у пациентов с простым буллезным эпидермолизом в разных возрастных группах**.**

У детей первого года жизни с ПБЭ был зафиксирован наиболее разнообразный профиль пищевой сенсибилизации, в этом возрасте чаще выявлялась гиперчувствительность к банану (33,3%), груше (33,3%) и молоку (28,6%) (рис.23).

4.2 Особенности профиля пищевой сенсибилизации у детей с дистрофическим буллезным эпидермолизом

В группе детей с ДБЭ пищевая сенсибилизация выявлялась чаще, чем у детей с ПБЭ, однако профиль аллергенов практически не отличался. Наиболее значимыми аллергенами, как и в группе ПБЭ, стали белки коровьего молока, сенсибилизация к которым выявлена у 26,9% детей. Частая сенсибилизация также была выявлена к белкам куриного яйца (16,7%), банану (15,2%). Среди круп наиболее активно гиперчувствительность определялась ко ржи и пшенице, и составляла 13,2 % и 13,0% соответственно. К глютену было сенсибилизировано 11,4% детей, к овсу – 10,5%, рису – 10,0%, ячменю – 7,4%, а к сое – 10,5%. Среди фруктов помимо банана определялась сенсибилизация к киви в 9,0% случаев, к яблоку – 6,9%, груше – 6,7%. Сенсибилизация к аллергенам мяса встречалась значительно реже и варьировала от 5,7% до 2,6% (рис. 24).

Особый научный интерес вызывает факт обнаружения сенсибилизации к киви у детей с ДБЭ (рис. 24). Это особенно примечательно, поскольку эти дети не употребляли данный продукт, что может свидетельствовать о наличии транскутанной сенсибилизации. Этот механизм предполагает путь сенсибилизации через кожу, когда аллергены киви могут вызывать иммунный ответ даже при отсутствии прямого пищевого контакта. Высокая вероятность транскутанной сенсибилизации может быть обусловлена гомологичной структурой аллергенов киви и других аллергенов, например, белков латекса. Латекс широко используется в составе перевязочных материалов, которые применяются для ухода за ранами у детей с ВБЭ. Таким образом, постоянное воздействие латекса на поврежденную кожу может способствовать развитию сенсибилизации как к самому латексу, так и к схожим по структуре аллергенам.

Следует отметить, что у данных детей отсутствовала сенсибилизация к пыльцевым аллергенам, включая пыльцу березы и ее основной аллерген Bet v 1 (гомолог белков PR-10). Это исключает вероятность перекрестной реактивности пыльцевых аллергенов с белками киви, что подчеркивает уникальность и сложность иммунологических процессов у данной группы пациентов.

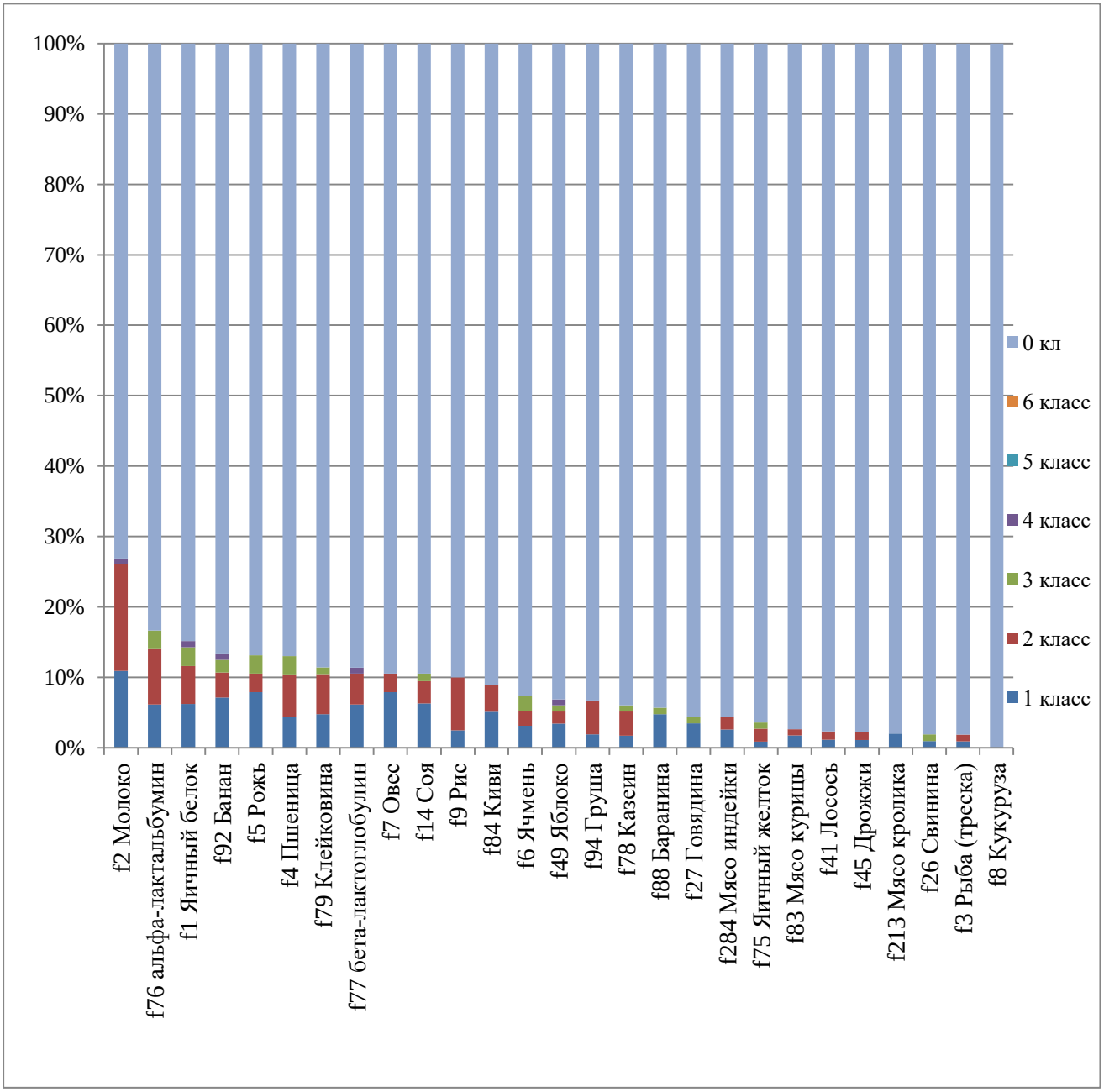


Рисунок 24. Профиль сенсибилизации детей с дистрофическим буллезным эпидермолизом

Также примечательным и важным является не только факт обнаружения увеличения частоты выявления сенсибилизации, но и расширение спектра

сенсибилизации с возрастом у детей с ДБЭ (рис. 25). С увеличением возраста у детей с ДБЭ также наблюдается все более частое выявление множественной сенсибилизации, при которой у одного ребенка отмечается иммунная гиперчувствительность к нескольким различным пищевым белкам.

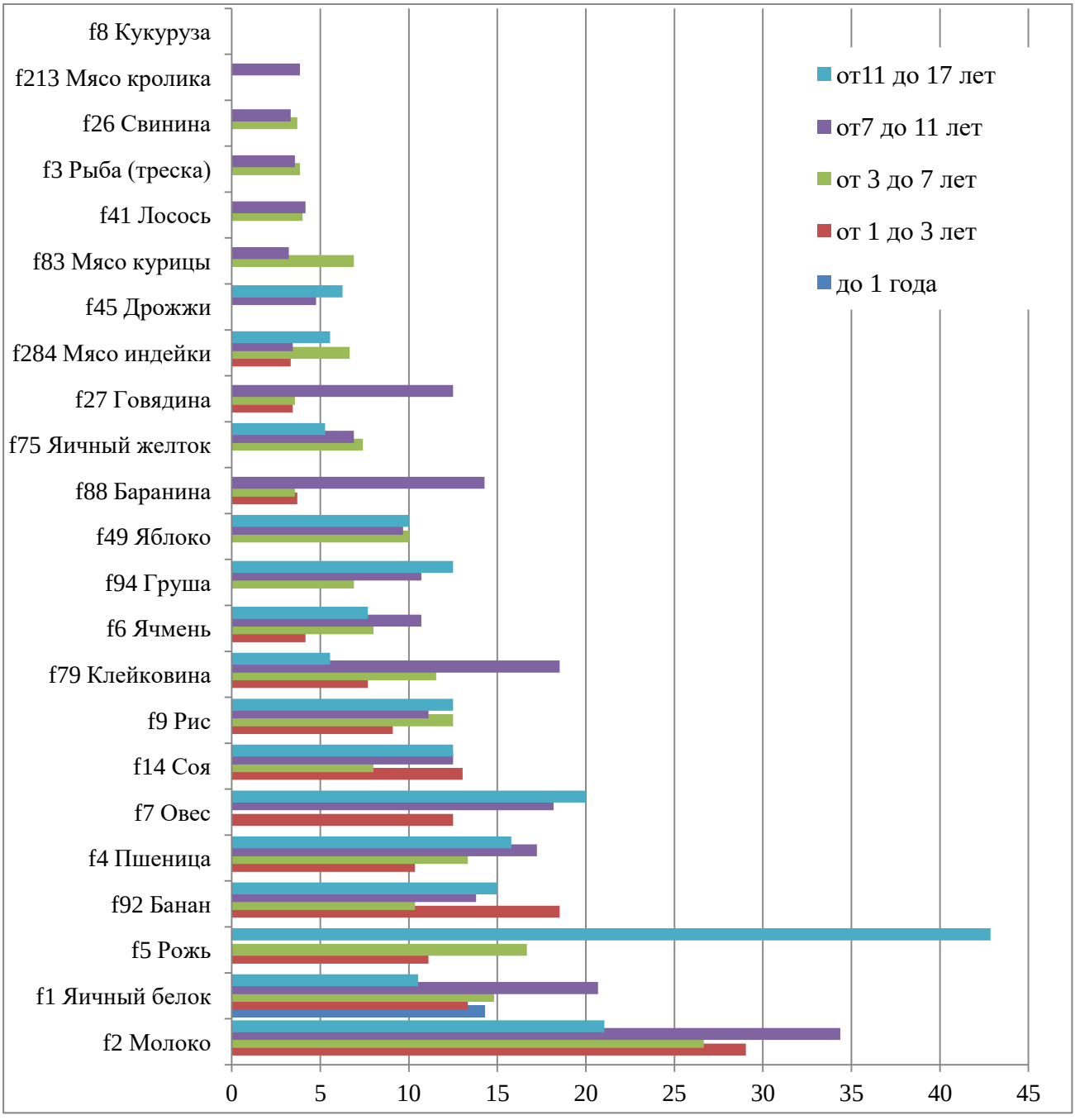


Рисунок 25. Частота выявления сенсибилизации к отдельным пищевым аллергенам у пациентов с дистрофическим буллезным эпидермолизом в разных возрастных группах.

Исследование показало, что множественная сенсибилизация к пищевым белкам различного происхождения становится более распространенной в возрастной группе от 3 до 7 лет, а также у детей старше 7 лет. Особенно интересно, что сенсибилизация к белку куриного яйца отмечалась во всех возрастных группах детей с ДБЭ, включая детей первого года жизни. У этой возрастной группы детей белок куриного яйца оказался единственным аллергеном, вызывающим сенсибилизацию, что подчеркивает его особую роль в формировании аллергического профиля (рис. 25).

4.3 Сравнительный анализ пищевой сенсибилизации у детей с дистрофическим и простым буллезным эпидермолизом

Сравнительный анализ частоты сенсибилизации к основным пищевым аллергенам продемонстрировал, что у пациентов с ДБЭ пищевая сенсибилизация выявлялась значимо чаще, чем у детей из группы сравнения без ВБЭ, тогда как у детей с ПБЭ значимо не отличалась, хотя была несколько выше (рис. 26).

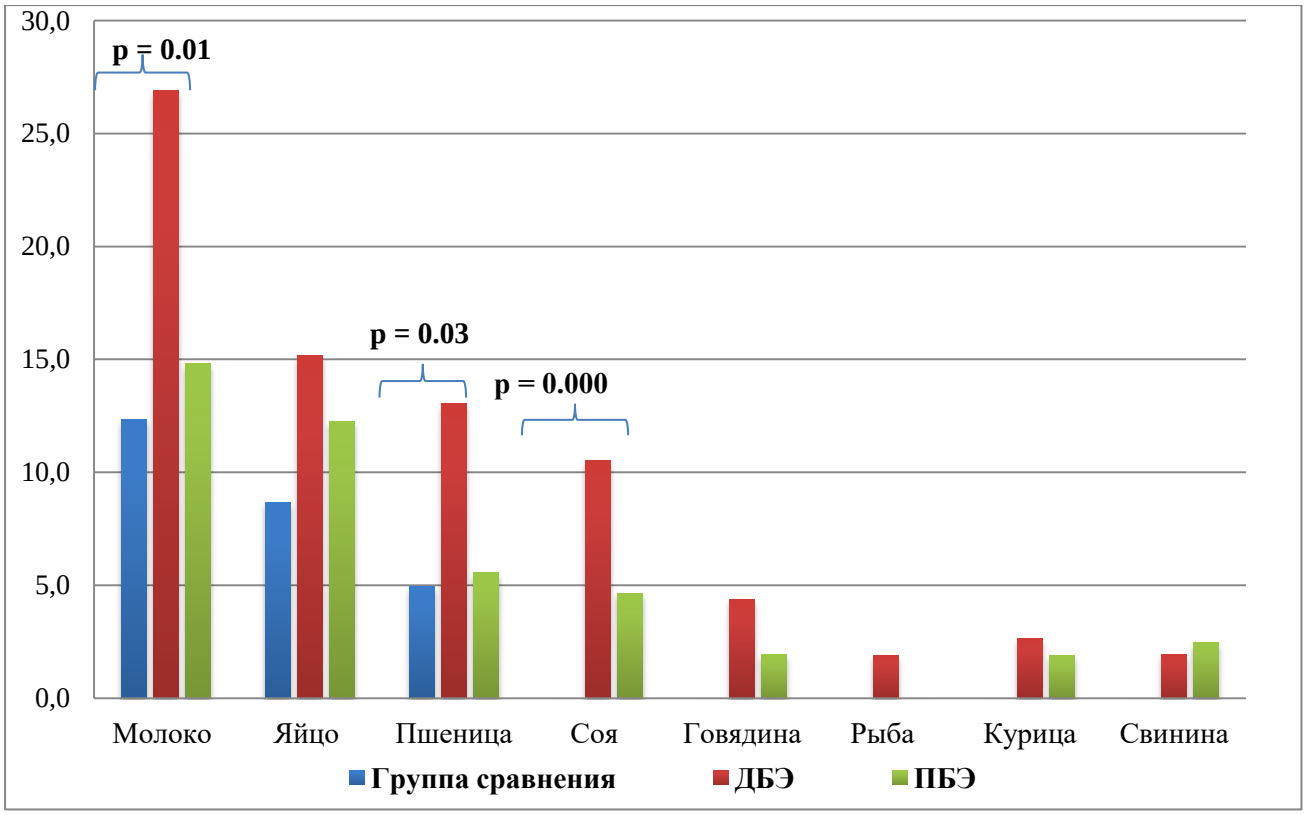


Рисунок 26. Частота выявления специфических IgE к пищевым аллергенам у детей с дистрофическим и простым буллезным эпидермолизом и группы сравнения.

Обращает на себя внимание высокая частота сенсибилизации к белкам молока, у 26,9% среди детей с ДБЭ и 14,8% среди детей с ПБЭ. При проведении сравнительного анализа молекулярной диагностики, выявлено, что сенсибилизация к альфа-лактальбумину у детей с ДБЭ встречалась значимо чаще, чем у детей с ПБЭ (p=0,02). Значимых отличий по частоте встречаемости между другими компонентами молока не выявлено.

Анализ частоты пищевой сенсибилизации у детей разных возрастных периодов продемонстрировал закономерность к снижению или возрастанию частоты ее выявления в зависимости от формы ВБЭ. Так, в группе с ПБЭ отмечается тенденция к постепенному снижению числа детей с выявленной сенсибилизацией. Для детей с ДБЭ пик сенсибилизации к пищевым белкам приходился на возрастной период с 4 до 10 лет (рис. 27).

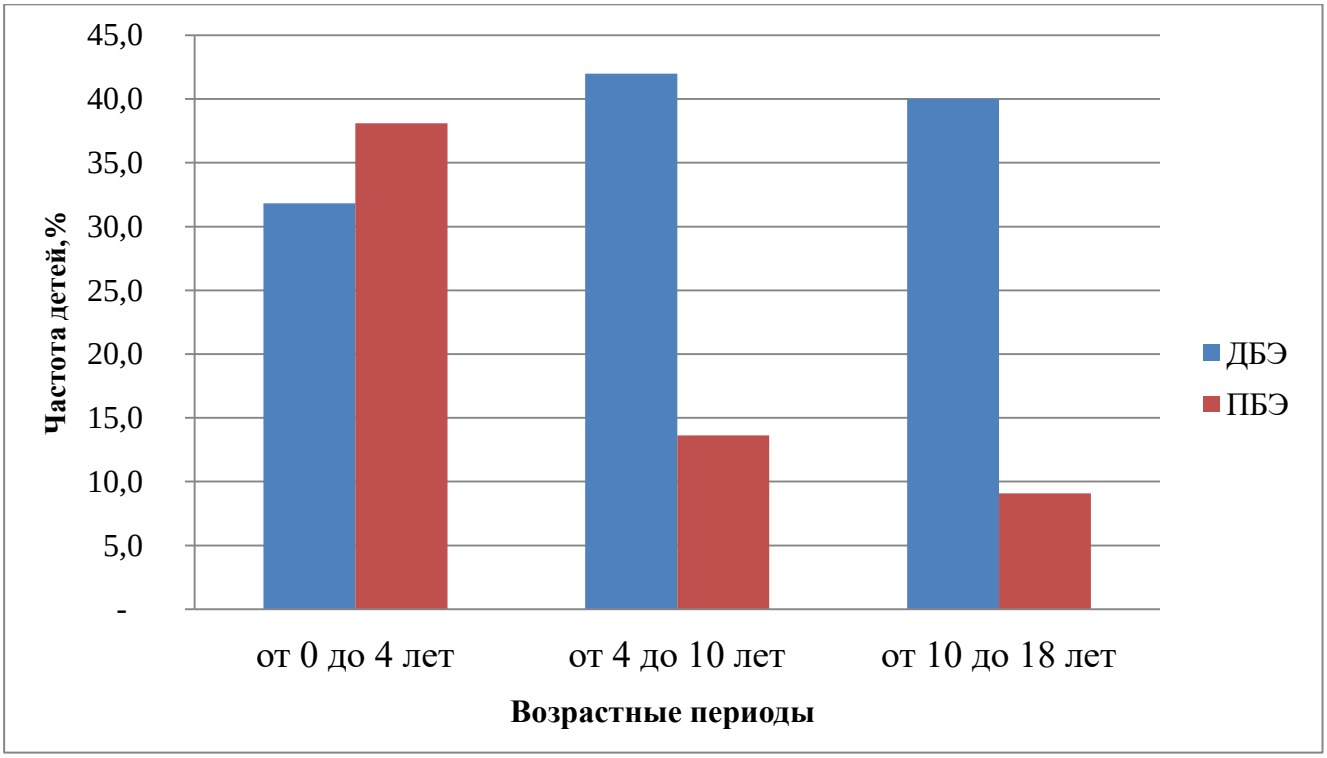


Рисунок 27. Частота выявления пищевой сенсибилизации у детей с врожденным буллезным эпидермолизом разных возрастных групп.

Для более детального анализа пациенты были разделены на подгруппы с моно- (пациенты с положительным sIgE только к одному аллергену), олиго- (пациенты с положительным sIgE к 2-3 аллергенам) и поли– (пациенты с

положительным sIgE более чем к 4 аллергенам) сенсибилизацией. Полисенсибилизация значимо чаще выявлялась у детей с ДБЭ (p=0,01) (табл. 5).

Таблица 5. Характер сенсибилизации к пищевым аллергенам

Сенсибилизация к пищевым аллергенам	ДБЭ		ПБЭ		p
	n	%	n	%	
сенсибилизация отсутствует	73	61,3	43	79,6	0.01
моносенсибилизация	11	9,2	3	5,6	0.37
олигосенсибилизация	14	11,8	5	9,3	0.58
полисенсибилизация	21	17,6	3	5,6	0.01

Клинически значимая сенсибилизация имела место у 10% (n = 14) детей с ДБЭ, и 5,5 % (n = 3) детей с ПБЭ.

Помимо сенсибилизации к пищевым аллергенам, оценивалась частота сенсибилизации к аллергенам окружающей среды, включая бытовые, пыльцевые и другие потенциальные триггеры. Так, сенсибилизация к клещам домашней пыли была выявлена у 12,4% детей с ДБЭ и у 8,3% детей с ПБЭ. Сенсибилизация к аллергенам плесневых грибков встречалась реже и составила 4,5% и 3,4% соответственно. У 14,1% детей с дистрофической формой ВБЭ выявлена сенсибилизация к аллергенам яда осы обыкновенной (Ves v5). Учитывая отсутствие в анамнезе укусов ос, можно предположить перекрестную реактивность между Ves v5 и такими белками, как фосфолипаза А2 и гиалуронидаза, которые присутствуют не только в яде перепончатокрылых насекомых, но также могут содержаться в продуктах пчеловодства, таких маточное молочко и прополис. Эти продукты нередко используются в составе лечебных мазей и кремов, применяемых для ухода за кожей у детей с ВБЭ.

При повторном обследовании детей с ВБЭ (n = 123), выявлено, что нарастаний концентрации sIgE к исследуемым пищевым белкам в группе ПБЭ не было. Тогда

как среди детей с ДБЭ в 11% случаев (n = 10) отмечалось увеличение концентрации sIgE к несколькими пищевым аллергенам в рамках одного класса или повышение на 1 класс.

Снижение концентрации sIgE в пределах одного класса или снижение на 1 класс у детей обеих групп наблюдалось в 11,4% случаев (n = 14). Это снижение отмечалось исключительно у детей, которые строго соблюдали предписанные ограничения в рационе или исключали конкретный пищевой белок (по показаниям). В частности, снижение уровня sIgE было зафиксировано у 6 детей с ДБЭ и 2 детей с ПБЭ, которые следовали диетологическим рекомендациям.

Проведенное исследование продемонстрировало значимые различия в профиле сенсибилизации у детей с различными формами ВБЭ. Наиболее значимыми аллергенами для обеих групп оказались белки коровьего молока, яичный белок и некоторые злаки. В то же время у детей с ДБЭ отмечена склонность к более выраженной и множественной сенсибилизации, особенно в старшем возрасте.

ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ БУЛЛЕЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ

Материалы данной главы были опубликованы в статье Галимовой А.А., Макаровой С.Г., Мурашкина Н.Н., Сновской М.А [4].

5.1 Частота выявления пищевой аллергии у детей с врожденным буллезным эпидермолизом

Пищевая аллергия (ПА) определяется как неблагоприятная клиническая реакция на пищу, которая опосредуется иммунной системой. Согласно современным представлениям, ПА может быть обусловлена как IgE-опосредованным, так и не-IgE-опосредованным механизмом. Поэтому сенсибилизация – не равно аллергия. В связи с этим общепризнанно, что наличие сенсибилизации к пищевым белкам не является эквивалентом пищевой аллергии, также как и отсутствие sIgE не исключает диагноз ПА [5, 9,82,97].

Частота клинических проявлений ПА среди детей с ВБЭ по данным самооценки (Self-reported food allergy), предоставленным родителями, составила 23,7% (n = 41). Сообщалось, что более половины данных детей имели реакции сразу к нескольким продуктам, и строго избегали подозреваемые аллергены. Клинические реакции на различные пищевые продукты питания выражались появлением интенсивного зуда, кожных высыпаний и гастроинтестинальных симптомов. Кроме того, у детей наблюдался спонтанный отказ от употребления определенных продуктов. Однако диагноз ПА не был подтвержден или исключен.

На момент проведения исследования не все дети с клиническими реакциями на продукты питания, согласно данным самооценки, были включены в группу детей с подтвержденной ПА. Также в группу с подтвержденной ПА не были включены 17 детей (9,8%), у которых родители ранее отмечали клинические реакции на продукты, однако на момент исследования эти продукты переносились удовлетворительно. Возможно, что у данных детей могла

сформироваться толерантность к моменту проведения исследовательской работы, что характерно для ранних форм ПА.

Среди наблюдаемых детей у 13,3% (n = 23) развивались псевдоаллергические реакции на продукты-гистаминолибераторы, преимущественно на шоколад, клубнику, цитрусовые, помидоры.

Пациентам, включенным в исследование, диагноз ПА выставлялся на основании сбора клинических данных и анамнестических сведений. Важную дополнительную информацию для подтверждения клинически значимой ПА получали на основании результатов диагностической элиминационной диеты и диагностического введения продукта (открытая провокационная проба) [9,82,95]. Повышенные уровни sIgE к пищевым белкам при отсутствии клинической картины ПА и отрицательных результатах открытой провокационной пробы рассматривались как бессимптомная пищевая сенсибилизация.

На основании комплексного обследования и с учетом эффективности элиминационной диеты, а также результатов проведения провокационной пищевой пробы, диагноз истинной ПА был установлен в 26 случаях (15,0%) в период проведения исследования (16,0% детей с ДБЭ, и у 13 % детей с ПБЭ, p=0.6286).

У детей с ДБЭ чаще выявлялись sIgE к пищевым белкам, которые сочетались с ПА на эти белки. В то время как у детей с ПБЭ чаще встречалась не-IgE-опосредованная форма ПА (рис. 28). Однако статистически значимых различий по формам ПА между этими группами выявлено не было (p = 0.24).

При изучении анамнестических сведений детей с установленной ПА выявлено, что 7 детей (3 ребенка с ДБЭ, 4 ребенка ПБЭ) имели отягощенный наследственный анамнез по аллергическим болезням (бронхиальная астма, атопический дерматит, аллергический ринит, крапивница и ангионевротический отек в анамнезе).

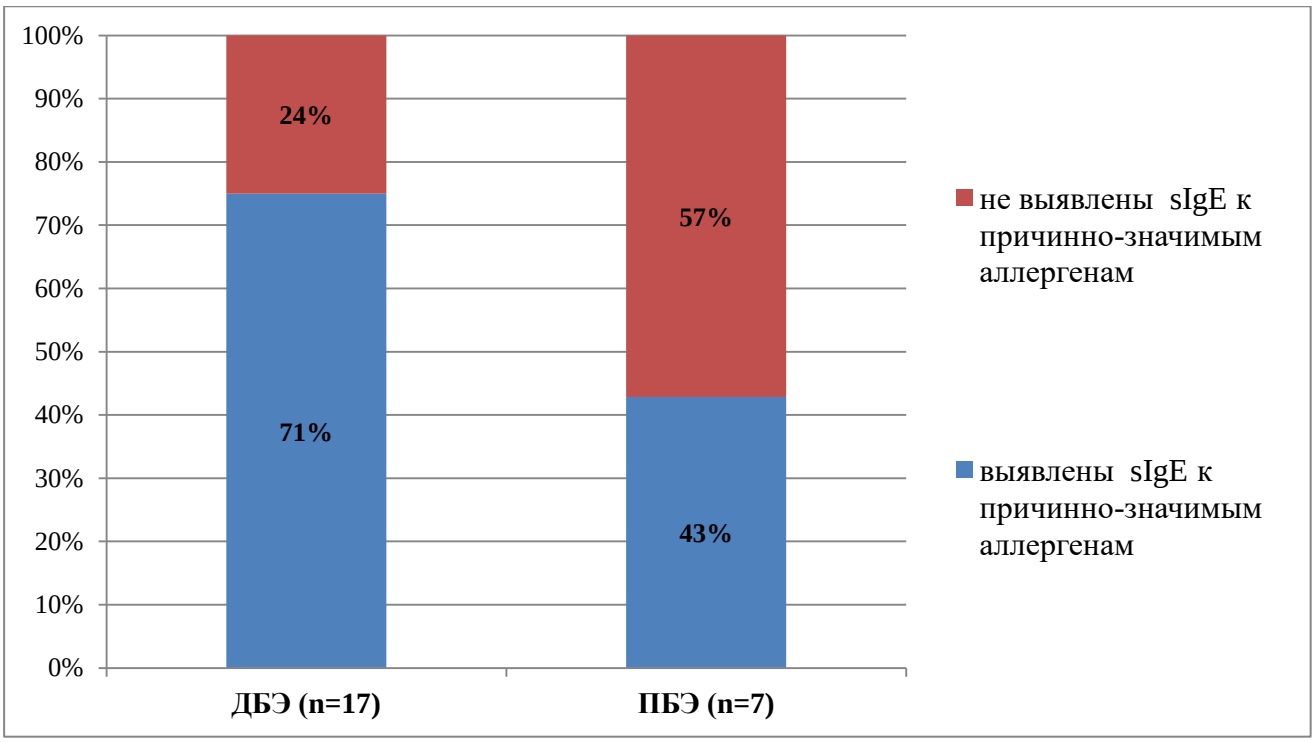


Рисунок 28. Частота IgE и не-IgE-опосредованной пищевой аллергии у детей с различными формами врожденного буллезного эпидермолиза**.**

5.2 Клинические проявления пищевой аллергии у детей с врожденным буллезным эпидермолизом

Основными клиническими проявлениями ПА у детей с ВБЭ были кожные симптомы. В связи с особенностями заболевания диагностика кожных проявлений у этих пациентов была затруднена. Кожные проявления ПА включали пятнисто-папулезную сыпь без выраженного отека, высыпания эритематозно-сквамозного характера, появление мокнутий на местах бывших пузырей, а также усиление зуда, вследствие которого фиксировалось образование новых пузырей (рис. 29). Также у пациентов с ПА контакт с причинно-значимым аллергеном провоцировал образование новых пузырных элементов.

Для 13 пациентов с ПА, особенно с тяжелыми формами ВБЭ, был характерен более длительный процесс заживления ран. После элиминации причинно-значимого продукта процесс заживления у 10 детей значительно ускорился, также уменьшилось количество эпизодов инфицирования ран.



Рисунок 29. Кожные проявления пищевой аллергии у ребенка с врожденным буллезным эпидермолизом в виде эритематозно-сквамозных очагов в области а) внутренней поверхности бедра б) нижней конечности в) грудной клетки.

Наряду с указанными клиническими реакциями на пищевые продукты у детей с ПА также фиксировались и гастроинтестинальные симптомы, включавшие нарушения стула (6 детей), срыгивания (5 детей), боли в животе (6 детей) при приеме определенных продуктов. Поражение желудочно-кишечного тракта при ВБЭ довольно часто относятся к внекожным осложнениям самого заболевания [49], что затрудняет выявление гастроинтестинальных проявлений ПА. Таким образом, гастроинтестинальная форма ПА устанавливалась на основании положительного эффекта назначаемой диагностической элиминационной диеты, и, как правило, для детей с ВБЭ и ПА, было характерно сочетание всех перечисленных симптомов.

Различий среди проявлений ПА у детей с разными формами ВБЭ выявлено не было (табл. 6).

Таблица 6. Особенности клинических проявлений подтвержденной пищевой аллергии у детей с врожденным буллезным эпидермолизом**.**

Проявления ПА	**ДБЭ (n 119)**	**ПБЭ (n 54)**	**p**
Подтвержденная ПА, n (%)	19 (16,0%)	7 (13,0%)	0.609
Кожные проявления, n (%)	12 (10,0%)	5 (9,3%)	0.866
- высыпания (папулезного, эритематозно-сквамозного характера	9 (7,6%)	4 (7,4%)	0,972
- длительное заживление ран	5 (4,2%)	2 (3,7%)	0,878
Гастроинтестинальные проявления, n (%)	4 (3,4%)	2 (3,7%)	0.910
- тошнота, рвота	3 (2,5%)	1 (1,9%)	0,787
- боли в животе	4 (3,4%)	1 (1,9%)	0,583
- изменение характера стула	3 (2,5%)	1 (1,9%)	0,787
Смешанные, n (%)	3 (2,5%)	0	0,240

5.3 Основные пищевые аллергены у детей с врожденным буллезным эпидермолизом

Среди детей с подтвержденной ПА наиболее значимым этиологическим фактором развития клинических реакций преимущественно выступали белки животного происхождения. Белки коровьего молока (БКМ) являлись причиной реакции у 88,2% детей с ДБЭ и у 57,1% детей с ПБЭ и коморбидной ПА (что составляет 12,6% и 7,4% от всех детей с этими формами ВБЭ, соответственно). Яйца как причинно-значимый аллерген определены у 29,4% детей с ДБЭ и у 42,9% детей с ПБЭ и коморбидной ПА (что составляет 4,2% и 5,5% от всех детей с этими формами ВБЭ, соответственно).

В меньшей степени причиной развития аллергической реакции у детей с коморбидной ПА выступали различные виды мяса: 11,8% случаев в группе детей с ДБЭ и 14,3% в группе ПБЭ и коморбидной ПА (что составляет 1,7% и 1,8 % от всех детей с этими формами ВБЭ, соответственно).

Белки растительного происхождения также играли значительную роль в развитии ПА. Аллергия к злакам выявлялась в 17,6% случаев у детей с ДБЭ и в 57,1% у детей с ПБЭ с коморбидной ПА (что составляет 2,5% и 7,4% от всех детей с этими формами ВБЭ, соответственно). Среди фруктов аллергию чаще вызывали яблоки и бананы – в 26,7% случаев среди детей с ДБЭ и в 57,1% случаев в группе ПБЭ и коморбидной ПА (что составляет 5,0% и 7,4% от всех детей с этими формами ВБЭ, соответственно) (рис. 30).

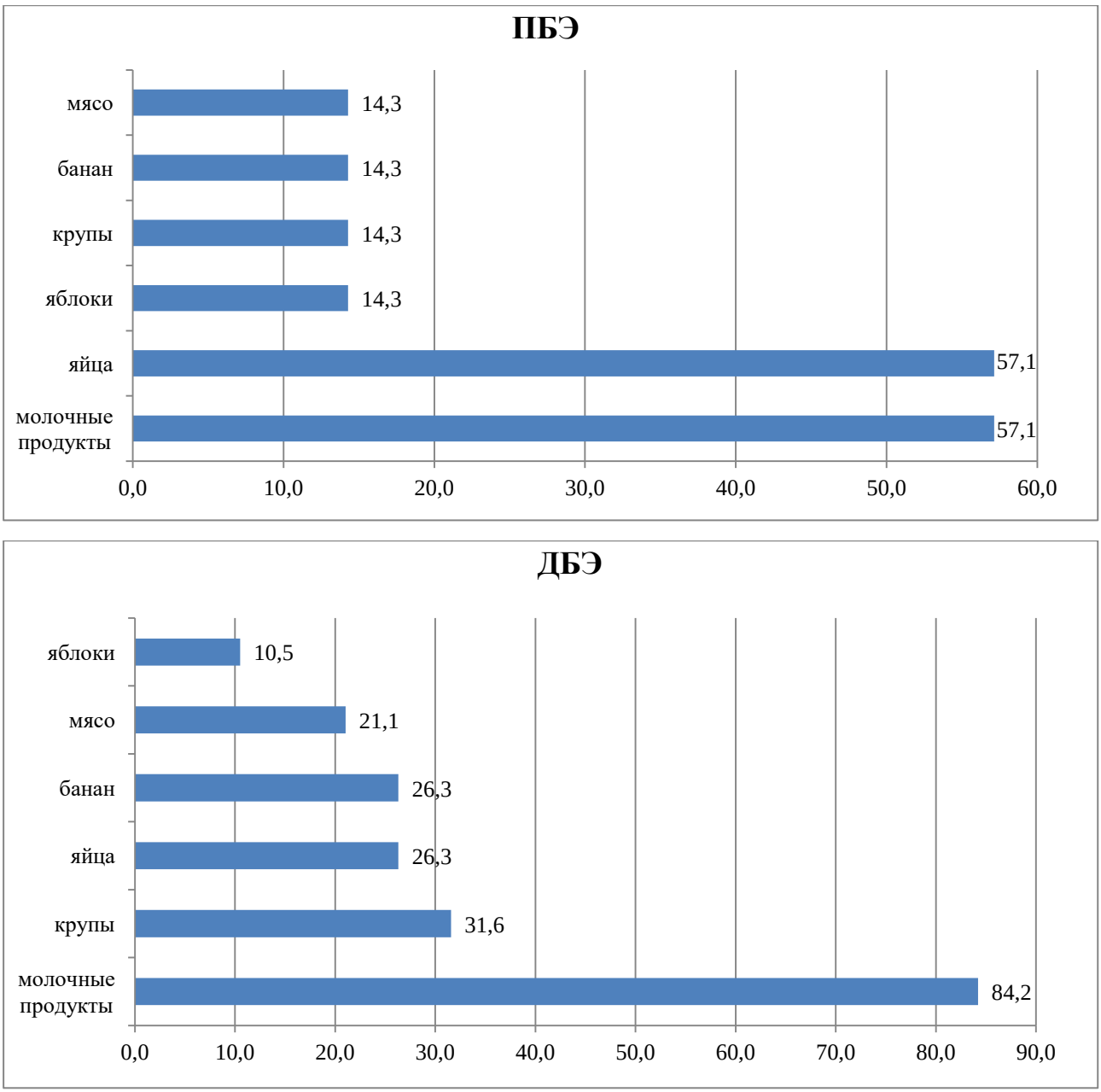


Рисунок 30. Релевантные пищевые аллергены у детей с врожденным буллезным эпидермолизом и коморбидной пищевой аллергией**.**

ПА к двум и более белкам встречалась чаще, чем ПА к одному продукту, и составляя более 60% случаев в обеих группах ВБЭ.

Фенотипы ПА у детей с ВБЭ на примере аллергии к белкам коровьего молока (АБКМ), как наиболее часто встречающейся пищевой аллергии, представлены на диаграммах Венна (рис. 31, рис. 32).

На диаграмме продемонстрировано распределение и пересечение различных иммунологических показателей и клинической реакции на БКМ. Среди детей с простой формой ВБЭ в равной степени встречались как IgE-опосредованная АБКМ с высокими уровнем tIgE, так и не-IgE опосредованная АБКМ с нормальным уровнем tIgE. В целом дети с ПБЭ несколько реже развивали АБКМ (7,4%), чем дети с ДБЭ (13,4%).

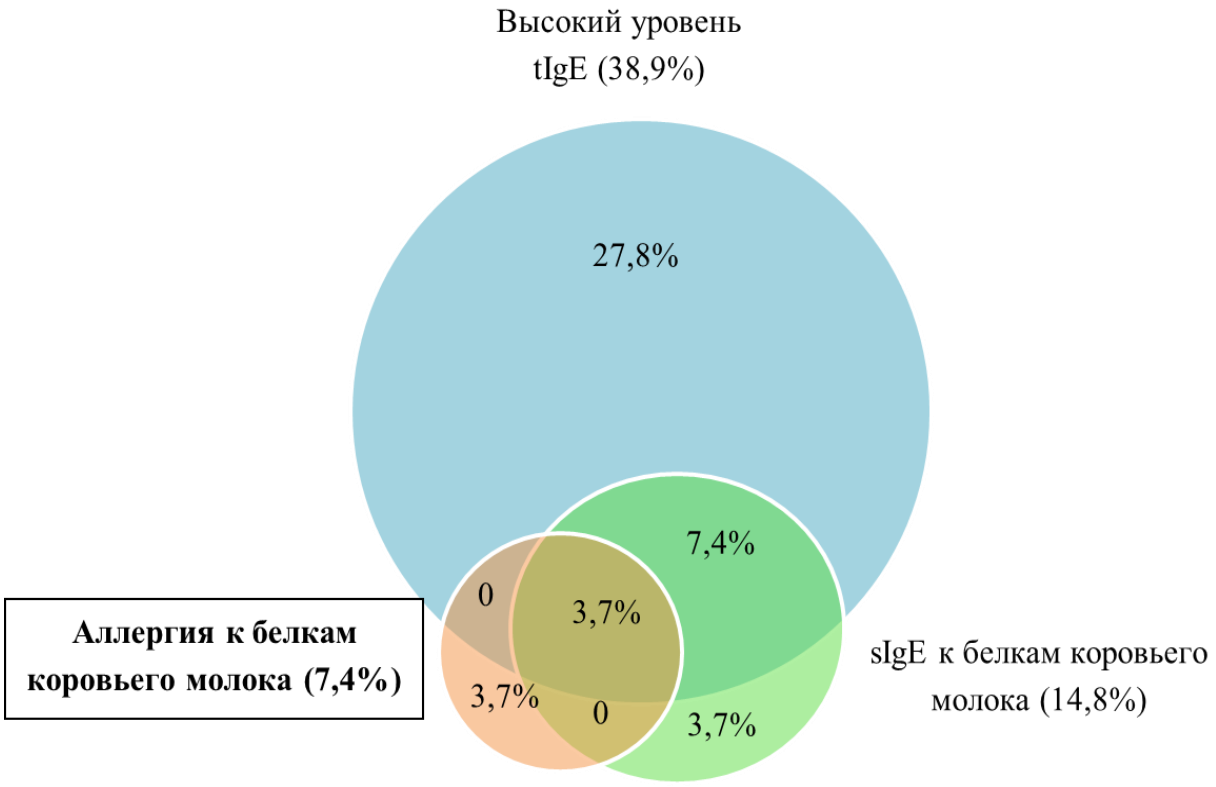


Рисунок 31. Иммунологическая характеристика аллергии к белкам коровьего молока у детей с простым буллезным эпидермолизом

Для детей с дистрофической формой ВБЭ была характерна IgE опосредованная АБКМ, с высоким уровнем tIgE.

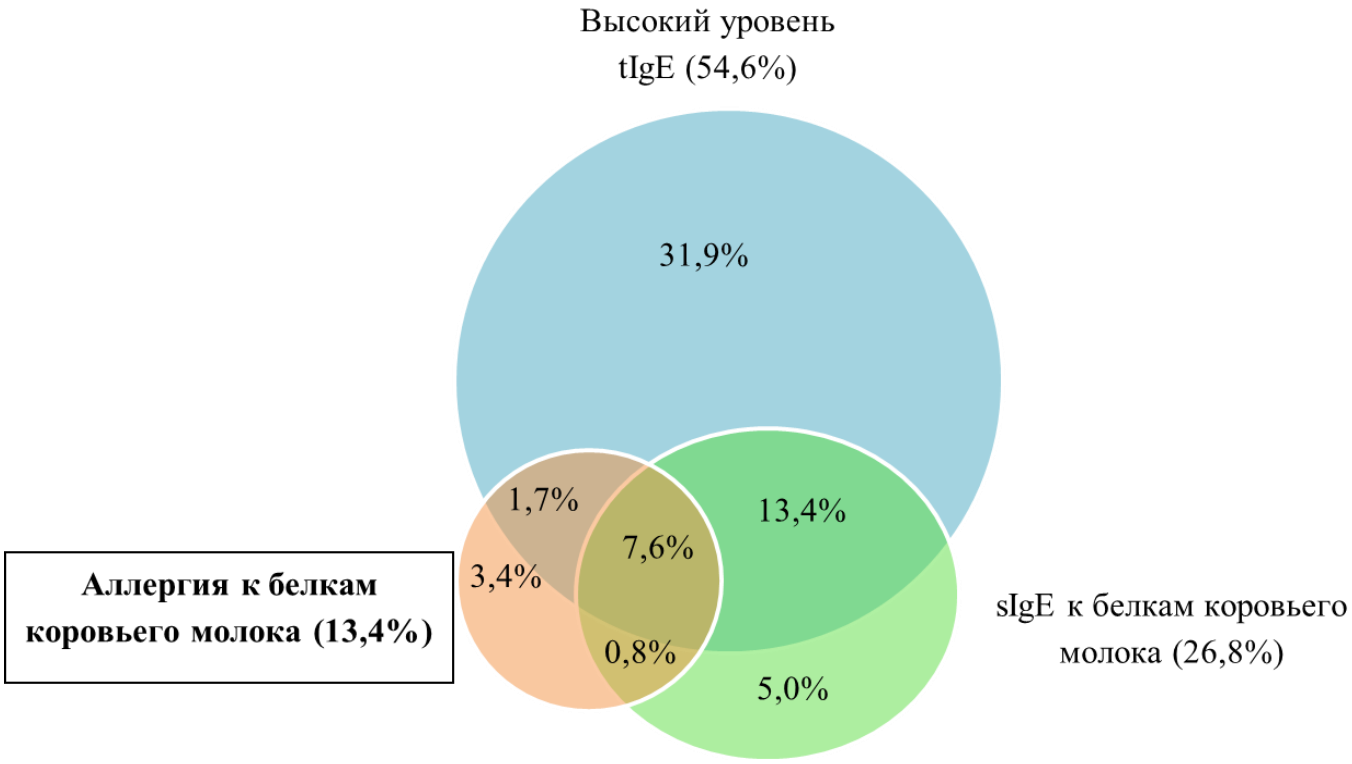
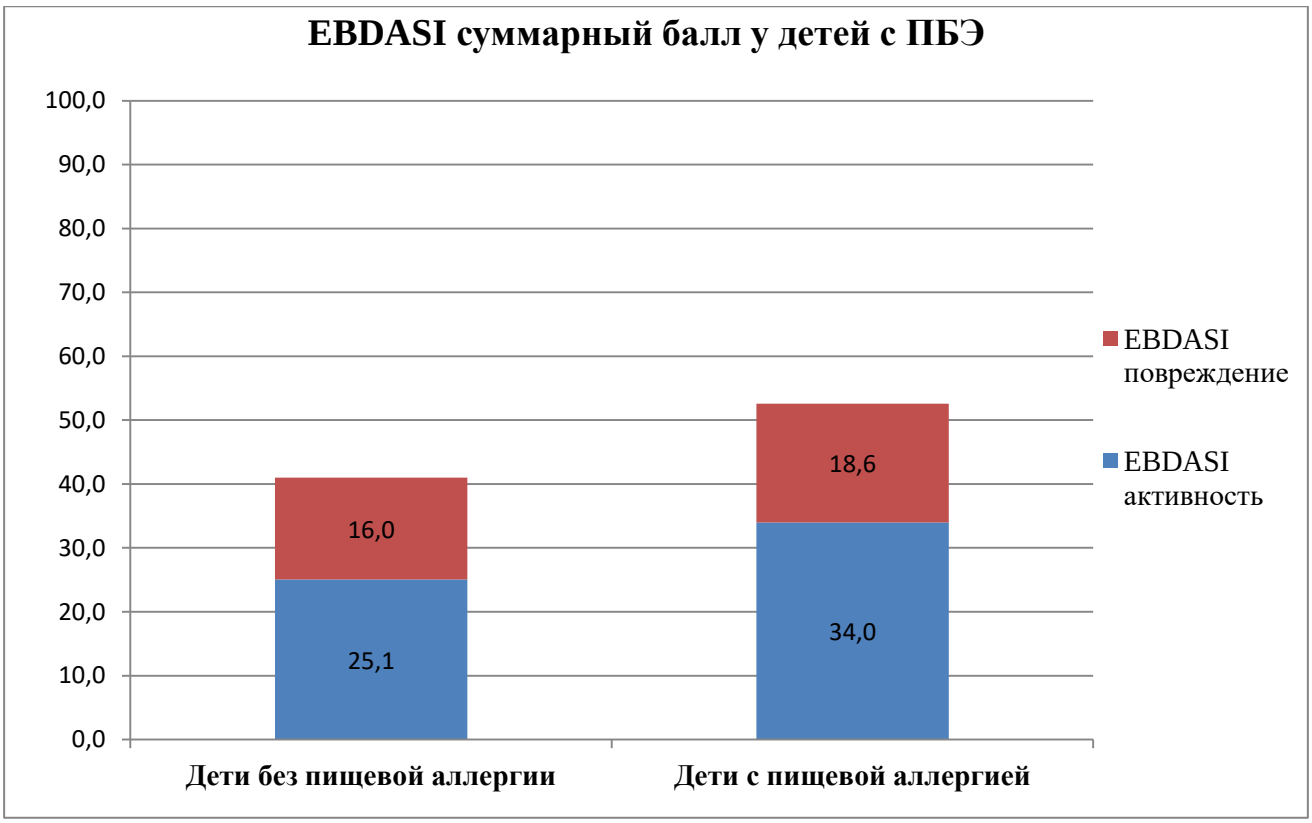


Рисунок 32. Иммунологическая характеристика аллергии к белкам коровьего молока у детей с дистрофическим буллезным эпидермолизом

5.4 Характеристика детей с врожденным буллезным эпидермолизом и коморбидной пищевой аллергией

Дети с ВБЭ обеих форм при наличии сочетанной ПА имели более высокие показатели как активности заболевания, так и повреждений, по сравнению с детьми без ПА. Соответственно, наличие ПА было связано с увеличением тяжести клинических проявлений ВБЭ, однако статистически значимых различий выявлено не было (рис. 33).



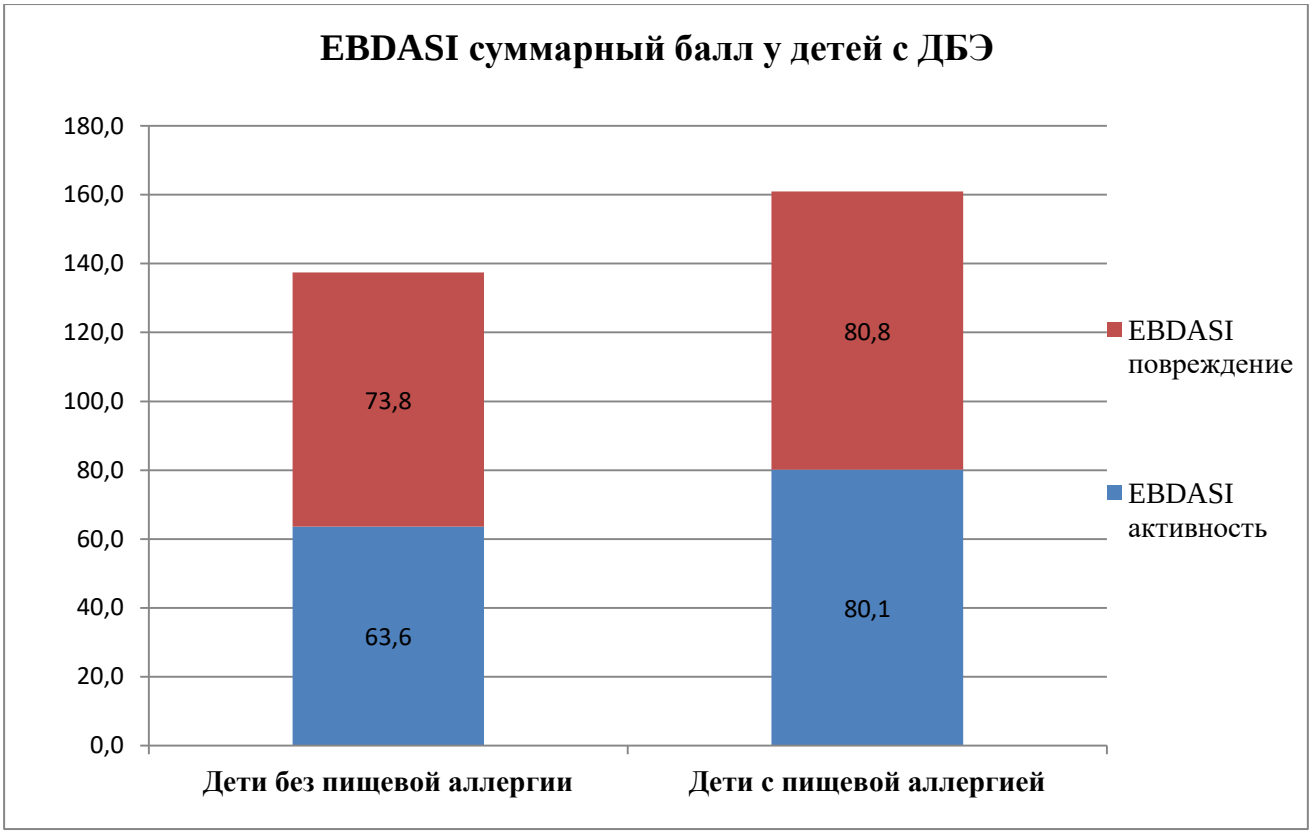


Рисунок 33. Средний балл показателя степени тяжести клинических проявлений врожденного буллезного эпидермолиза (EBDASI) в зависимости от наличия пищевой аллергии.

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

Общая частота недостаточности питания у детей с ПА была выше в обеих группах по сравнению с детьми без ПА (табл. 7). При этом у детей с ПБЭ и сопутствующей ПА умеренная недостаточность питания встречалась значительно чаще (28,6%), тогда как легкая и тяжелая недостаточность питания у данных детей не определялись.

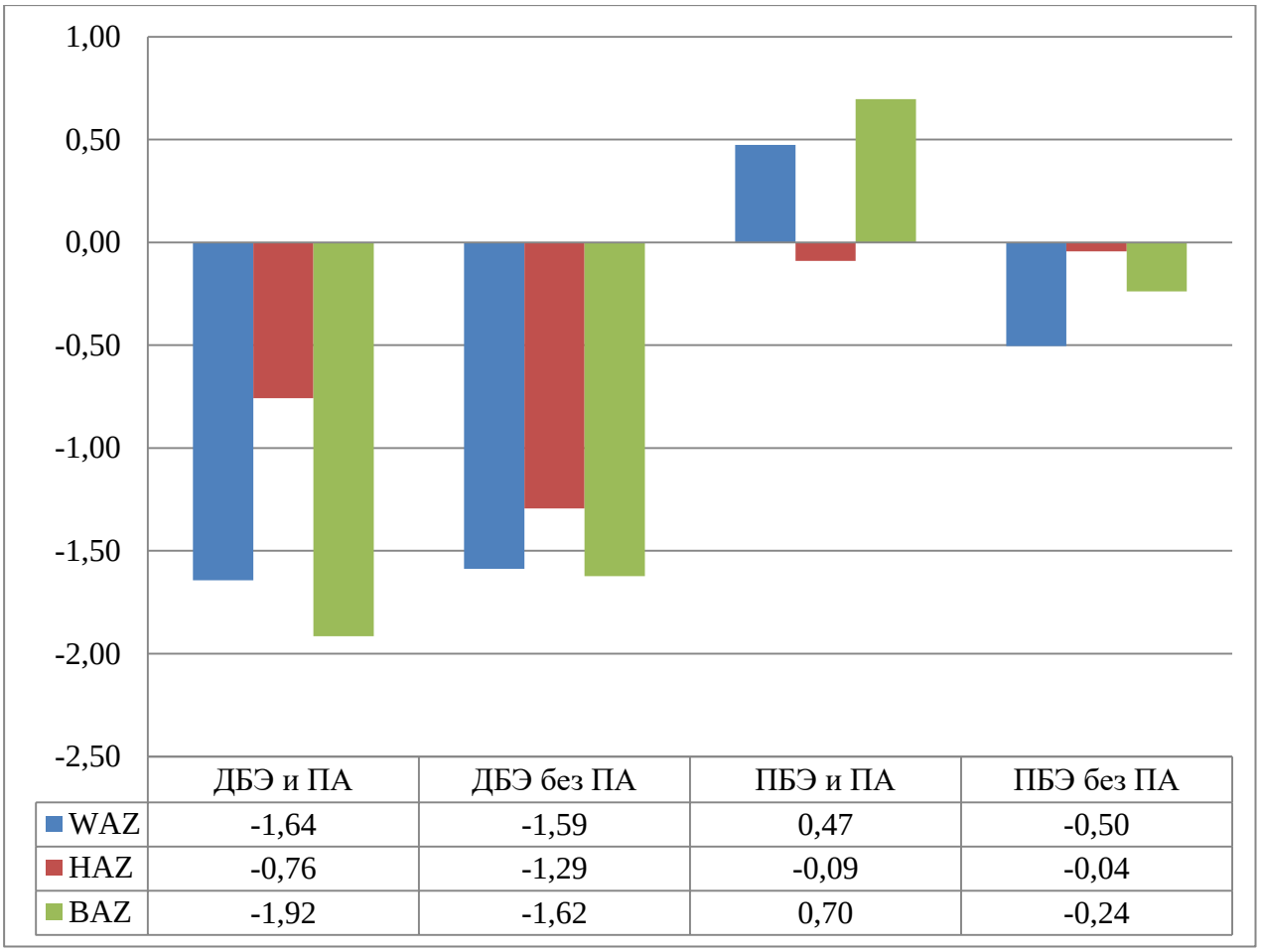
У детей с ДБЭ и ПА выявлена более высокая частота легкой (29,4%) и тяжелой (29,4%) недостаточности питания, в отличие от детей без коморбидной ПА. Однако статистически значимой разницы выявлено не было.

Таблица 7. Частота выявления недостаточности питания у детей с врожденным буллезным эпидермолизом с учетом наличия или отсутствия пищевой аллергии.

Форма ВБЭ	**Легкая** **-2<BAZ <-1**	**Умеренная** **-3<BAZ <-2**	**Тяжелая** **BAZ <-3; HAZ <-2**	**Всего**
ПБЭ с ПА	0%	28,6%	0%	28,6%
ПБЭ без ПА	12,8%	4,3%	6,4%	23,4%
ДБЭ с ПА	29,4%	11,8%	29,4%	70,6%
ДБЭ без ПА	17,6%	15,7%	26,5%	59,6%

При сравнении антропометрических показателей, дети с ДБЭ и ПА имели более низкие показатели WAZ (-1,64) и BAZ (-1,92) по сравнению с детьми без ПА (рис. 34). Наличие ПА у детей с ДБЭ ассоциировано с более выраженным дефицитом массы тела и ИМТ. У детей с ПБЭ наличие ПА не демонстрирует негативного влияния на антропометрические показатели, хотя не исключено, что

данные результаты связаны с небольшой группой детей с ПБЭ и ПА, в связи с чем значимых различий выявлено не было.



	ДБЭ и ПА	ДБЭ без ПА	ПБЭ и ПА	ПБЭ без ПА
WAZ	-1,64	-1,59	0,47	-0,50
HAZ	-0,76	-1,29	-0,09	-0,04
BAZ	-1,92	-1,62	0,70	-0,24

Рисунок 34. Средние значения антропометрических показателей (WAZ, HAZ, BAZ) у детей с врожденным буллезным эпидермолизом при наличии или отсутствия пищевой аллергии.

Значения шкалы THINC в группе детей с ДБЭ варьировали от 30 до 95 (Me 70 ± 13,63), и были значительно выше, чем в группе детей с ПБЭ, в которой данные показатели находились в диапазоне от 15 до 65 (Me 25 ± 10,49). Это свидетельствует о более высоком уровне нутритивных рисков у детей с ДБЭ.

Выявлено, что дети с ВБЭ и коморбидной ПА имеют более высокий индекс нутритивных рисков по сравнению с детьми без ПА (рис.35). Данные результаты подчеркивают необходимость усиленного контроля и адаптации диетологических стратегий для данной группы пациентов.

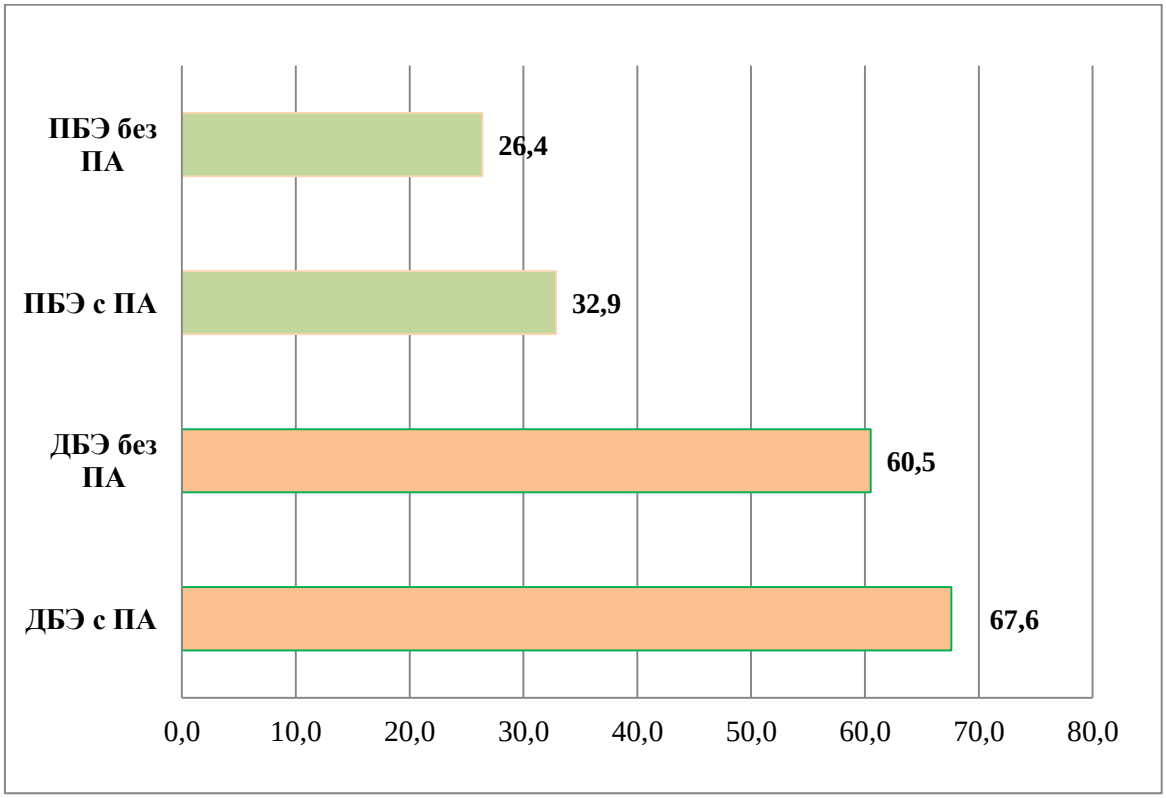


Рисунок 35. Индекс нутритивных рисков (THINC) у детей врожденным буллезным эпидермолизом с учетом наличия пищевой аллергии

ГЛАВА 6. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМ БУЛЛЕЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ И КОМОРБИДНОЙ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ

Дети, включенные в исследование, были проконсультированы аллергологом и диетологом. На основании рекомендаций специалистов был разработан комплексный план обследования, диетологического сопровождения и нутритивной поддержки для всех детей с ВБЭ. При подтвержденной ПА проводилась индивидуальная диетотерапия с учетом выявленной сенсибилизации и причинно-значимого аллергена, что определяло дальнейшую тактику ведения. При выписке родители/законные представители получали подробные рекомендации по организации питания ребенка.

6.1 Тактика ведения детей с врожденным буллезным эпидермолизом и пищевой аллергией

Ведение детей с установленной ПА проводилось согласно стандартному протоколу лечения ПА, рекомендованному международными и российскими клиническими рекомендациями [5,9,82]. Причинно-значимые продукты исключались из рациона минимум на 6 мес. Учитывая отсутствие в анамнезе острых системных реакций на пищевые белки в наблюдаемой группе детей, продолжительность элиминационной диеты не превышала 12 мес, после чего проводилось диагностическое введение исключенных продуктов под контролем переносимости.

При составлении элиминационного рациона детям в качестве основы была назначена неспецифическая гипоаллергенная диета. Также ограничивались пищевые белки, к которым была выявлена сенсибилизация 2 класса и выше, учитывая «настороженность» иммунной системы и дебют проявлений ПА у данных детей в старшем возрасте. В некоторых случаях из рациона детей, помимо причинно-значимых белков, также исключались продукты с перекрестной реактивностью. Исключались из рациона продукты, содержащие искусственные

пищевые добавки (красители, консерванты, эмульгаторы), блюда со свойствами неспецифических раздражителей ЖКТ.

Назначаемая диета предусматривала щадящую кулинарную обработку. Состав основных питательных веществ и энергетическая ценность гипоаллергенной диеты рассчитывались в соответствии повышенным нутритивным потребностям ребенка, характерным для ВБЭ. Также детям проводился мониторинг нутритивного статуса и по необходимости – дополнительная коррекция назначений.

По истечению срока элиминационной диеты проводилось диагностическое введение ранее исключенного продукта в дозе меньшей, чем та, которая вызывала реакцию. При отсутствии реакций со стороны кожи и органов пищеварения, объем продукта увеличивали в пределах переносимой дозы.

6.2 Тактика ведения детей с врожденным буллезным эпидермолизом и аллергией к белкам коровьего молока

По данным самооценки о симптомах при употреблении молочных продуктов сообщали 6 (11,1%) родителей пациентов с ПБЭ и 20 (16,8%) с ДБЭ, часть из которых на момент исследования сформировали толерантность к БКМ. На период проведения исследования число детей с подтвержденной АБКМ и наличием реакций на белки коровьего молока на текущий период составило 20 человек (16 детей с ДБЭ и 4 ребенка с ПБЭ). В период диагностической диеты из рациона детей с подозрением на АБКМ исключались все молочные, кисломолочные продукты, смеси на основе коровьего или козьего молока, а также говядина (в т.ч. телятина).

В зависимости от характера клинических проявлений, а также с целью нутритивной поддержки, детям назначались лечебные смеси на основе высокогидролизованного молочного белка или аминокислотные смеси на 6–12 мес.

Пациентам с нетяжелой гастроинтестинальной формой АБКМ, , а также пациентам с нетяжелыми кожными проявлениями ПА, в качестве стартовой были

назначены смеси на основе высокогидролизованного молочного белка (n=8). Дети с сочетанными кожными и гастроинтестинальными проявлениями, а также изолированной тяжелой гастроинтестинальной формой АБКМ, особенно при наличии тяжелой степени недостаточности питания, получали аминокислотные смеси (n=12).

Решение вопроса о расширении рациона проводилось каждые 6 мес. Расширение рациона рассматривалось согласно алгоритму перехода с аминокислотной смеси [10]. Детям, получавшим аминокислотные смеси, была проведена диагностическая проба с высокогидролизованными смесями (ВГС), при удовлетворительной переносимости данная смесь назначалась не менее чем на 6 мес. Для детей, получавших в качестве стартовой ВГС, была проведена диагностическая проба со смесью на основе частичногидролизованной смеси (ЧГС, гипоаллергенной смеси). При удовлетворительной переносимости ЧГС состояние расценивалось как частично сформированная толерантность к БКМ и решался вопрос о продолжении приема данной смеси или о переходе к провокационной пробе с молоком.

Через 6 мес при повторном обследовании семь детей успешно переведены с аминокислотной смеси на ВГС. Аминокислотную смесь продолжили получать 5 детей с тяжелой БЭН и тяжелым течением ВБЭ. На ЧГС успешно переведено 7 детей, а 1 ребенок развил симптомы проктоколита и был вновь переведен на безмолочную диету.

Через 12–18 мес полная толерантность к БКМ была сформирована у 37,5% детей с ДБЭ (у 6 из 16 детей с ДБЭ и АБКМ) и у 75% детей с ПБЭ (у 3 из 4 детей с ПБЭ и АБКМ). Частичная толерантность была достигнута у 43,75% детей с ДБЭ (у 7 из 16 детей с ДБЭ и АБКМ) и у 25% детей с ПБЭ (у 1 из 4 с ПБЭ и АБКМ).

6.3 Оценка эффективности элиминационной диеты у детей с пищевой аллергией и врожденным буллезным эпидермолизом

Проводилась оценка динамики прибавки массы тела, значений THINC и показателей BAZ на фоне диетотерапии. Отмечена положительная динамика

показателя THINC в группе пациентов, полностью выполнявших лечебную программу (рис. 36). Анализ показателей BAZ через 1-2 мес также показал положительную динамику.

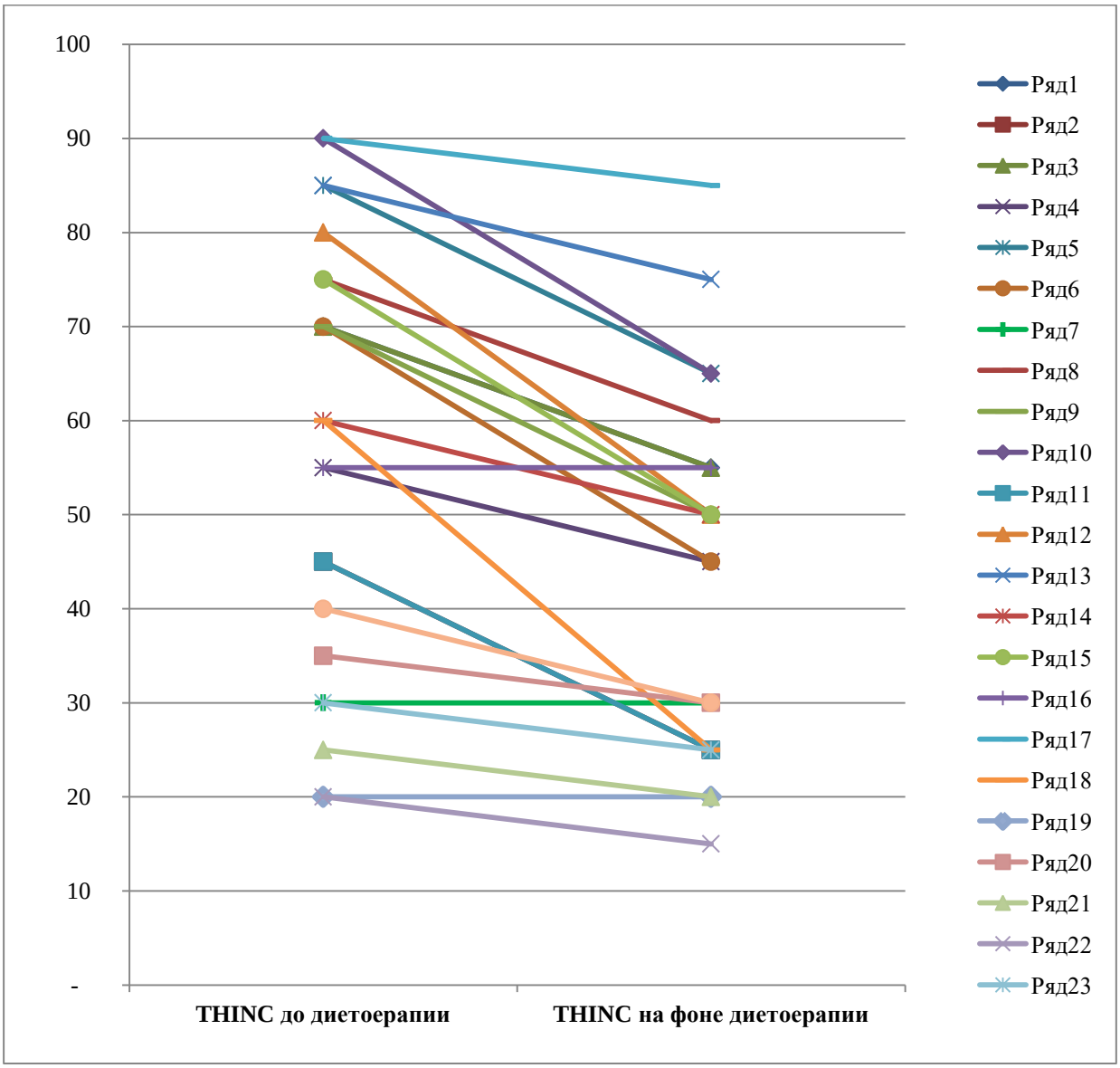


Рисунок 36. Динамика THINC на фоне диетотерапии у детей с врожденным буллезным эпидермолизом и коморбидной пищевой аллергией.

В рамках лечебной диеты проводилась коррекция рациона с учетом нутритивной потребности каждого пациента. На фоне проводимой элиминационной диеты обнаружено значимое снижение индекса активности клинических проявлений ВБЭ, при этом значимого снижения индекса рубцевания, как более статичного показателя, не отмечалось (рис. 37, рис. 38). Снижение показателя EBDASI варьировало в диапазоне от 5 до 58 (среднее

значение 22,9), что может свидетельствовать о положительной динамике. Снижение на 9 баллов и более считается признаком положительной динамики, тогда как увеличение на 3 балла и более об отрицательной динамики.

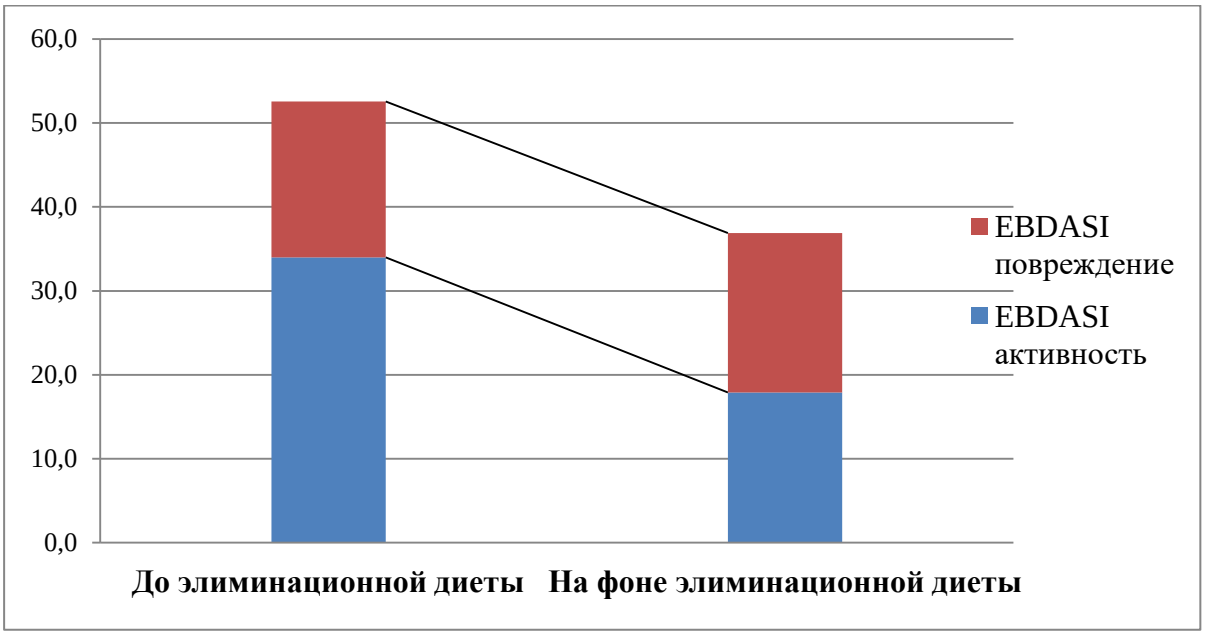


Рисунок 37. Динамика среднего показателя степени тяжести клинических проявлений врожденного буллезного эпидермолиза (EBDASI) у детей с простой формой заболевания и пищевой аллергией**.**

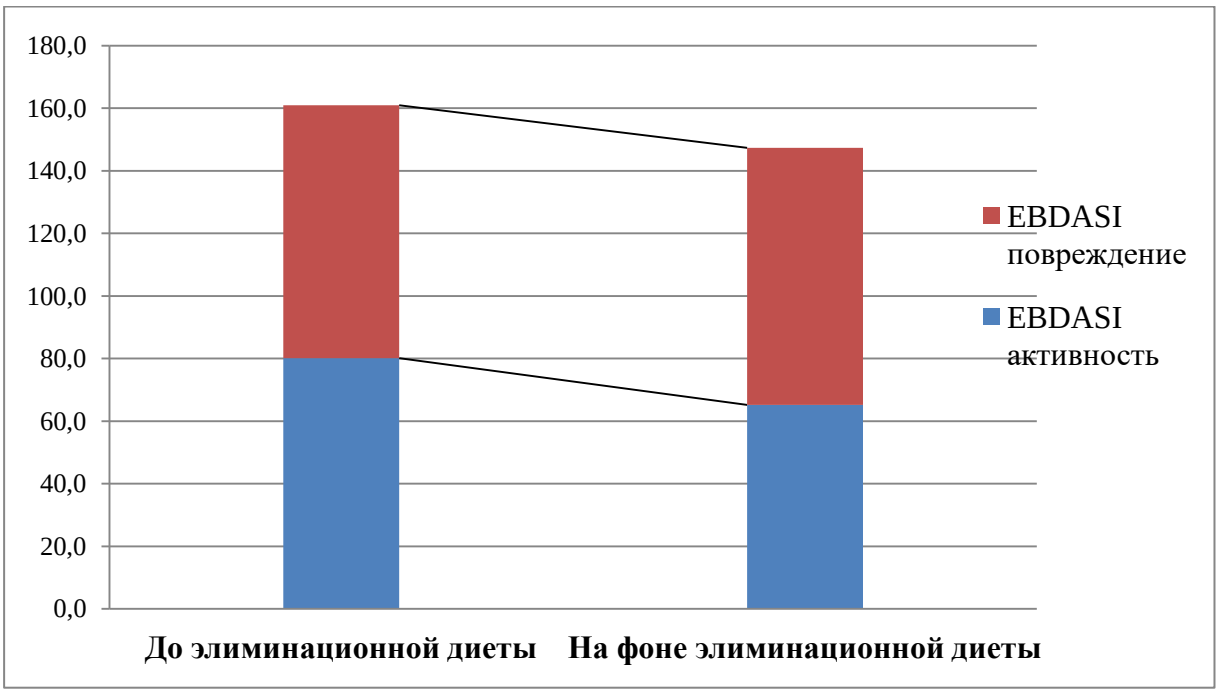


Рисунок 38. Динамика среднего показателя степени тяжести клинических проявлений врожденного буллезного эпидермолиза (EBDASI) у детей с дистрофической формой заболевания и пищевой аллергией.

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

В качестве клинического примера приводим следующее наблюдение.

Описание клинического случая.

Девочка, с 9 мес. наблюдается в отделение дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ. Поступила впервые с диагнозом: врожденный буллезный эпидермолиз. На основании клинической картины предположена дистрофическая форма заболевания.

Из анамнеза известно, что диагноз ВБЭ был установлен в первые дни жизни. На грудном вскармливание находилась до 2 недель жизни, затем переведена на искусственное вскармливание молочными и гипоаллергенными смесями, на фоне которых периодически отмечалось срыгивание.

С 3 мес кожный процесс прогрессировал, появились эритематозно-сквамозные высыпания, усилился зуд, отмечалось снижение аппетита (рис 39). Однако ухудшение состояния кожи связывали только с основным заболеванием.

В 9 мес впервые была госпитализирована в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» в тяжелом состоянии, вялая, с умеренной недостаточностью питания (Z-score WAZ –2,05, HAZ –0,51; BAZ –2,52), а фенотипическая картина заболевания соответствовала ДБЭ. На основании данных анамнеза и аллергологического обследования установлена множественная пищевая сенсибилизация, в том числе высокие, очень высокие и предельно высокие уровни sIgE к молоку, яйцам и глютену. Уровень общего IgE> 3000 Ед/мл. Назначена диагностическая элиминационная диета с исключением подозреваемых аллергенов (молочная смесь, овсянка, яйца). На фоне диеты была отмечена выраженная положительная динамика со стороны кожного процесса и улучшения аппетита.

Ребенку была назначена аминокислотная смесь и лечебная диета с исключением причинно-значимых продуктов. На фоне лечебной диеты наблюдался выраженный положительный эффект со стороны кожного процесса и нутритивного статуса — прибавка в весе составила 380 г (8 г/кг/сут) за 7 дней. По

результатам проведенного генетического обследования была выявлена вариация в гене KRT14, которая соответствует простой форме заболевания, в связи, с чем основной диагноз был пересмотрен.



Рисунок 39. Проявления пищевой аллергии у девочки с простым буллезным эпидермолизом**.**

В возрасте 3-х лет пациентке была проведена провокационная проба с использованием смеси на основе частично гидролизованного белка (ЧГС). На основании отрицательных результатов пищевой провокационной пробы с ЧГС ребенок был переведен на диету с использованием данной смеси. Через 6 мес после проведения провокационной пробы молоком, в рацион были введены кисломолочные продукты. К 5 годам рацион девочки был расширен за счет включения безглютеновых каш, различных видов мясных блюд, кисломолочных продуктов в ограниченном объеме.

При повторном обследовании больной в возрасте 5,5 лет на фоне проводимой комплексной терапии кожный патологический процесс регрессировал, нутритивный статус нормализовался (Z-score WAZ 0,36, HAZ 0,88; BAZ –0,26). Сохранялись высокие уровни IgE к пищевым белкам, несмотря на элиминационную диету.

В 7 лет девочка перенесла COVID-19 в легкой форме, после чего возобновились реакции на ранее исключенные продукты, которые уже были введены в рацион в связи с формированием толерантности. Также появились боли в животе, периодическая рвота, поперхивание, затруднение прохождения пищевого комка. Родителями самостоятельно был ограничен рацион ребенка до 4-х продуктов (картофель, безглютеновая лапша, свинина, груша) – с положительной динамикой, но отмечалась потеря веса. В этом же возрасте стали беспокоить весенние симптомы аллергического ринита и конъюнктивита.

По результатам повторного аллергологического обследования было выявлено расширение спектра сенсибилизации за счет пищевых (рис. 40), пыльцевых, бытовых и эпидермальных групп аллергенов (рис. 41).

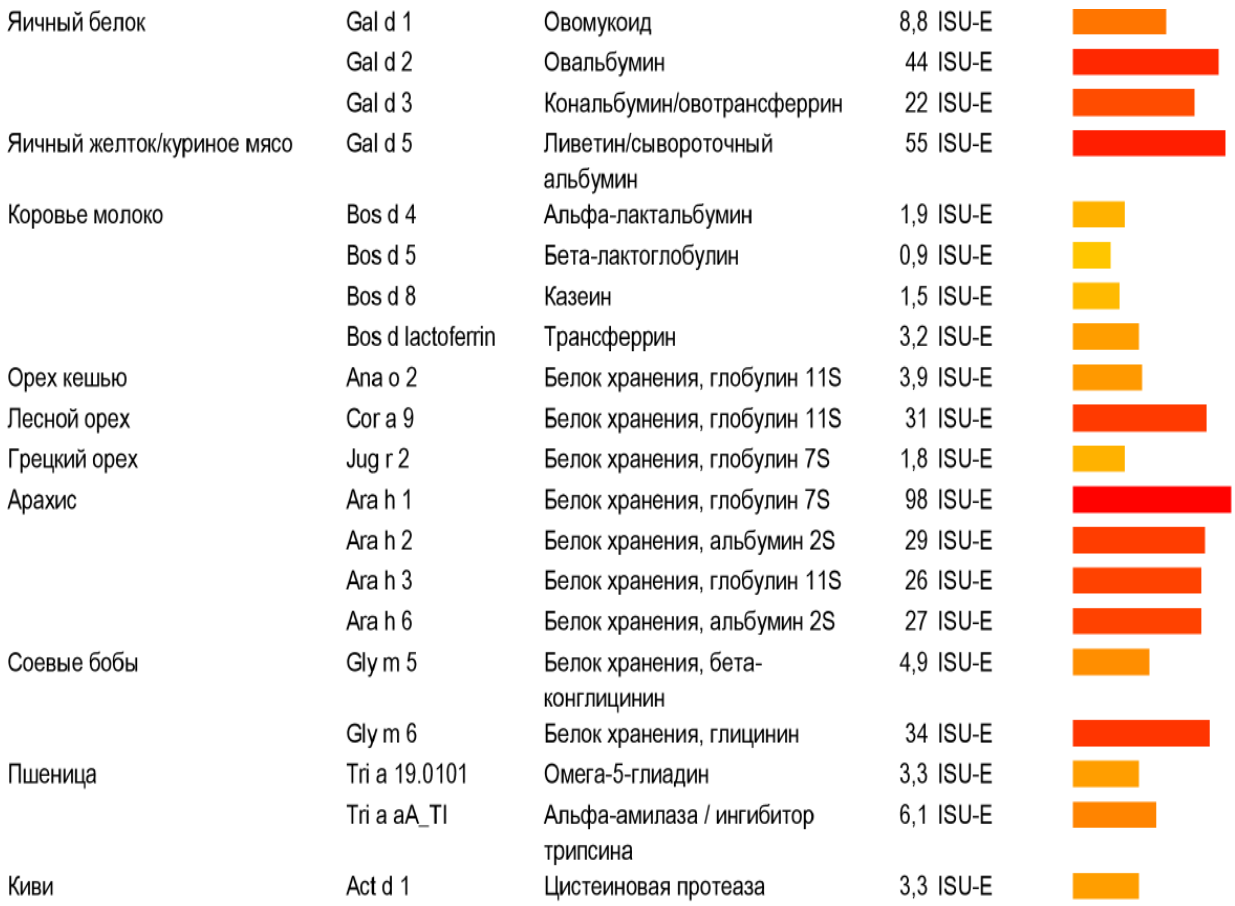


Рисунок 40. Результаты аллергологического обследования: сенсибилизация к основным видоспецифичным пищевым компонентам

Пыльца деревьев				
Береза	Bet v 1	Белок PR-10	33 ISU-E	
Японский кедр	Cry j 1	Пектат-лиаза	0,4 ISU-E	
Пыльца маслины	Ole e 9	Бета-1,3-глюканаза	2,3 ISU-E	
Пыльца сорных растений				
Постенница аптечная	Par j 2	Белок-переносчик липидов (nsLTP)	1,1 ISU-E	
Животное				
Собака	Can f 1	Липокалин	28 ISU-E	
	Can f 2	Липокалин	33 ISU-E	
Лошадь	Equ c 1	Липокалин	9,3 ISU-E	
Кошка	Fel d 4	Липокалин	7,5 ISU-E	
Мышь	Mus m 1	Липокалин	4,2 ISU-E	
Плесень				
Alternaria	Alt a 1	Кислый гликопротеин	79 ISU-E	
	Alt a 6	Энолаза	7,2 ISU-E	
Клещ				
B. tropicalis (клещ домашней пыли)	Blo t 5	Группа клещей 5	5,9 ISU-E	

Рисунок 41. Результаты аллергологического обследования: сенсибилизация к основным видоспецифичным респираторным компонентам

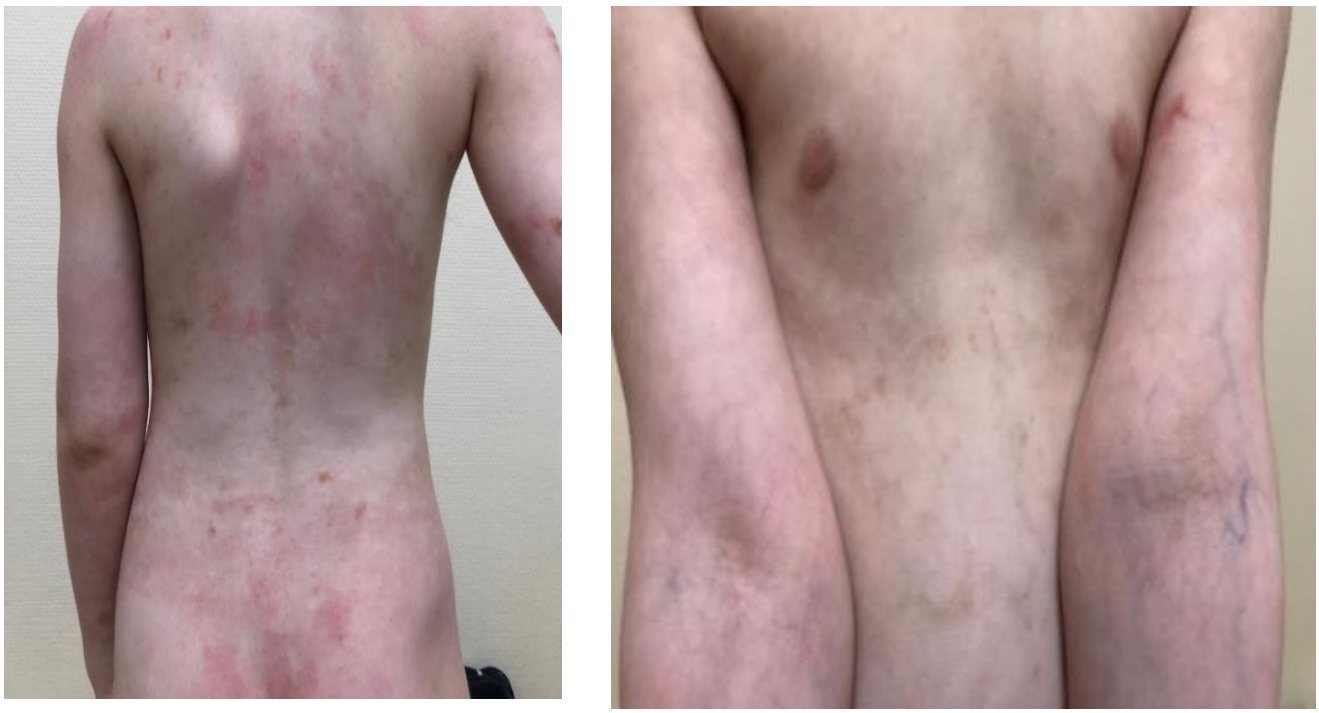


Рисунок 42. Кожные проявления пищевой аллергии и врожденного буллезного эпидермолиза у девочки с простой формой заболевания**.**

В возрасте 8 лет, при очередной госпитализации в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», на основании яркой клинической картины и отягощенного аллергоанамнеза был заподозрен эозинофильный эзофагит. По результатам эндоскопического исследования были выявлены признаки эозинофильного эзофагита, характеризующиеся выраженным экссудативным налетом на слизистой пищевода, слабым отеком и неглубокой продольной исчерченностью слизистой оболочки, что соответствовало 4 баллам по шкале EREFS. Также было произведено взятие биопсии, однако количество биопататов было ограничено в виду особенностей основного заболевания. В фотофиксации гистологического препарата были обнаружены межэпителиальные скопления эозинофильных гранулоцитов в количестве 15-17 в поле зрения при увеличении х400 (рис. 43).

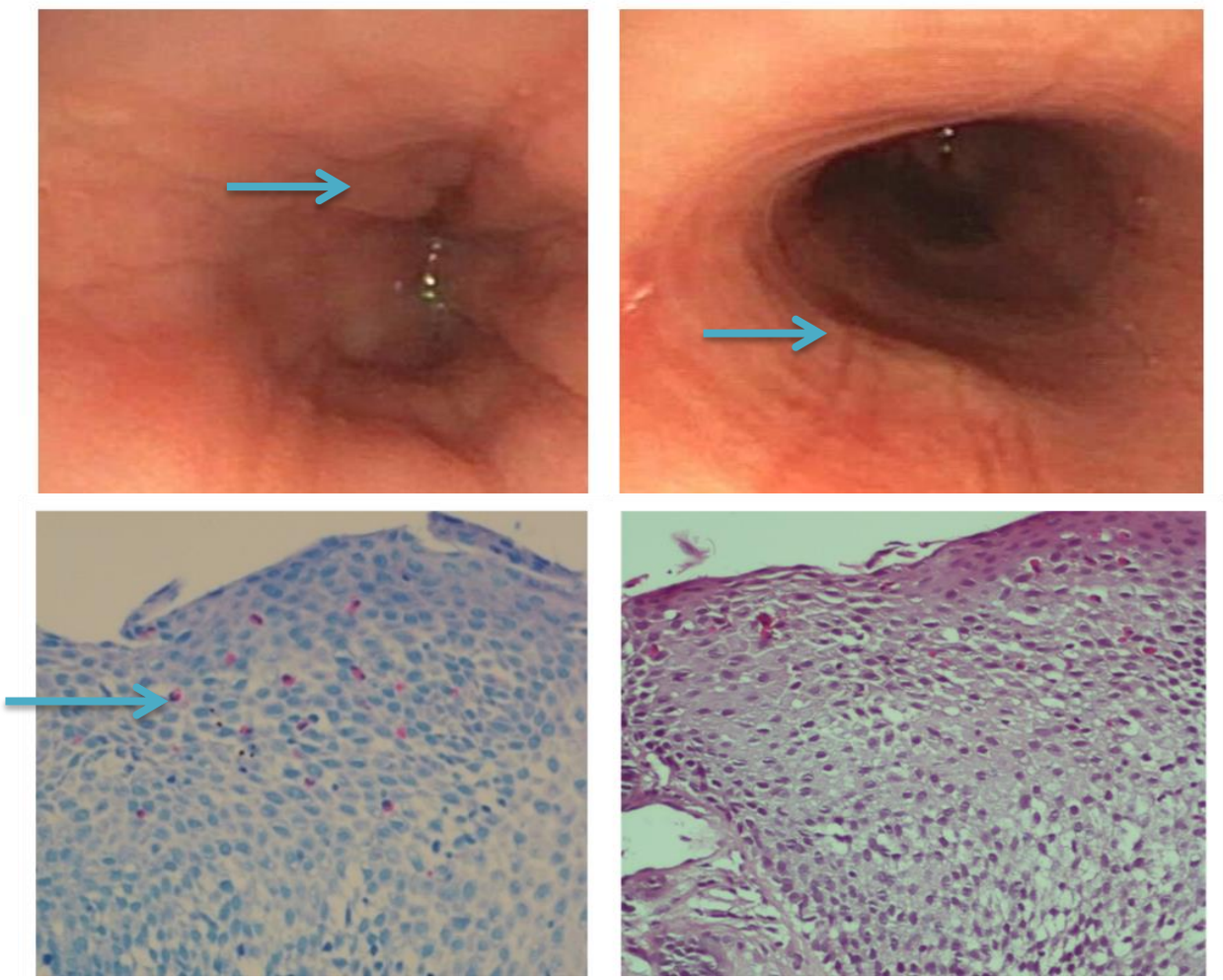


Рисунок 43. Признаки эозинофильного эзофагита: а) эндоскопические (E2R0E1F1S0 - 4 балла); б) гистологические (более 15 эозинофилов в поле зрения при увеличении х 400)

Девочке назначена комплексная терапия, включающая вязкий будесонид **(oral viscous budesonide)**, ингибиторы протонной помпы, индивидуальную элиминационную диету и аминокислотную смесь. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика: симптомы дисфагии купировались, нормализовались показатели нутритивного статуса (рис 44).

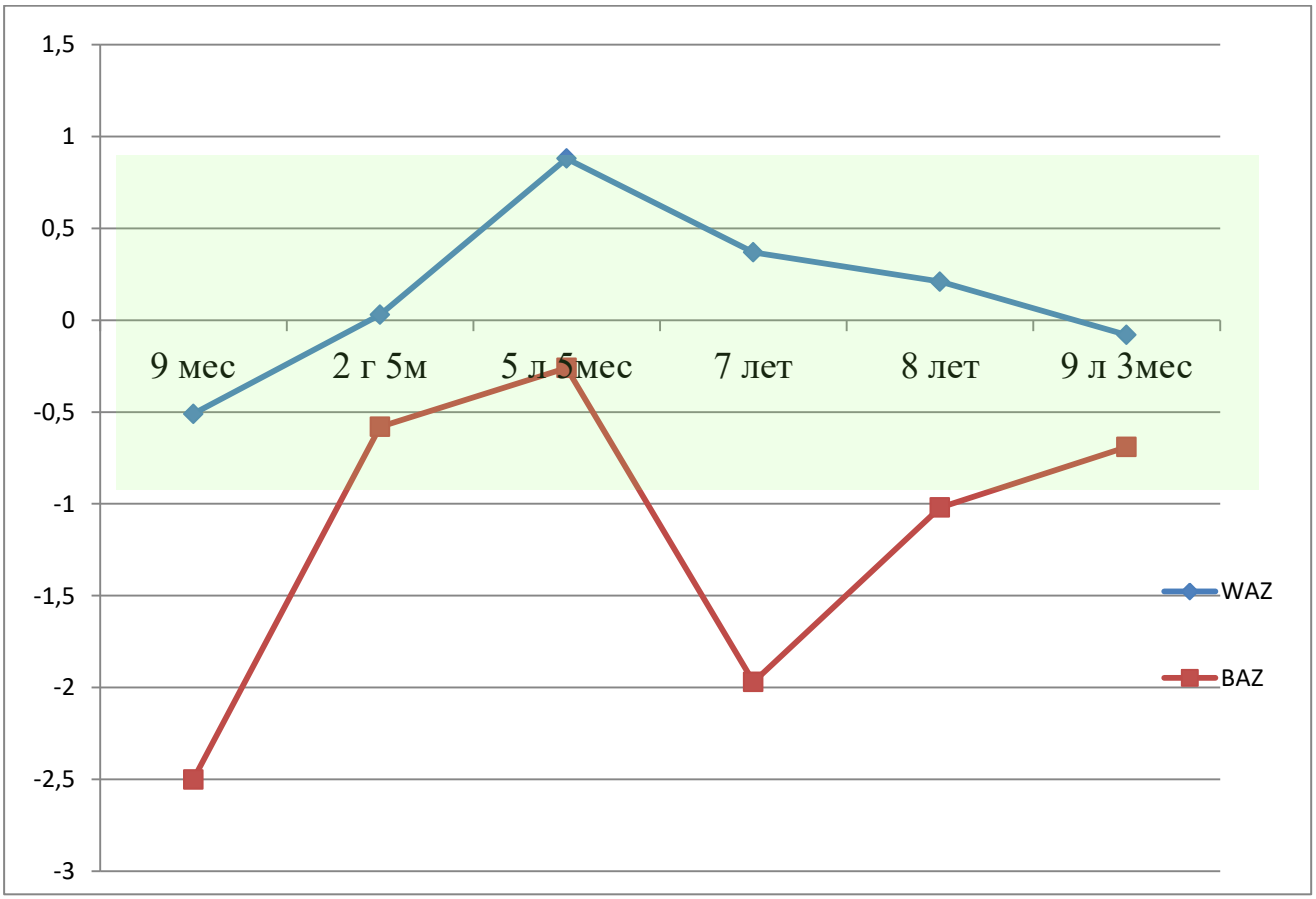


Рисунок 44. Динамика нутритивного статуса ребенка с врожденным буллезным эпидермолизом, коморбидной пищевой аллергией и эозинофильным эзофагитом

Представлен редкий (не описанный ранее в мировой литературе) клинический случай коморбидного течения двух тяжелых редких заболеваний – ВБЭ и эозинофильный эзофагит. Ведение пациентов с ВБЭ и коморбидной патологией, в том числе Т2-ассоциированной, является достаточно сложной задачей для врачей, и основной принцип ведения пациентов с ВБЭ заключается в

мультидисциплинарном подходе к лечению и персонализированной диетотерапии.

Описанный клинический случай демонстрирует, что пищевая аллергия, атопический дерматит, эозинофильный эзофагит могут утяжелять течение ВБЭ и влиять на его фенотипическую картину.

Таким образом, важно проводить мониторинг и своевременную корректировку рациона детям с ВБЭ в зависимости от возраста, тяжести заболевания и наличия сопутствующей коморбидной патологии, такой как ПА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врожденный буллезный эпидермолиз представляет собой группу гетерогенных, генетически обусловленных заболеваний, характеризующихся хрупкостью кожи, образованием пузырей и эрозий на коже и слизистых оболочках в ответ на минимальное механическое воздействие. Клинические проявления ВБЭ широко варьируют, от локализованных до генерализованных пузырей на коже и слизистых оболочках, а также могут включать патологию многих внутренних органов. ВБЭ является потенциально опасным для жизни заболеванием с широким спектром внекожных проявлений, что делает его сложным мультисистемным заболеванием.

Нарушение кожного барьера, повышенная трансэпидермальная потеря воды, иммунная дисрегуляция, хроническое воспаление и наличие аллергических заболеваний, таких как пищевая аллергия, усложняют лечение больных с ВБЭ и могут приводить к утяжелению течения болезни и заметному ухудшению качества жизни пациентов. Точные данные о пищевой аллергии у детей с ВБЭ отсутствуют, однако ее выявление является важным фактором для оптимизации лечения детей с этим тяжелым заболеванием.

Для решения данной проблемы мы провели подробный анализ педиатрической когорты пациентов с двумя формами ВБЭ, уделив особое внимание проблемам пищевой сенсибилизации и аллергии.

В ходе исследования установлено, что для детей с ВБЭ характерны высокие уровни tIgE, в том числе при отсутствии данных за аллергические заболевания. Повышенные уровни tIgE в сыворотке крови были зарегистрированы в 65,5% случаев у пациентов с преимущественно тяжелым течением ДБЭ. У больных ПБЭ повышенные уровни tIgE наблюдались в 37% случаев. Выявлена сильная корреляционная связь между уровнем tIgE и тяжестью клинических проявлений ВБЭ. У детей с ДБЭ отмечена тенденция к экспоненциальному увеличению концентрации tIgE с возрастом при среднем уровне концентрации, значительно превышающем возрастные референсные значения.

Определение уровней sIgE к наиболее распространенным пищевым аллергенам было проведено у всех включенных в исследование детей, хотя бы один раз за период наблюдения. Среди больных ДБЭ повышенные уровни sIgE были выявлены у 37,8% пациентов (n=45), а среди детей с ПБЭ - у 22,2% (n=12). Из них у трех детей с ДБЭ и двух детей с ПБЭ был диагностирован атопический дерматит. В подавляющем большинстве случаев уровень sIgE к пищевым аллергенам находился в пределах от низкого до умеренно высокого класса (I-III кл). Среди больных ВБЭ наиболее распространенными аллергенами из группы животного происхождения были молоко и яйца, а из группы растительного происхождения - банан, яблоко, груша. Возможно, такой профиль сенсибилизации связан с частым употреблением данных продуктов. Учитывая общность патологического процесса, лежащего в основе всех форм ВБЭ и характеризующегося дисфункцией кишечного и кожного барьера, возрастает риск потери толерантности к часто употребляемым продуктам.

Анализ характера сенсибилизации в зависимости от возраста показал, что для детей раннего возраста характерна сенсибилизация к белкам животного происхождения (молоко, яйца), тогда как в старшей возрастной категории превалировала сенсибилизация к белкам растительного происхождения, что не исключало возможную перекрестную реактивность с респираторными аллергенами и требует дальнейшего изучения вопроса.

Особое внимание заслуживает следующий выявленный факт: у детей с ДБЭ с возрастом наблюдается значительное увеличение частоты выявления сенсибилизации, что не характерно для детей с ПБЭ. Эта находка подчеркивает патогенетическую динамику ДБЭ, которая требует дальнейшего исследования и может иметь важное значения для разработки стратегии долгосрочного наблюдения и лечения таких детей.

Наличие пищевой сенсибилизации не всегда сочетается с клиническими проявлениями пищевой аллергии, и напротив, ПА, как неблагоприятная клиническая иммуноопосредованная реакция на пищу может протекать как по IgE-опосредованному механизму, так и не-IgE-опосредованному механизму. На

основании данных анамнеза, проведенного аллергообследования, диагностической элиминационной диеты, провокационной пробы, пищевая аллергия была установлена у 16 % среди детей с дистрофической формой и 13% среди детей с простой формой заболевания. Среди детей с коморбидной ПА IgE-опосредованная форма диагностирована в 79% случаев при ДБЭ и в 43% случаев при ПБЭ. При этом острых аллергических реакций на пищевые белки у данных детей не зарегистрировано. Не-IgE-опосредованная форма ПА среди детей с ВБЭ и коморбидной ПА была установлена в 21 % случаев при с ДБЭ и в 57% случаев при ПБЭ.

БКМ являлись клинически ведущими аллергенами раннего детского возраста в обеих группах. Широкое распространение молочных продуктов у детей обуславливает частый контакт с аллергенами БКМ, в т.ч. из-за высокой частоты искусственного вскармливания с использованием молочных смесей, характерной для детей с ВБЭ.

Основными клиническими проявлениям ПА у детей в обеих группах были кожные симптомы. Не исключено, что частота гастроинтестинальных проявлений ПА в действительности может отличаться от полученных нами результатов и быть выше из-за сложностей при интерпретации и дифференцировании гастроинтестинальных симптомов ПА и основного заболевания.

Выявление аллергии у пациентов с ВБЭ является более сложной задачей из-за тяжелого поражения кожи, что ограничивает проведение ряда обследований (например, кожные прик-тесты), а также из-за высокой частоты выявления сенсибилизации к пищевым аллергенам. Точные диагностические пути, включая детальный клинический анамнез и экспертный анализ, имеют большое значение для предоставления персонализированных рекомендаций и исключения ненужных ограничений у пациентов с ВБЭ. Это особенно важно при подозрении на не-IgE-опосредованную ПА, когда симптомы неспецифичны и совпадают с ожидаемыми проявлениями внекожных осложнений ВБЭ. Для детей с дистрофической формой заболевания важной находкой являлась различная возрастная динамика пищевой сенсибилизациии.

Также недооценивание полисенсибилизации к пищевым аллергенам и ее дальнейшее нарастание может приводить к нарушению толерантности.

Всем детям с установленной ПА назначалась элиминационная диета с исключением причинно-значимого аллергена не менее чем на 6 мес. Несбалансированное питание при выявленных пищевых реакциях на фоне повышенной потребности в нутриентах, характерных для больных с ВБЭ создает риски дефицита питательных веществ и ухудшения нутритивного статуса детей с ВБЭ. Поэтому при составлении элиминационной диеты ребенку с ВБЭ и ПА необходимо проводить полную коррекцию рациона в соответствии с нутритивными потребностями ребенка, что в большинстве случаев достигается за счет использования лечебных смесей на основе высокогидролизованного молочного белка или аминокислот. Таким образом, в рамках нашего исследования впервые в мировой практике был проведен анализ данных о пищевой сенсибилизации и пищевой аллергии, собранных на репрезентативной выборке детей с ВБЭ. Полученные результаты, основанные на обследовании 173 детей с ВБЭ, подчеркивают необходимость комплексного подхода к решению вопросов о проблемах питания и лечения пищевой аллергии у данной группы пациентов. Важно уделить особое внимание стратегии первичной профилактики ПА, в том числе за счет мер по поддержке грудного вскармливания, привлечь внимание специалистов, занимающихся ведением пациентов с ВБЭ к высокой частоте пищевой сенсибилизации и ПА.

Персонифицированные алгоритмы диагностики пищевой аллергии, включающие детальную оценку диетологического и аллергологического анамнеза, проведение специфических лабораторных тестов, последующее проведение диагностической элиминационной диеты, а также мониторинг и оценка нутритивного статуса данных детей, позволяют оптимизировать тактику ведения этих пациентов. Это поможет своевременно выявлять и корректировать недостатки питания, что особенно важно для детей с тяжелыми формами заболевания. Организация мультидисциплинарного подхода обеспечит комплексную помощь и улучшит координацию лечения пациентов.

ВЫВОДЫ

1. На основании выявления вариаций генов KRT5 (25%), KRT14 (62,5%) и PLEC (3,1%) по данным молекулярно-генетического исследования простая форма врожденного буллезного эпидермолиза диагностирована у 54 пациентов, при этом в 7 случаях выявлено несоответствие клинического фенотипа и генетически подтвержденной формы. Частота сенсибилизации к пищевым аллергенам в этой группе составляет 22,2% и статистически значимо не отличается от группы сравнения. Характерна высокая частота пищевой сенсибилизации в раннем возрасте (p=0,03) и сужение спектра сенсибилизации с возрастом. Наиболее распространенным аллергеном во всех возрастных группах являются белки коровьего молока.

2. Дистрофическая форма врожденного буллезного эпидермолиза, ассоциированная с патогенными вариантами в гене COL7A1, подтверждена у 119 пациентов. Пищевая сенсибилизация в этой группе выявлена в 37,8% случаев и встречается чаще, чем у детей с простой формой и детей группы сравнения (p=0,04). Характерна более высокая частота сенсибилизации к пищевым аллергенам в возрасте старше 4 лет, полисенсибилизация (p=0,05; по сравнению с моносенсибилизацией), расширение спектра сенсибилизации с возрастом. Наиболее распространенными аллергенами во всех возрастных группах являются белки коровьего молока, пшеницы, яйца, банана, сои. Особенностью является выявление сенсибилизации к аллергенам киви (Act d1, Act d2), осы (Vas5), что не исключает транскутанный путь сенсибилизации. Повышенные уровни общего IgE чаще встречаются у детей с дистрофической формой заболевания (p <0.000).

3. Пищевая аллергия подтверждена у 15% детей с врожденным буллезным эпидермолизом — в 13,0% и 16,0% случаев при простой и дистрофической форме соответственно. Доля IgE-опосредованной пищевой аллергии составляет 69,2% (у детей с простым буллезным эпидермолизом — 42,9%, у детей с дистрофическим буллезным эпидермолизом —78,9%), у детей с дистрофическим буллезным эпидермолизом доля IgE-опосредованной пищевой аллергии значимо выше, чем не-IgE-опосредованной формы аллергии (p=0,001).

При обеих формах врожденного буллезного эпидермолиза превалируют кожные проявления пищевой аллергии (69,2%), реже встречаются гастроинтестинальные (19,2%) и смешанные. Острые системные аллергические реакции на пищевые аллергены не отмечены

4. У пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом и установленной пищевой аллергией наблюдаются более высокие показатели суммарного балла тяжести буллезного эпидермолиза по шкале EBDASI ($p < 0,05$) и более высокие показатели активности зуда по шкале ВАШ ($p<0,05$), независимо от формы заболевания. Имеется сильная связь показателей активности врожденного буллезного эпидермолиза по шкале EBDASI с концентрацией общего IgE сыворотки крови ($r=0,75$; $p < 0,05$). Средние значения антропометрических индексов (WAZ, BAZ, HAZ) у детей с дистрофическим буллезным эпидермолизом и коморбидной пищевой аллергией ниже, чем у детей без пищевой аллергии.

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

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

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

5. Для оценки эффективности диетотерапии у детей с простым буллезным эпидермолизом рекомендуется проводить определение уровня sIgE в крови в динамике, что позволит отследить изменение чувствительности к пищевым белкам. У детей с дистрофическим буллезным эпидермолизом, у которых не наблюдается значимого снижения sIgE к пищевым белкам на фоне лечебной

диетотерапии, диагностическое введение продукта возможно при отсутствии острых аллергических реакций, даже если уровни sIgE остаются повышенными.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Галимова АА. Аллергия к белкам коровьего молока как модель пищевой аллергии у детей с врожденным буллезным эпидермолизом. Медицинский алфавит. 2023;(29):15-18. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-29-15-18
2. Галимова АА., Макарова СГ., Мурашкин НН. Клинические и иммунологические особенности пищевой аллергии при различных формах врожденного буллезного эпидермолиза. Российский Аллергологический Журнал. 2023;20(3):299-308. doi: 10.36691/RJA11547
3. Галимова АА., Макарова СГ., Мурашкин Н.Н. Особенности состояния кожного барьера у больных врожденным буллезным эпидермолизом как фактор транскутанной сенсибилизации пищевыми аллергенами. Российский Аллергологический Журнал. 2023;19(4):508-518. doi: 10.36691/RJA1568
4. Галимова АА, Макарова СГ, Мурашкин НН, Сновская МА. Коморбидная пищевая аллергия у пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом. Медицинский алфавит. 2023;(8):82-85. DOI: 10.33667/2078-5631-2023-8-82-85
5. Клинические рекомендации. Пищевая аллергия [интернет].2021
6. Коталевская ЮЮ, Орлова ОС, Куратова АА, Степанов ВА. Эпидемиология буллезного эпидермолиза в когорте российских пациентов. Медицинская генетика. 2023;22(9):19-33. doi: 10.25557/2073-7998.2023.09.19-33.
7. Кубанов АА., Альбанова ВИ., Карамова АЭ., и др. Распространенность врожденного буллезного эпидермолиза у населения Российской Федерации. Вестник дерматологии и венерологии. 2015;(3):21-30..
8. Макарова СГ. Обоснование и оценка эффективности диетотерапии при пищевой аллергии у детей в различные возрастные периоды [диссертация]. Москва: [издатель]; 2008. 369 с.
9. Макарова С.Г., Балаболкин И.И., Фисенко А.П. Пищевая аллергия у детей и подростков: монография. Москва: ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; 2021. 288 с. (Информационные материалы).
10. Макарова СГ., Лаврова ТЕ., Новик ГА. Не-IgE-опосредованная гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей: диагностика, дифференциальная

диагностика, тактика диетотерапии. Лечащий Врач. 2023;6(26):20-28. doi: 10.51793/OS.2023.26.6.003.

11. Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Орлова О.С., Куратова А.А., Поленова В.С. Эпидемиология врожденного буллезного эпидермолиза среди детского населения Российской Федерации. Вопросы современной педиатрии. 2024;23(5):316-328. https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2808

12. Мурашкин НН., Намазова-Баранова ЛС., редакторы. Буллезный эпидермолиз: руководство для врачей. Москва: Педиатр; 2019. 44

13. Aalberse RC, Platts-Mills TA, Rispens T. The developmental history of IgE and IgG4 antibodies in relation to atopy, eosinophilic esophagitis and the modified TH2 response. Curr Allergy Asthma Rep. 2016;16(6):45. doi: 10.1007/s11882-016-0621-x.

14. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012.

15. Abdo JM, Sopko NA, Milner SM. The applied anatomy of human skin: a model for regeneration. Wound Med. 2020;28: 100179. https://doi.org/10.1016/j.wndm.2020.100179

16. Al-Dorzi HM, Arabi YM. Nutrition support for critically ill patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2021;45(S2):47-59. doi: 10.1002/jpen.2228.

17. Arin MJ, Grimberg G, Schumann H, De Almeida H Jr, Chang YR, Tadini G. Identification of novel and known KRT5 and KRT14 mutations in 53 patients with epidermolysis bullosa simplex: correlation between genotype and phenotype. Br J Dermatol. 2010;162:1365–1369.

18. Arin M. J. The molecular basis of human keratin disorders //Human genetics. – 2009. – Т. 125. – С. 355-373

19. Bajaj JS, Sikaroodi M, Fagan A, et al. Posttraumatic stress disorder is associated with altered gut microbiota that modulates cognitive performance in veterans with cirrhosis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2019;317(5):G661-G669. doi:10.1152/ajpgi.00194.2019

20. Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, Ockhuizen T, Schulzke JD, Serino M, et al. Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy. BMC Gastroenterol. 2014; 14:189.

21. Bolling MC, Jonkman MF. KLHL24: Beyond Skin Fragility. *J Invest Dermatol.* 2019; 139:22–24

22. Bruckner AL, Losow M, Wisk J, et al. The challenges of living with and managing epidermolysis bullosa: insights from patients and caregivers. Orphanet J Rare Dis. 2020;15(1):1

23. Burney PG, Potts J, Kummeling I, et al. The prevalence and distribution of food sensitization in European adults. Allergy. 2014;69(3):365-371. doi: 10.1111/all.12341.

24. Cabanillas B, Brehler AC, Novak N. Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2017;17(4):309-315. doi: 10.1097/ACI.0000000000000376.

25. Camilleri M, Lyle BJ, Madsen KL, Sonnenburg J, Verbeke K, Wu GD. Role for diet in normal gut barrier function: developing guidance within the framework of food-labeling regulations. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2019;317(1):G17-G39. doi:10.1152/ajpgi.00063.2019

26. Camilleri M. Leaky gut: Mechanisms, measurement and clinical implications in humans. Gut. 2019; 68:1516-1526.

27. Caroppo F, Milan E, Giulioni E, Belloni Fortina A. A case of dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa treated with dupilumab. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022;36(5). doi: 10.1111/jdv.17887.

28. Chen F, Guo Y, Zhou K, et al. The clinical efficacy and safety of anti-IgE therapy in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Clin Genet. 2022;101(1):110-115. doi: 10.1111/cge.14062

29. Chinthrajah RS, Hernandez JD, Boyd SD, et al. Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance. J Allergy Clin Immunol. 2016;137(4):984-997. doi: 10.1016/j.jaci.2016.02.004.

30. Chinthrajah RS, Tupa D, Prince BT, et al. Diagnosis of food allergy. Pediatr Clin North Am. 2015;62(6):1393-1408. doi: 10.1016/j.pcl.2015.07.009.

31. Chung HJ, Uitto J. Type VII collagen: the anchoring fibril protein at fault in dystrophic epidermolysis bullosa. Dermatol Clin. 2010;28(1):93-105. doi: 10.1016/j.det.2009.10.011

32. Cianfarani F, Zambruno G, Castiglia D, Odorisio T. Pathomechanisms of altered wound healing in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Am J Pathol. 2017;187(7):1445-1453.

33. Clawson RC, Duran SF, Pariser RJ. Epidermolysis bullosa pruriginosa responding to dupilumab. JAAD Case Rep. 2021; 16:69-71. doi: 10.1016/j.jdcr.2021.07.036.

34. Connors L, O'Keefe A, Rosenfield L, Kim H. Non-IgE-mediated food hypersensitivity. Allergy Asthma Clin Immunol. 2018;14(Suppl 2):56. doi: 10.1186/s13223-018-0285-2

35. Coulombe PA, Kerns ML, Fuchs E. Epidermolysis bullosa simplex: a paradigm for disorders of tissue fragility. J Clin Invest. 2009;119(7):1784-1793.

36. Dang N, Murrell DF. Mutation analysis and characterization of COL7A1 mutations in dystrophic epidermolysis bullosa. Exp Dermatol. 2008;17(7):553-568. doi:10.1111/j.1600-0625.2008. 00723.x

37. Danial C, Adeduntan R, Gorell ES, et al. Prevalence and characterization of pruritus in epidermolysis bullosa. Pediatr Dermatol. 2015;32(1):53-59. doi: 10.1111/pde.12391.

38. Darbord D, Hickman G, Pironon N, et al. Dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa: a new case series of a rare phenotype unveils skewed Th2 immunity. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022;36(1):133-143. doi: 10.1111/jdv.17671.

39. Dawn A, Papoiu AD, Chan YH, et al. Itch characteristics in atopic dermatitis: results of a web-based questionnaire. Br J Dermatol. 2009;160(4):642-644. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08941. x.

40. De Martinis M, Sirufo MM, Viscido A, Ginaldi L. Food allergy insights: A changing landscape. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2020;68(2):8. doi: 10.1007/s00005-020-00574-6.

41. Du Toit G.,Katz Y.,Sasieni P.,Mesher D.,Maleki S.J.,Fisher H.R.,et al.Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy.J Allergy Clin Immunol. 2008; 122: 984-991

42. Eiwegger T, Hung L, San Diego KE, et al. Recent developments and highlights in food allergy. Allergy. 2019;74(12):2355-2367. doi: 10.1111/all.14082.

43. FAO. Dietary Assessment: A resource guide to method selection and application in low resource settings. Rome: FAO; 2018. Available from: https://www.fao.org/3/i9940en/I9940EN.pdf

44. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. J Am Acad Dermatol. 2014;70(6):1103-1126. doi:10.1016/j.jaad.2014.01.903

45. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues. J Am Acad Dermatol. 2009;61(3):367-384.

46. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part II. Other organs. J Am Acad Dermatol. 2009;61(3):387–402.

47. Fine JD. Epidemiology of Inherited Epidermolysis Bullosa Based on Incidence and Prevalence Estimates from the National Epidermolysis Bullosa Registry. JAMA Dermatol. 2016;152(11):1231-1238. doi:10.1001/jamadermatol.2016.2473

48. Foster JA, Rinaman L, Cryan JF. Stress & the gut-brain axis: regulation by the microbiome. Neurobiol Stress. 2017;7:124-136.

49. Freeman EB, Köglmeier J, Martinez AE, et al. Gastrointestinal complications of epidermolysis bullosa in children. Br J Dermatol. 2008;158(6):1308-1314. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08507.x.

50. Fukui H. Increased intestinal permeability and decreased barrier function: does it really influence the risk of inflammation? Inflamm Intest Dis. 2016;1(3):135-145. doi: 10.1159/000447252.

51. Goldschneider KR, Lucky AW. Pain management in epidermolysis bullosa. Dermatol Clin. 2010;28(2):273-282, ix. doi: 10.1016/j.det.2010.01.008.

52. Grimshaw KE, Roberts G, Selby A, et al. Risk factors for hen's egg allergy in Europe: EuroPrevall birth cohort. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(4):1341-1348.e1345. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.040.

53. Gupta RS, Warren CM, Smith BM, et al. The public health impact of parent-reported childhood food allergies in the United States. Pediatrics. 2018;142(6) . doi: 10.1542/peds.2018-1235.

54. Has C, Bauer JW, Bodemer C, et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. Br J Dermatol. 2020;183(4):614-627. doi: 10.1111/bjd.18921

55. Has C, Fischer J. Inherited epidermolysis bullosa: New diagnostics and new clinical phenotypes. Exp Dermatol. 2019;28:1146–1152

56. Haynes L. Clinical practice guidelines for nutritional support in children with epidermolysis bullosa including THINC (Tool to Help Identify Nutritional Compromise in EB). Great Ormond Street Hospital. 2007.

57. Haynes L. Epidermolysis bullosa. In: Shaw V, Lawson M, editors. Clinical paediatric dietetics. 3rd ed. Oxford: Blackwell Science; 2007.

58. Haynes L. Nutrition for Children with Epidermolysis Bullosa. Dermatol Clin. 2010;28(2):289-301. doi: 10.1016/j.det.2010.01.010.

59. Huang YJ, Marsland BJ, Bunyavanich S, et al. The microbiome in allergic disease: Current understanding and future opportunities—2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma, Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. J Allergy Clin Immunol. 2017;139(4):1099-1110. doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.007.

60. Izadi N, Luu M, Ong PY, Tam JS. The role of skin barrier in the pathogenesis of food allergy. Children (Basel). 2015;2(3):382-402. doi: 10.3390/children2030382.

61. Jain SV, Harris AG, Su JC, et al. The Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index (EBDASI): grading disease severity and assessing responsiveness to clinical change in epidermolysis bullosa. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31(4):692-698. doi: 10.1111/jdv.13953

62. Jeon IK, On HR, Kim SC. Quality of life and economic burden in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Ann Dermatol. 2016;28(1):6-14. doi: 10.5021/ad.2016.28.1.6

63. Johnston LK, Chien KB, Bryce PJ. The immunology of food allergy. J Immunol. 2014;192(6):2529-2534. doi: 10.4049/jimmunol.1303026.

64. Kabashima, K, Honda T, Ginhoux F, et al. The immunological anatomy of the skin. Nat Rev Immunol. 2019;19:19-30. doi: 10.1038/s41577-018-0084-5.

65. Kiritsi D, Has C, Bruckner-Tuderman L. Laminin 332 in junctional epidermolysis bullosa. Cell Adh Migr. 2013;7:135-141.

66. Kiritsi D, Kern JS, Schumann H, Kohlhase J, Has C, Bruckner-Tuderman L. Molecular mechanisms of phenotypic variability in junctional epidermolysis bullosa. J Med Genet. 2011;48:450-457.

67. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. J Allergy Clin Immunol. 2008;121(6):1331-1336. doi: 10.1016/j.jaci.2008.04.032.

68. Leung G, Muise AM. Monogenic intestinal epithelium defects and the development of inflammatory bowel disease. Physiology (Bethesda). 2018;33(5):360-369. doi: 10.1152/physiol.00020.2018

69. Leyva-Castillo JM, Galand C, Kam C, et al. Mechanical skin injury promotes food anaphylaxis by driving intestinal mast cell expansion. Immunity. 2019;50(5):1262-1275. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.023.

70. Lopetuso, LR, Scaldaferri F, Bruno G, et al. The therapeutic management of gut barrier leaking: The emerging role for mucosal barrier protectors. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015;19:1068-1076

71. Lyons SA, Burney PG, Ballmer-Weber BK, et al. Food allergy in adults: substantial variation in prevalence and causative foods across Europe. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(6):1920-1928.e11. doi: 10.1016/j.jaip.2019.02.044.

72. Lyons SA, Clausen M, Knulst AC, et al. Prevalence of food sensitization and food allergy in children across Europe. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(8):2736-2746.e9. doi: 10.1016/j.jaip.2020.04.020.

73. Marcelo H, Grunwald MD, Amichai MD, et al. Dystrophic epidermolysis bullosa associated with eosinophilic infiltrate and elevated serum IgE. Pediatr Dermatol. 1999;16(1):16-18. doi: 10.1046/j.1525-1470.1999.99004.x.

74. Mariath LM, Santin JT, Schuler-Faccini L, Kiszewski AE. Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects. An Bras Dermatol. 2020;95(5):551-569. doi: 10.1016/j.abd.2020.05.001.

75. Martin PE, Eckert JK, Koplin JJ, et al. Which infants with eczema are at risk of food allergy? Results from a population-based cohort. Clin Exp Allergy. 2015;45(1):255-264. doi: 10.1111/cea.12406

76. McGrath J, Uitto J. Anatomy and organization of human skin. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. Rook's Textbook of Dermatology. New Jersey: Blackwell Publishing Ltd; 2010. p. 53–107.

77. McGrath JA. Recently identified forms of epidermolysis bullosa. Ann Dermatol. 2015;27:658-666.

78. Mehta NM, Corkins MR, Lyman B, et al. Defining pediatric malnutrition: a paradigm shift toward etiology-related definitions. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2013;37(4):460-481. doi: 10.1177/0148607113479972. Mellerio

79. Mellerio JE. Epidermolysis bullosa care in the United Kingdom. Dermatol Clin. 2010;28(2):395-396, xiv. doi: 10.1016/j.det.2010.02.015

80. Mencía Á, García M, García E, Llames S, Charlesworth A, de Lucas R. Identification of two rare and novel large deletions in ITGB4 gene causing epidermolysis bullosa with pyloric atresia. Exp Dermatol. 2016;25:269-274.

81. Meyer-Mueller C, Osborn MJ, Tolar J, Boull C, Ebens CL. Revertant Mosaicism in Epidermolysis Bullosa. Biomedicines. 2022; 10(1):114. https://doi.org/10.3390/biomedicines10010114

82. Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Food allergy and anaphylaxis guidelines. Allergy. 2014;69(8):1026-1045..

83. Nakajima-Adachi H, Shibahara K, Fujimura Y, et al. Critical role of intestinal interleukin-4 modulating regulatory T cells for desensitization, tolerance, and

inflammation of food allergy. PLoS One. 2017;12(2). doi: 10.1371/journal.pone.0172795

84. Natsuga K, Shinkuma S, Hsu CK, Fujita Y, Ishiko A, Tamai K, et al. Current topics in epidermolysis bullosa: pathophysiology and therapeutic challenges. J Dermatol Sci. 2021;104(3):164-176.

85. Nguyen AV, Soulika AM. The dynamics of the skin's immune system. Int J Mol Sci. 2019;20(8):1811. doi: 10.3390/ijms20081811.

86. Nowak-Węgrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. J Allergy Clin Immunol. 2015;135(5):1114-1124. doi: 10.1016/j.jaci.2015.03.025.

87. Nyström A, Velati D, Mittapalli VR, Fritsch A, Kern JS, Bruckner-Tuderman L. Collagen VII plays a dual role in wound healing. J Clin Invest. 2013;123(8):3498-3509. doi: 10.1172/JCI68127.

88. Pânzaru, M-C, Caba L, Florea L, Braha EE, Gorduza EV. Epidermolysis bullosa—A different genetic approach in correlation with genetic heterogeneity. Diagnostics (Basel). 2022;12(6):1325. doi: 10.3390/diagnostics12061325

89. Papanikolaou M, Onoufriadis A, Mellerio JE, et al. Prevalence, pathophysiology and management of itch in epidermolysis bullosa. Br J Dermatol. 2021;184(5):816-825. doi: 10.1111/bjd.19496.

90. Pasmooij AM, Pas HH, Jansen GH, Lemmink HH, Jonkman MF. Localized and generalized forms of blistering in junctional epidermolysis bullosa due to COL17A1 mutations in the Netherlands. Br J Dermatol. 2007;156:861-870.

91. Plaza-Díaz, J. Solís-Urra P, Rodríguez-Rodríguez F, et al. The gut barrier, intestinal microbiota, and liver disease: molecular mechanisms and strategies to manage. Int J Mol Sci. 2020;21(21):8351. doi: 10.3390/ijms21218351.

92. Pope E, Lara-Corrales I, Mellerio JE, Martinez AE, Sibbald C, Sibbald RG. Epidermolysis bullosa and chronic wounds. Adv Skin Wound Care. 2013;26:177-188; quiz 189-190

93. Reich A, Heisig M, Phan NQ, et al. Visual analogue scale: evaluation of the instrument for the assessment of pruritus. Acta Derm Venereol. 2012;92(5):497-501. doi: 10.2340/00015555-1265.

94. Reimer A, Hess M, Schwieger-Briel A, et al. Natural history of growth and anaemia in children with epidermolysis bullosa: a retrospective cohort study. Br J Dermatol. 2020;182(6):1437-1448.

95. Renz H, Allen KJ, Sicherer SH, et al. Food allergy. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:17098. doi: 10.1038/nrdp.2017.98.

96. Rogers CL, Gibson M, Kern JS, et al. A comparison study of outcome measures for epidermolysis bullosa: Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index (EBDASI) and the Instrument for Scoring Clinical Outcomes of Research for Epidermolysis Bullosa (iscorEB). JAAD Int. 2021;2:134-152. doi: 10.1016/j.jdin.2020.12.007.

97. Santos AF, Riggioni C, Agache I, et al. EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. Allergy. 2023;78(12):3057-3076. doi: 10.1111/all.15902.

98. Satitsuksanoa P, Jansen K, Głobińska A, et al. Regulatory immune mechanisms in tolerance to food allergy. Front Immunol. 2018;9:2939. doi: 10.3389/fimmu.2018.02939

99. Sawamura D, Nakano H, Matsuzaki Y. Overview of epidermolysis bullosa. J Dermatol. 2010;37(3):214-219.

100. Schmiechen ZC, Weissler KA, Frischmeyer-Guerrerio PA. Recent developments in understanding the mechanisms of food allergy. Curr Opin Pediatr. 2019;31(6):807-814. doi: 10.1097/MOP.0000000000000806.

101. Schwieger-Briel A, Fuentes I, Castiglia D, et al. Epidermolysis bullosa simplex with KLHL24 mutations is associated with dilated cardiomyopathy. J Invest Dermatol. 2019;139:244-249. Sierra

102. Sierra-Sánchez Á, Kim KH, Blasco-Morente G, Arias-Santiago S. Cellular human tissue-engineered skin substitutes investigated for deep and difficult to heal injuries. NPJ Regen Med. 2021;6(1):35. doi: 10.1038/s41536-021-00144-0.

103. Snauwaert JJ, Yuen WY, Jonkman MF, et al. Burden of itch in epidermolysis bullosa. Br J Dermatol. 2014;171(1):73-78. doi: 10.1111/bjd.12885.

104. Tadini G, Gualandri L, Colombi M, et al. The Italian registry of hereditary epidermolysis bullosa. Ital Dermatol Venereol. 2005;140(4):359-372.

105. Taha SA, Al-Nesf MA, Al-Obaidli AM. Successful treatment of epidermolysis bullosa pruriginosa with anti-IgE therapy (Omalizumab): A case report and four years follow-up. J Clin Exp Dermatol Res. 2020;11:520. doi: 10.35248/2155-9554.20.11.520.

106. Tsuge, M, Ikeda M, Matsumoto N, Yorifuji T, Tsukahara H. Current insights into atopic march. Children (Basel). 2021;8(11):1067. doi: 10.3390/children8111067

107. Turcan I, Pasmooij AM, van den Akker PC, Lemmink H, Halmos GB, Sinke RJ. Heterozygosity for a novel missense mutation in the ITGB4 gene associated with autosomal dominant epidermolysis bullosa. JAMA Dermatol. 2016;152:558-562.

108. Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. Nat Rev Immunol. 2009;9(11):799-809

109. Turner PJ, Gowland MH, Sharma V, et al. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: An analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992-2012. J Allergy Clin Immunol. 2015;135(4):956-963.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.021.

110. Vahidnezhad H, Youssefian L, Anbardar MH, et al. Very-early-onset inflammatory bowel disease in a patient with junctional epidermolysis bullosa with a homozygous mutation in the α6 integrin gene (ITGA6). Inflamm Bowel Dis. 2021;27(11):1865-1869. doi: 10.1093/ibd/izab141.

111. Valentini L, Ramminger S, Haas V, et al. Small intestinal permeability in older adults. Physiol Rep. 2014;2(4), doi: 10.14814/phy2.281.

112. Van Scheppingen C, Lettinga AT, Duipmans JC, et al. Main problems experienced by children with epidermolysis bullosa: A qualitative study with semi-structured interviews. Acta Derm Venereol. 2008;88(2):143-150. doi: 10.2340/00015555-0376

113. Vancamelbeke M, Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2017;11(9):821-834. doi: 10.1080/17474124.2017.1343143.

114. Vivehanantha S, Carr RA, McGrath JA, et al. Epidermolysis bullosa pruriginosa: A case with prominent histopathologic inflammation. JAMA Dermatol. 2013;149(6):727-731

115. Welponer, T, Prodinger C, Pinon-Hofbauer J, et al. Clinical perspectives of gene-targeted therapies for epidermolysis bullosa. Dermatol Ther (Heidelb). 2021;11:1175-1197. doi: 10.1007/s13555-021-00561-5

116. WHO AnthroPlus Software. Available from: https://www.who.int/tools/growthreference-data-for-5to19-years/application-tools

117. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. Acta Paediatr Suppl. 2006;450:76-85.

118. Winter L, Wiche G. The many faces of plectin and plectinopathies: pathology and mechanisms. Acta Neuropathol. 2013;125:77-93.

119. Yosipovitch G, Goon A, Wee J, et al. The prevalence and clinical characteristics of pruritus among patients with extensive psoriasis. Br J Dermatol. 2000;143(3):969-973. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03829.x.

120. Yu LC. Intestinal epithelial barrier dysfunction in food hypersensitivity. J Allergy (Cairo). 2012;2012:596081. doi: 10.1155/2012/596081.

121. Yue, Y, Guo Y, Yang Y. Effects of dietary l-tryptophan supplementation on intestinal response to chronic unpredictable stress in broilers. Amino Acids. 2017;49:1227-1236

122. Yuen WY, Pas HH, Sinke RJ. Junctional epidermolysis bullosa of late onset explained by mutations in COL17A1. Br J Dermatol. 2011;164(2):1280-1284. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10359.x

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1.

Индекс активности и рубцевания буллезного эпидермолиза EBDASI

(Epidermolysis Bullosa Disease and Scarring Index)

№ пациента: _____ Тип БЭ_____ Дата___/_____/_____

Время старта_____

Секция I: Кожа

Анатомическая область	***Активность заболевания***
	эрозии/пузыри/ корки
	0 - отсутствуют; 1 - 1-3 очага, ни одного >2 см в диаметре; 2 - 1-3 очага, по крайней мере 1 очаг >2 см в диаметре, ни одного > 6 см в диаметре; 3 - >3 очагов, ни одного очага >6 см в диаметре; 5 - >3 очагов, и/или по крайней мере 1 очаг >6 см в диаметре; 7 - >3 очагов, и/или по крайней мере 1 очаг >16 см в диаметре; 8 - вовлечение почти всей поверхности кожи; 10 - вовлечена вся поверхность кожи
Уши	
Лицо	
Шея	
Грудная клетка	
Живот	
Спина	
Ягодицы	
Руки	
Кисть	
Ноги	
Стопа	
Аногенитальная область	
Итог	**/120**

Анатомическая область	***Повреждение***						
	Эритема	Поствоспалительная гипер-, гипопигментация	Пойкилодермия	Атрофия кожи	Гипекератоз	Рубцы	Милиумы
	0 нет 1 да						
Уши							
Лицо							
Шея							
Грудная клетка							
Живот							
Спина							
Ягодицы							
Руки							
Кисть							
Ноги							
Стопа							
Аногенитальная область							
Промежуточный итог							
Итог						**/84**	

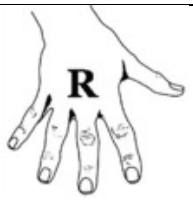
Секция II: Скальп (волосистая часть головы)

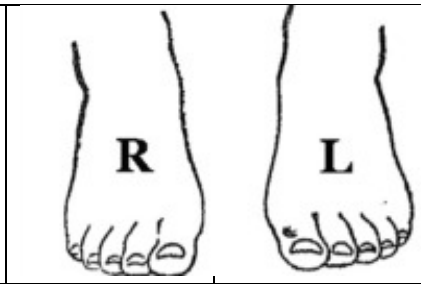
	Активность	***Повреждение***	
	эрозии/пузыри/ корки	**Поствоспалительная гипер-, гипопигментация или эритема при разрешении очага или гиперкератоз**	**Рубцовая алопеция**
Скальп волосистая часть головы	0 - отсутствуют 1 - в 1 квадранте 2 - в 2 квадрантах 3 - в 3 квадрантах 4 - занимают 4 квадранта 8 - занимают 4 квадранта с 1очагом> 6 см 9 - вовлечение почти всей площади волосистой части головы 10 - вовлечена вся площадь скальпа		
Промежуточный итог			
Итог	**/10**	**/20**	

Секция III: Слизистые оболочки

Анатомическая область	***Активность***	***Повреждение***	
	Эрозии, пузыри, эритема, атрофия слизистой, трещины, стенозы	**Признак**	**0-нет 2 -есть**
	0 - отсутствуют; 1 - 1 очаг; 2 - 2-3 очага; 5 - >5 очагов или 2 очага >2 см; 10 - вовлечена вся площадь		
Уши		Эктропион	
Нос		Симблефарон	
Щеки		Видимое помутнение роговицы	
Твердое небо		Микростомия (<35 мм)	
Верхняя десна		Анкилоглосия	
Нижняя десна		Внутриротовые рубцы	
Язык		Гипоплазия эмали	
Дно полости рта		Анальные стриктуры	
Губы		Итог	**/16**
Глотка			
Гениталии			
Итог	**/120**		

Секция IV: Ногти

Ногти на кистях				
Активность	Пузыри, эрозии, корки, признаки воспаления	/5	/5	**Итого /10**
Повреждение	Дистрофия	/5	/5	**Итого** (№ дистрофичных ногтей + 3 Х № анонихий) **/30**
	Анонихия, количество ампутированных пальцев, количество пальцев с псевдосиндактилиями	/5	/5	

Ногти на стопах				
Активность	Пузыри, эрозии, корки, признаки воспаления	/5	/5	**Итого** **/10**
Повреждение	Дистрофия	/5	/5	**Итого** (№ дистрофичных ногтей + 3 X № анонихий) **/30**
	Анонихия, количество ампутированных пальцев, количество пальцев с псевдосиндактилиями	/5	/5	

Секция V: Другие эпителизированные органы

Анатомическая область	Активность	Итого	Повреждение	Итого
Гортань	0 - нет вовлечения 2 - временная хрипота	**/2**	0 - нет вовлечения 3 - частая, рецидивирующая хрипота 5 - афония, эпизоды асфиксии 10 - трахеостомия	**/10**
Пищевод	0 - норма 2 - дисфагия	**/2**	0 - нет вовлечения 2 - стриктуры, требующие дилятации 3 - повторные стриктуры, требующие 2-5 дилятаций 5 - повторные стриктуры, требующие >5 дилятаций 8 - назогастральный зонд 10 - гастростома	**/10**
Мочеполовая система	0 - норма 2 - дизурия, спазм мочевого пузыря.	**/2**	0 - нет вовлечения 3 - стеноз меатуса, влагалища 5 - стеноз уретры, мочеточников +/- стент 8 - повторный стеноз уретры/ мочеточников 10 - уростома/постоянный катетер	**/10**
Руки (псевдосиндактилии)	-	-	0 - норма; 1 - милиумы, нет сращений, <25% рубцов 2 - милиумы, нет сращений, 25-50% рубцов 3 - милиумы, нет сращений, 50-75% рубцов	**/10**

			4 - милиумы, нет сращений, 75-100% рубцов 5 - атрофические рубцы диффузные, милиумы, потеря ногтей <25% рубцов 6 - как выше + 25-50% сращений 7 - как выше + 50-75% сращений 8 - как выше + 75-100% сращений 9 - 1 рука ампутирована 10 - ампутация обеих рук	
Плоскоклеточная карцинома	-	-	0 - нет эпизодов ПКК 1 - 1 иссеченный очаг ПКК 2 - 2-5 очагов ПКК 3 - >5 очагов ПКК 4 - рецидив иссеченного очага ПКК 5 - ампутация 1 конечности с ПКК 6 - ампутация >2 конечностей с ПКК 7 - метастазы ПКК 8 - радиотерапия ПКК 9 - химиотерапия или таргетная терапия ПКК 10 - смерть	**/10**
Итого	**/6**		**/50**	

Общий балл активности (Секции I + II + III + IV + V)	**Общий балл повреждения (Секции I + II + III + IV + V)**
/276	**/230**
Итого общий балл активности + общий балл повреждения	
/506	

Время окончания_____ Время заполнения анкеты: _____

Приложение 2

Частотный метод оценки питания

Продукты питания	никогда	Редко (<1 раза в месяц)	1-3 раза в месяц	1-2 раза в неделю	3-4 раза в неделю	5-6 раз в неделю	ежедневно	Объем, средний
Молочные продукты								
Молоко цельное								
Сливки								
Сметана								
Йогурт								
Кефир/ряженка								
Сыр								
Мороженное								
Специализированное питание								
Гипоаллергенная смесь								
Молочная смесь								
Лечебная смесь								
Белковые продукты								
Яйца								
Мясо (говядина, свинина, баранина)								
Мясо птицы								
Рыба								
Бобовые								
Орехи								
Зерновые продукты								
Крупы								

Хлебобулочные изделия								
Макаронные изделия								
Фрукты, ягоды, овощи								
Фрукты (яблоки, груши, бананы)								
Ягоды								
Овощи								
Продукты с высоким содержанием жиров, сахара, добавок								
Колбасы								
Сладости/кондитерские изделия								

Приложение 3

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_____

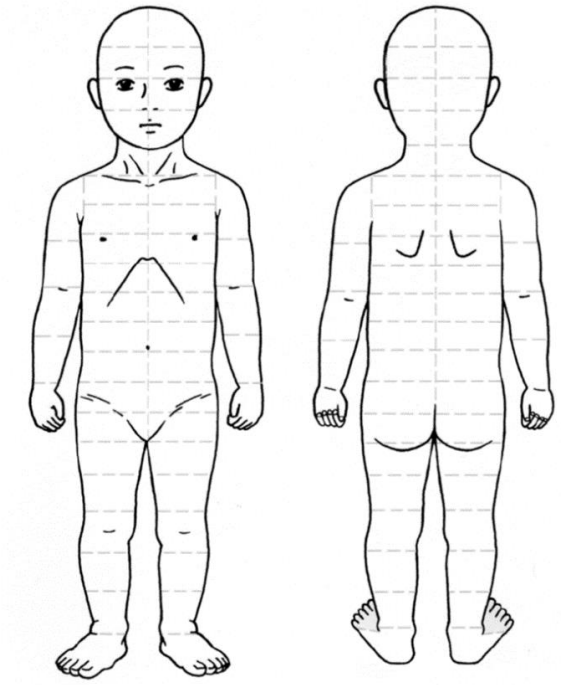
Номер истории_____Дата_____

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		



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

Показатели	Оценка	Расчет THINC
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	Никогда = 0 Иногда = 5 Часто/всегда = 10	

молока, пшеницы, др)		
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)

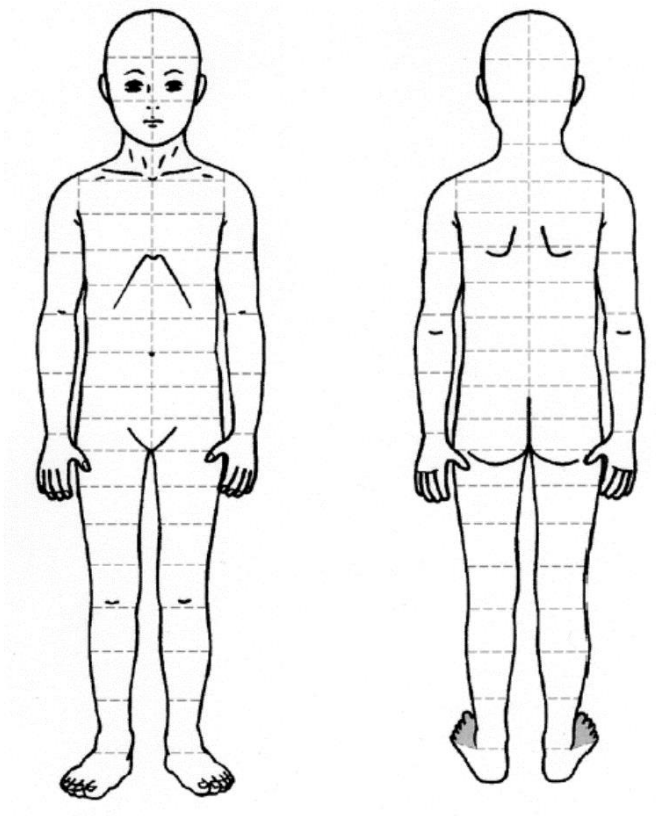
Рекомендации по приблизительному расчету площади пораженной кожи (% от площади поверхности тела (ППТ))

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

Ключевые вопросы для сбора анамнеза в случае подозрения у ребенка ПА [модифицировано по EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. EAACI 2014]

Возраст появления симптомов	Когда появились первые симптомы?
Характер симптомов пищевой аллергии	Какие именно симптомы отмечались (указать какой орган затронут: кожа, кишечник, дыхательные пути, нервная система, сердечно-сосудистая система)? Были ли они легкими, умеренными или тяжелыми?
Скорость появления и продолжительность симптомов	Через какое время возникли симптомы и как долго они наблюдались?
Лечение симптомов пищевой аллергии	Какое лечение проводилось и было ли оно эффективным?
Выявление пищевого аллергена	Какие продукты вызывают реакцию? Были ли они ранее в рационе? Какие из них были новыми в рационе? Были ли ранее данные продукты в рационе в термической обработке?
Количество аллергена	Какое количество продукта вызвало реакцию?
Воспроизводимость симптомов	Возникали ли симптомы повторно при употреблении того же продукта? Переносятся ли продукт в обработанной форме?
Способ приготовления продукта	На что развилась реакция: на приготовленный продукт или сырой?
Путь воздействия	Какой контакт с продуктом спровоцировал реакцию (употребление внутрь, кожный контакт или ингаляционный)?
Развитие реакции	Где произошла реакция: дома, в школе, ресторане,

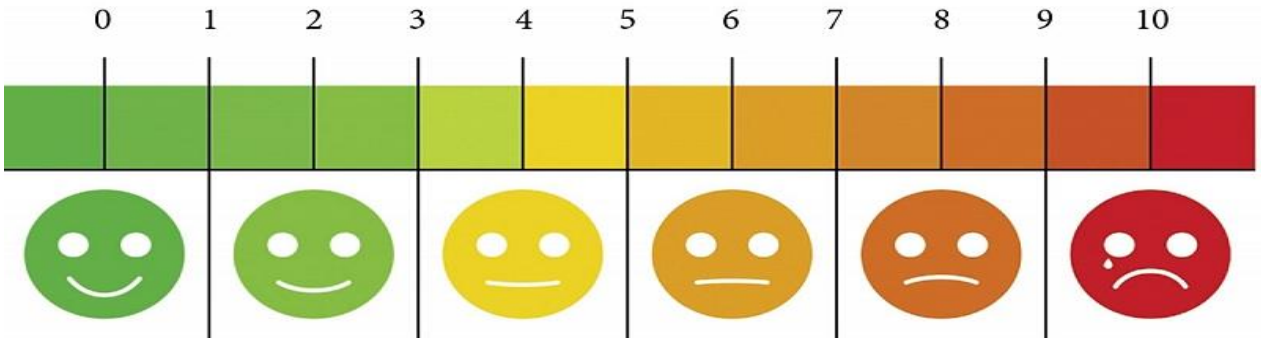
	на отдыхе, в других местах?
Элиминационные диеты в анамнезе	Была ли диагностирована пищевая аллергия ранее? Какие продукты исключались из рациона? Был ли эффект от исключения?
Рацион питания	Является ли рацион питания ребенка полноценным? Наблюдались ли изменения в весе, росте или общем состоянии ребенка из-за исключения продуктов?
Сопутствующие атопические и другие заболевания	Имеются ли у ребенка атопический дерматит, аллергический ринит (сезонный/круглогодичный), астма, крапивница?

Приложение 5

Визуальная аналоговая шкала (ВАШ) для оценки интенсивности зуда

Шкала интенсивности кожного зуда.

По шкале от 0 («зуда нет») до 10 («хуже и представить себе нельзя) оцените среднюю интенсивность кожного зуда в течение последних суток.



Интерпретация результатов:

- зуда нет (0);
- легкая степень (от 1 до 3);
- средняя степень (от 4 до 6);
- тяжелая степень (от 7 до 10).