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

На правах рукописи

ПРОНИНА ИРИНА ЮРЬЕВНА

Статус витамина D и состояние метаболизма костной ткани 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,
Макарова Светлана Геннадиевна
доктор медицинских наук, профессор
Мурашкин Николай Николаевич

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ 2
Список сокращений 5
ВВЕДЕНИЕ 7
Актуальность проблемы 7
Цель исследования 10
Научная новизна исследования 11
Теоретическая и практическая значимость 12
Внедрение результатов работы в практику 13
Методология и методы исследования 13
Основные положения, выносимые на защиту 13
Апробация результатов 15
Структура и объем диссертации 16
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 17
1.1 Эпидемиология врожденного буллезного эпидермолиза 17
1.2 Этиология и патогенез врожденного буллезного эпидермолиза 18
1.3 Клиническая и генетическая характеристика основных типов ВБЭ 19
1.3.1 Простой буллезный эпидермолиз 21
1.3.2 Пограничный буллезный эпидермолиз 22
1.3.3 Дистрофический буллезный эпидермолиз 24
1.3.4 Синдром Киндлер 25
1.4 Диагностика и возможности лечения врожденного буллезного эпидермолиза 26
1.5 Эпидемиология дефицита витамина D у детей 27
1.6 Дефицит/недостаточность витамина D и костные нарушения при ВБЭ 30
1.7 Метаболизм витамина D 34
1.8 Особенности нутритивного статуса у пациентов с ВБЭ 38
1.8.1 Патогенез недостаточности нутриентов и костных нарушений 38
1.9 Нутритивный статус и показатели физического развития у детей с ВБЭ 41
1.10 Оценка нарушения питания у пациентов с ВБЭ 41
1.11 Оценка фактического питания 42
1.11.1 Биохимические маркеры состояния нутритивного статуса 42

1.12 Диагностика нарушений костного метаболизма у детей 42
1.13 Коррекция статуса витамина D..... 44
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. 46
2.1 Объем исследования 46
2.2 Дизайн исследования 47
2.3 Методы обследования больных с врожденным буллезным эпидермолизом ... 49
2.3.1 Клинические методы исследования 49
2.3.2 Антропометрия и оценка физического развития 49
2.3.3 Оценка фактического питания и анализ химического состава рациона 50
2.3.4 Методика забора биологического материала 50
2.3.5 Методы оценки минерального и костного обмена 50
2.3.6 Статистические методы исследования 52
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И СОСТОЯНИЕ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ С ВРОЖДЕННЫМ БУЛЛЕЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ..... 53
3.1 Общеклиническая характеристика 53
3.2 Оценка фактического питания с анализом химического состава рационов детей с врожденным буллезным эпидермолизом 56
3.3 Анализ антропометрических показателей больных врожденным буллезным эпидермолизом 60
ГЛАВА 4. СТАТУС ВИТАМИНА D. 64
4.1 Потребление витамина D у детей с врожденным буллезным эпидермолизом: диетическая компонента..... 64
4.2 Обеспеченность витамином D детей с врожденным буллезным эпидермолизом……...66
4.3 Сравнительный анализ показателей минерального и костного обмена у детей с ДБЭ в подгруппах, разделенных по уровню витамина D 68
ГЛАВА 5. СОСТОЯНИЕ МИНЕРАЛЬНОГО И КОСТНОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ БУЛЛЕЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ. 70
5.1 Минеральный и костный обмен у детей с простой формой врожденного буллезного эпидермолиза..... 70
5.2 Минеральный и костный обмен у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза 71

5.3 Взаимосвязь биомаркеров костного ремоделирования у детей с ДБЭ с нутритивным статусом и обеспеченностью витамином D 81

5.4 Анализ состояния минерального и костного обмена у детей с врожденным буллезным эпидермолизом, в зависимости от физической активности..... 94

ГЛАВА 6. АНАЛИЗ МИНЕРАЛЬНОГО И КОСТНОГО ОБМЕНА ПОСЛЕ КОРРЕКЦИИ СТАТУСА ВИТАМИНА D 98

6.1 Коррекция обеспеченности витамином D и динамика клинико-лабораторных показателей у пациентов с ВБЭ на фоне коррекции 98

6.1.1 Обеспеченность витамином D у пациентов с ПБЭ на фоне коррекции 98

6.1.2 Обеспеченность витамином D и динамика клинико-лабораторных показателей у пациентов с ДБЭ на фоне коррекции 98

6.2 Показатели минерального и костного обмена у детей с ДБЭ в подгруппах, разделенных по уровню кальция после терапии Колекальциферолом 114

6.3 Анализ показателей минерального и костного обмена в разных возрастных подгруппах на фоне терапии..... 119

6.4 Разработка оптимальных персонализированных тактик: коррекции статуса витамина D у детей с ДБЭ..... 125

ГЛАВА 7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... 129

ВЫВОДЫ. 134

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... 136

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... 139

ПРИЛОЖЕНИЯ. 154

Список сокращений:

1,25(OH)2D – кальцитриол

25(OH)D – кальцидиол

ВБЭ – врожденный буллезный эпидермолиз

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ДБЭ – дистрофический буллезный эпидермолиз

дДБЭ – доминантный дистрофический буллезный эпидермолиз

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИАК – иммунофлюоресцентное антигенное картирование

ИМТ – индекс массы тела

ИФР – инсулиноподобный фактор роста

ЛПВП – Липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – Липопротеиды низкой плотности

ЛПУ – Лечебно-профилактические учреждения

ПБЭ – простой буллезный эпидермолиз

ПТГ – паратиреоидный гормон

рДБЭ – рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз

СТГ – Соматотропный гормон

ТТГ – Тиреотропный гормон

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭРФ – эпидермальный ростовой фактор

BAZ – Z-score индекс массы тела/возраст

BMD - Bone mineral density – минеральная плотность костной ткани

COL17A1 – коллаген 17 типа

COL7A – коллаген 7 типа

CTx – С-концевой телопептид коллагена 1 типа

CYP27B1 – 1α-гидроксилаза

DBP – витамин D-связывающий протеин

DSP – десмоплакин

DXA – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

FERMT1 – гомолог семейства фермитинов 1

FGF23 – фактор роста фибробластов 23

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

KIND1 – киндлин 1

Klotho – белок-переносчик FGF23

KRT14 – кератин 14 типа

KRT5 – кератин 5 типа

LAMB3 – ламинин

LH3 – лизилгидроксилаза 3

PLEC – плектин

P1NP - N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа

RXR – ретиноидный рецептор

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

TGF-β – трансформирующий фактор роста β

TGM5 – трансглутаминаза 5

VDR – рецептор витамина D

WAZ – Z-score масса тела/возраст

Z-оценка (Z-score) – отклонение значений индивидуального показателя от среднего значения для данной популяции, деленное на стандартное отклонение среднего значения

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) — это группа редких генетически детерминированных наследственных заболеваний, характеризующихся хрупкостью кожного покрова и слизистых оболочек с образованием пузырей и/или эрозий при незначительной травме [48]. Как известно, причиной развития ВБЭ является наличие генетических мутаций, нарушающие синтез структурных белков дермы и дермоэпидермального соединения [84]. Частота встречаемости заболевания составляет 19,6 на 1 млн. новорожденных и 11,1 случаев на 1 млн. населения [69].

Клиническая картина ВБЭ и ее прогрессирование с развитием осложнений зависят от его генотипических и фенотипических характеристик. В связи с этим выделяют четыре основные формы заболевания: простую, пограничную, дистрофическую формы ВБЭ и синдром Киндер [71]. При пограничной и дистрофической формах ВБЭ наблюдается более тяжелое течение. У пациентов с пограничной формой заболевания наблюдается высокая частота летальных исходов еще в раннем возрасте. Простая форма ВБЭ (ПБЭ) и синдром Киндер имеют более благоприятное клиническое течение [34].

При дистрофической форме ВБЭ (ДБЭ) может быть поражен любой орган, покрытый эпителием, с последующим мультисистемным поражением, рубцеванием, риском развития злокачественного новообразования [83]. На втором месте после симптомов со стороны кожи, наблюдаются патологические состояния со стороны органов пищеварения, повреждение слизистой оболочки при любой незначительной травме фрагментами твердой пищи, с язвенным поражением полости рта и глотки и сужением просвета пищевода. Из-за невозможности выполнения качественной гигиеничной обработки зубов, в связи с высоким риском повреждения слизистой оболочки рта, ситуацию усугубляет деминерализация и разрушение твердых тканей зуба с образованием дефекта в полости зума (кариес) с последующим их выпадением. Помимо этого, большое по площади поражение кожного покрова способствует потере жидкости, высокому

катаболическому распаду белка, его потери и увеличению теплоотдачи. Это сопровождается недостаточной всасываемостью полезных элементов из-за проблем со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [71]. Такой комплекс факторов приводит к истощению компенсаторных возможностей организма, дефициту микро- и макроэлементов, в том числе кальция и витамина D, развитию недостаточности питания [33].

Общее количество витамина D в организме формируется двумя путями: за счет потребления с пищей и с биологически активными добавками путем всасывания в ЖКТ, и эндогенным путем – пресинтезе в коже под действием лучей ультрафиолетового спектра [95]. При тяжелом течении ДБЭ с обширным поражением кожных покровов возможности эндогенного синтеза витамина D резко ограничены.

Многочисленные исследования показали, что обеспеченность организма человека достаточным количеством витамина D влияет не только на состояние здоровья скелета и мышечной ткани, но и существенным образом определяет профилактику заболеваний других органов и систем [37]. Таким образом, витамин D имеет костные и внекостные эффекты. К костным относится участие в регуляции фосфорно-кальциевого обмена. Витамин D необходим для всасывания кальция в кишечнике, что обеспечивает минерализацию костной ткани. В случае его недостаточности или дефицита происходит нарушение баланса между содержанием органического матрикса (остеоида) и минерального компонента (кристаллы гидроксиапатита) в костной ткани. Из-за дефекта минерализации преимущественно накапливается остеоид, что сказывается на прочности скелета, приводит к задержке роста и развитию патологических переломов (в случае недостаточности витамина D и кальция), или искривлению длинных трубчатых костей (из-за рахита вследствие выраженного дефицита витамина D). Помимо этого, хронический воспалительный процесс, сопровождающий множественные эрозии при ВБЭ, повышает активность остеокластов, в связи с чем резорбция костной ткани превалирует над ее формированием [24]. Таким образом, при ДБЭ

создаются условия для развития рахита в раннем детском возрасте и вторичного остеопороза в старшем возрасте, за счет дефицита витамина D и кальция.

Простая форма ВБЭ отличается более мягким течением с локализованными очагами поражения кожного покрова, который заживает без образования рубцов, а поражения слизистой оболочки ЖКТ и развития дисфагии не происходит. Поэтому для пациентов с простой формой ВБЭ (ПБЭ) нарушение архитектоники костей не характерно. Однако, костная ткань является разновидностью соединительной, поэтому генетические мутации могут первично нарушать метаболизм костной ткани, приводя к структурным перестройкам.

В настоящее время известно о патологических мутациях более, чем в 20 генах, кодирующих белки соединительной ткани, которые приводят к развитию ВБЭ. При этом мутации в генах, ответственные за синтез кератина, интегрина, ламинина, коллагена 7 и 17 типов, которые обеспечивают контактные и структурообразующие свойства клеток соединительной ткани, приводят и к существенному нарушению костного ремоделирования [100], что выражается в снижении минерализации и плотности костной ткани с развитием остеопороза. Поэтому при изучении нарушения фосфорно-кальциевого обмена, группу пациентов с ДБЭ целесообразно сравнить с группой пациентов с ПБЭ, а не со здоровыми, т.к. у последних отсутствует фактор генетической предрасположенности к нарушению костного обмена.

Несмотря на известную проблему развития вторичного остеопороза у пациентов с ДБЭ, исследований, посвященных данному вопросу, крайне мало как в России, так и за рубежом, что обусловлено в первую очередь редкостью патологии [58]. В то же время, вопрос коррекции метаболизма костной ткани является актуальным, особенно у пациентов детского возраста, в связи с появлением новых методов лечения и увеличением продолжительности жизни пациентов с ВБЭ.

В настоящее время необходим анализ особенностей фосфорно-кальциевого и костного обмена, механизмов развития остеопороза при ДБЭ, и выявление маркеров ранней диагностики нарушения костного обмена, а также изучение

эффективности назначения различных доз препаратов витамина D и кальция, у пациентов с ДБЭ с учетом особенностей заболевания и создания персонализированных алгоритмов дозирования препаратов.

Степень разработанности темы

ВБЭ наряду с «классическими» проявлениями со стороны кожного покрова и ЖКТ, обусловленными патогенезом заболевания, характеризуется сложной цепочкой последующих за ними осложнений, таких как потеря жидкости, повышенный катаболизм с дефицитом белка, истощение компенсаторных механизмов с развитием дефицита макро- и микроэлементов [33]. Отсроченные проявления дефицита кальция и витамина D при отсутствии их должной медикаментозной компенсации, такие как костные деформации, переломы и остеопороз значимо снижают качество жизни, приводя к ранней инвалидизации и высокой смертности [46, 115]. Существуют немногочисленные зарубежные и единичные российские исследования, но на малых выборках, в которых низкая обеспеченность витамином D, кальция и костные нарушения у пациентов с ВБЭ все чаще выявляются, и исследователи ставят вопрос о важности их коррекции [15, 93]. Изучение минерального и костного обмена у детей с ВБЭ поможет оптимизировать диагностику данных нарушений на ранних этапах, а оценка эффективности проводимой терапии позволит разработать алгоритмы медикаментозной терапии и предотвратить костные осложнения.

Цель исследования

Разработать подходы к персонализированной профилактике остеопении и остеопороза у детей с врожденным буллезным эпидермолизом на основании изучения уровня обеспеченности витамином D и маркеров ремоделирования костной ткани.

Задачи исследования

1. Изучить обеспеченность витамином D детей с дистрофической и простой формами врожденного буллезного эпидермолиза на основании оценки уровня 25(OH)D.

2. Охарактеризовать состояние биохимических маркеров ремоделирования костной ткани у детей с врожденным буллезным эпидермолизом в зависимости от формы заболевания и статуса витамина D.

3. Проанализировать состояние костной ткани в сопоставлении с уровнем 25(OH)D, показателями фосфорно-кальциевого обмена и нутритивным статусом детей с врожденным буллезным эпидермолизом.

4. Изучить влияние приема Колекальциферола на минеральный и костный обмен у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза.

5. Разработать персонализированные подходы к коррекции статуса витамина D и нарушений метаболизма костной ткани у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза и оценить их клиническую эффективность.

Научная новизна исследования

1. Впервые в мире на репрезентативной группе пациентов с простой и дистрофической формами врожденого буллезного эпидермолиза изучена обеспеченность витамином D, в том числе в зависимости от нутритивного статуса, сезона года и пола пациентов.

2. Впервые в мире на репрезентативной группе детей с врожденным буллезным эпидермолизом проанализировано состояние минерального и костного обмена.

3. Впервые в мире у детей с врожденным буллезным эпидермолизом доказана взаимосвязь состояния минерального и костного обмена с формой заболевания и тяжестью белково-энергетической недостаточности.

4. Впервые в мире у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза проанализирована эффективность терапии Колекальциферолом в разных возрастных группах и изучены показатели минерального и костного обмена на фоне терапии витамином D.

5. На основании логистической модели рассчитаны персонализированные оптимальные профилактические дозы витамина D, необходимые после окончания применения лечебных доз, в зависимости от

возраста пациента и достигнутого уровня обеспеченности. Охарактеризованы группы пациентов, у которых необходимо применять более высокие дозы препаратов витамина D.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты данной работы помогли установить, что для профилактики остеопении и остеопороза всем пациентам с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза необходимо проводить оценку минерального и костного обмена с определением уровня 25(OH)D, общего кальция, альбумина, с расчетом кальция, скорректированного на альбумин, магния, фосфора, креатинина, щелочной фосфатазы; а также остеокальцина, С-концевого телопептида коллагена 1 типа, P1NP. Было доказано, что наиболее ранним маркером активного костного обмена является P1NP.

Была уставновлена важность определения истинной гипокальциемии: в связи с тем, что истинная гипокальциемия у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза (по уровню кальция, скорректированного на альбумин) встречается всего в 10% случаев, назначение препаратов кальция важно рассматривать только при подтверждении истинной гипокальциемии, до нормализации показателя. В остальных случаях достаточно назначение препаратов витамина D. Также было показано, что гипокальциемия у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза ассоциируется с костными нарушениями (остеопороз/остеопения). Важным фактом стало то, что для предотвращения дефицита кальция и предупреждения костных нарушений препараты витамина D необходимо назначать не менее, чем на 6 месяцев.

Коррекцию статуса витамина D необходимо осуществлять в комплексе мероприятий, направленных на улучшение нутритивного статуса. Для достижения оптимальных значений уровня витамина D и кальция, и предотвращения костных нарушений, недостаточно применять лечебные смеси и продукты, обогащенные витамином D. Полученные в ходе исследования данные, позволили разработать персонифицированные алгоритмы назначения профилактических доз Колекальциферола, в комплексном лечении детей с

врожденным буллезным эпидемолизом, в зависимости от исходного статуса витамина D и возраста пациента. По результатам работы предложены дополнения для внедрения в существующие клинические рекомендации и стандарты лечения детей с врожденным буллезным эпидермолизом.

Внедрение результатов работы в практику

Основные положения диссертационной работы внедрены и используются в клинической практике в ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России (г. Москва), ГБУ РО «ОДКБ» (г. Ростов-на-Дону), ГАУЗ «РККВД» МЗ (Респ. Татарстан), ГБУЗ ККВД МЗ Краснодарского края, а также внедрены в учебный процесс на кафедре педиатрии и детских инфекционных болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), а также на кафедре дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» Управления делами Президента РФ.

Личное участие автора в получении научных результатов

Автором проведен обзор литературы по данной научной проблеме, определены цель и задачи научной работы, положения, выносимые на защиту, разработан дизайн и сформированы подгруппы для каждого этапа исследования. Лично автором проведена непосредственная клиническая работа с пациентами, организация лабораторных и инструментальных исследований. Автором также подготовлена база данных пациентов, ее обработка, анализ и интерпретация полученных результатов с написанием публикаций и подготовкой докладов по теме диссертационной работы.

Методология и методы исследования

Проведено открытое проспективное исследование с оценкой клинических проявлений у больных детей с простой и дистрофической формами ВБЭ, анализом антропометрических показателей, нутритивного статуса, состояния минерального и костного обмена до, а также на фоне терапии Колекальциферолом. Статистические методы использовались в соответствии с принципами доказательной медицины.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Дети с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза имеют высокую частоту дефицита/недостаточности витамина D, гипокальциемии и риск развития вторичного гиперпаратиреоза и остеопороза. У детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза уровень витамина D и показатели костного обмена имеют значимую взаимосвязь с показателями нутритивного статуса, в связи с чем коррекцию обеспеченности витамином D необходимо проводить в комплексе мероприятий по коррекции нутритивного статуса.

2. Всем пациентам с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза необходимо проводить оценку минерального и костного обмена, в частности: анализ крови на витамин D - 25(OH)D (не реже 1 раза в 6 мес.); кальций общий, альбумин, с расчетом кальция, скорректированного на альбумин, магний, фосфор, креатинин, щелочную фосфатазу (не реже 1 раза в 6 мес.); остеокальцин, С-концевой телопептид коллагена 1 типа, P1NP (не реже 1 раза в год или по показаниям).

3. У детей с дистрофическим врожденным буллезным эпидермолизом компрессионные переломы поясничного отдела позвоночника выявлены в 2,8% случаев. N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа (P1NP), С-концевой телопептид коллагена 1-типа (CTx), остеокальцин (ОС), щелочная фосфатаза (ЩФ) являются надежными показателями диагностики и динамического наблюдения при костных нарушениях у пациентов дистрофической формой заболевания, наряду с рентгеновской денситометрией позвоночника. Наиболее ранним маркером активного костного обмена является P1NP.

4. У детей с дистрофическим врожденным буллезным эпидермолизом не удается сохранять нормальный уровень обеспеченности витамином D при приеме стандартных профилактических доз Колекальциферола. При уровне витамина D менее 30 нг/мл необходимо назначить Колекальциферол в лечебных дозах, рекомендуемых в Национальной программе «Недостаточность витамина D у детей и подростков РФ: современные подходы к коррекции», 2021 г., для

сохранения оптимального уровня обеспеченности витамином D при подборе поддерживающих доз рекомендуется использовать разработанные персонализированные алгоритмы.

5. При выявлении истинной гипокальциемии по кальцию, скорректированному на альбумин, детям с врожденным буллезным эпидермолизом необходимо дополнительно назначить препараты кальция до нормализации показателя (не менее чем на 14 дней) под контролем кальция, скорректированного на альбумин в динамике. В остальных случаях достаточно назначение препаратов витамина D.

Степень достоверности результатов

Несмотря на редкость патологии, в исследование было включено достаточное количество пациентов, в результате чего были сформированы статистически сопоставимые группы. В исследовании использовались современные методы статистического анализа. Полученные результаты и вытекающие из них выводы и практические рекомендации имеют высокую статистическую значимость.

Апробация результатов

Материалы диссертации были представлены на конференции «Студеникинские чтения-2020» (Россия, Москва, 2020); VII Московском городском съезде педиатров с межрегиональным и международным участием «Трудный диагноз в педиатрии» (Россия, Москва, 2021); XXXVIII научно-практической конференции «Рахмановские чтения» (Россия, Москва, 2021); ESE Young Endocrinologist and Scientist (EYES) (онлайн формат, 2021); DEBRA International Congress (Россия, Москва, 2021); конференции «Здоровье и окружающая среда» (Республика Беларусь, Минск, 2021, 2022), конференции «Студеникинские чтения-2021» (Россия, Москва, 2021); Школе здоровья детей (Россия, Хабаровск, 2021); Национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети – будущее страны» (Россия, Санкт-Петербург, 2022); 24th European Congress of Endocrinology (Италия, Милан, 2022); конференции по

патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена «ЭндоКальций» (Россия, Москва, 2022).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, включая 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационных исследований. Из них 2 публикации в журналах, цитируемых в международной базе данных Scopus.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 165 страницах печатного текста и состоит из актуальности изучаемой проблемы, обзора литературы, описания методов и объема проведенных исследований, 4 глав собственных исследований, заключения, основных выводов по работе, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 137 источников, среди которых 46 отечественных и 91 иностранных, 8 приложений. Работа иллюстрирована 25 таблицами и 77 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология ВБЭ

ВБЭ включает группу редких, клинически и генетически гетерогенных генодерматозов, с распространенностью примерно 500 000 случаев во всем мире [70]. Наиболее полные эпидемиологические данные, доступные на сегодняшний день по ВБЭ, получены в результате 16-летнего поперечного исследования континентальной части США (Национальный реестр ВБЭ (NEBR)), включавшем более чем 3300 пациентов в период с 1986 по 2002 год [69]. Общая распространенность и заболеваемость всеми основными типами ВБЭ в NEBR составила 11,1 на 1 млн. населения и 19,6 на 1 млн. новорожденных. Соответственно, распространенность и заболеваемость простым БЭ составила 6,00 на 1 млн. населения и 7,87 на 1 млн. новорожденных соответственно; пограничным БЭ: 0,49 на 1 млн. населения и 2,68 на 1 млн. новорожденных; аутосомно-доминантным дистрофическим БЭ (дДБЭ): 1,49 на 1 млн. населения и 2,12 на 1 млн. новорожденных; аутосомно-рецессивным дистрофическим БЭ (рДБЭ): 1,35 на 1 млн. населения и 3,05 на 1 млн. новорожденных. Наконец, во всем мире зарегистрировано более 250 пациентов с синдромом Киндлер. Также сообщается о распространенности двух наиболее тяжелых подтипах БЭ: распространенность тяжелого пограничного БЭ составила 0,08 на 1 млн. населения, заболеваемость 0,50 на 1 млн. новорожденных, а тяжелого рДБЭ - 0,36 на 1 млн. населения и 0,57 на 1 млн. новорожденных, соответственно [69].

В то же время сообщается о значительных различиях в частоте отдельных подтипов ВБЭ по сравнению с данными NEBR в некоторых странах. Так, общая распространенность пограничного БЭ в Швеции - в 20 раз выше, чем в NEBR [69], тяжелого ДБЭ в Нидерландах - в 8 раз выше [137], в Швеции - в 14 раз выше [127], в Италии - в 7,6 раза выше [57], в Германии - в 3 раза выше [82], и в Чили - в 2 раза выше [74]. Это может быть связано с разницей в достижениях в области генетической диагностики, а также с возможно меньшей общей численностью населения отдельных стран и с другими географическими, социальными

особенностями. В частности, более высокая распространенность и заболеваемость этими подтипами ВБЭ была отмечена на Ближнем Востоке, что может отражать высокую частоту кровного родства среди некоторых близких субпопуляций в этом регионе. Данные из Африки, Азии (за пределами Японии) или Южной Америки не обобщались.

В России в настоящее время нет точных данных по распространенности ВБЭ. Согласно некоторым данным, она сопоставима с распространенностью заболевания в Европейских странах и Северной Америке. В отдельных исследованиях встречаемость различных форм ВБЭ в России составляет 3,7 случаев на миллион населения [22].

1.2 Этиология и патогенез ВБЭ

ВБЭ вызывается мутациями, включающими по крайней мере 20 генов, кодирующих компоненты прикрепления эпидермиса к дерме. Патогенетический процесс касается таких белков кожи, как кератины 5 и 14 типов (кератиноциты), десмоплакин, плакофилин-1, плектин, интегрин-α6β4 (светлая пластинка базальной мембраны), ламинин 332 (светлая пластинка), коллагены 7 (темная плстинка базальной мембраны) и 12 типов (светлая пластинка), киндлин (разные уровни) [11, 54, 71, 83]. Мутации, приводящие к снижению или потере функции этих белков, ставят под угрозу не только стабильность и эластичность ткани, но в некоторых случаях также ключевые клеточные процессы, которые влияют на способность ткани восстанавливать себя и поддерживать свою барьерную функцию [83].

В зависимости от уровня поражения слоев кожи, ВБЭ делится на четыре основных типа: простой БЭ (ПБЭ) с образованием пузырей в базальном слое кератиноцитов эпидермиса или супрабазально, наиболее часто связан с мутациями в *KRT5, KRT14 и PLEC1*; пограничный БЭ с образованием пузырей на уровне светлой пластинки базальной мембран и мутациями в *LAMB3* и *COL17A1*. При ДБЭ образуются пузыри на уровне плотной пластинки базальной мембраны и имеется мутация в гене *COL7A1*. При синдроме Киндлер пузыри образуются во

всех слоях эпидермиса из-за мутаций в *KIND1* (также известном как *FERMT1*) (Bardhan et al., 2020) [48].

Простой буллезный эпидермолиз (ПБЭ) является наиболее распространенным типом, на долю которого приходится около 70% всех ВБЭ, и обычно наследуется по аутосомно-доминантному типу, при этом сообщается о некоторых редких аутосомно-рецессивных формах.

Пограничный БЭ наследуется по аутосомно-рецессивному типу, дистрофический БЭ (рДБЭ) по аутосомно-доминантному (дДБЭ) или аутосомно-рецессивному типу (рДБЭ) в зависимости от подтипа. Наконец, синдром Киндлер наследуется аутосомно-рецессивным способом.

Также, факторы эпигенетического, биохимического и микросредового уровня также вносят вклад в фенотипическую характеристику и тяжесть течения ВБЭ [98, 111, 119, 124]. В частности, повторное нарушение кожного барьера, вызванное травмой, приводит не только к активации воспалительных реакций, но и к их хронизации [60]. В то время, как при более легких формах ВБЭ такие воспалительные реакции происходят локально на участке пораженной кожи, у пациентов с тяжелыми формами и генерализованным поражением кожного покрова маркеры воспаления могут быть обнаружены в крови, что указывает на системный процесс [47]. Следует отметить, что такие воспалительные маркеры, как IL-1β, IL-2, IL-5, IL-6, IL-12, TGF-β, IFN-γ, TNF-α, TNF-β могут также способствовать нарушению заживления ран, ремоделированию тканей с чрезмерным фиброзом и рубцеванием, появлению зуда и боли, развитию рака кожи [56, 66, 109, 110, 125, 130].

1.3 Клиническая и генетическая характеристика основных типов ВБЭ

Клинические проявления ВБЭ зависят от конкретной генетической мутации и ее влияния на разные слои кожи. Тенденция к развитию хронического воспаления, незаживающих ран и рубцов является типичным проявлением ВБЭ. Кожа человека является самым большим органом тела и состоит из многослойного клеточного эпидермального слоя, покрывающего по большей

части бесклеточную дерму, которая в основном состоит из компонентов внеклеточного матрикса. Граница раздела между самым нижним (базальным) эпидермисом и верхним (сосочковым) слоем дермы включает макромолекулы внеклеточного матрикса, которые прикрепляют эпидермис к дерме в зоне базальной мембраны [105].

ВБЭ характеризуется хрупкостью эпителиальных тканей от легкой до тяжелой степени, с образованием пузырей или эрозий после минимальной травмы. При тяжелом течении любой орган, выстланный эпителием, может быть поражен с последующим образованием рубцов, риском агрессивного злокачественного поражения. Все это сопровождается снижением качества и сокращением продолжительности жизни [34].

Тяжесть заболевания зависит от вида БЭ и подтипа наследования и отражает степень кожных и внекожных осложнений, а также риск ранней смертности. Некоторые формы ВБЭ, в частности тяжелый рДБЭ, связан со значительно более высокой частотой агрессивных плоскоклеточных карцином кожи (и слизистых оболочек), возникающих с позднего подросткового возраста. Плоскоклеточная карцинома является основной причиной смерти в этой группе пациентов, при этом совокупный риск смерти от метастатического поражения составляет 38,7% к 35 годам и возрастает до 78,8% к 55 годам, при этом медиана выживаемости составляет 4-5 лет после постановки диагноза [19]. В то время, локализованный простой БЭ не влияет на продолжительность жизни [34].

Легкие формы ВБЭ характеризуются локализованными поражением и обычно не влияют на продолжительность жизни. Наоборот, генерализованные формы ВБЭ, такие как ДБЭ, могут осложняться анемией, инфекцией, стриктурами пищевода, низкорослостью, контрактурами суставов, хронической болью и ограничением движения [11, 71].

В 2009 г. для оценки тяжести поражения кожи и других нарушений при ВБЭ британскими учеными был введен опросник – Бирмингемский индекс тяжести буллезного эпидермолиза (Birmingham Epidermolysis Bullosa Severity score [BEBS]), который используется клиницистами в своей практической деятельности

[101]. Он представляет собой анкету с бальной оценкой следующих параметров: площадь поражения кожи, ногтей, полости рта, глаз, гортани, пищевода, наличие рубцевания ладоней, рака кожи, хронических ран, алопеции и недостаточности питания (всего 11 параметров, суммарно 100 баллов, из них 50 баллов дается на оценку площади поражения, остальные 10 параметров оцениваются 5 баллами каждый (приложение 1).

1.3.1 Простой буллезный эпидермолиз

ПБЭ — это мультисистемное заболевание, характеризующееся хрупкостью тканей, воспалением, потенциальной неспособностью к регенерации, зудом и возможной невропатической болью, в значительной степени обусловленными мутациями, которые влияют на построение и функции кератина. Эти мутации влияют на белки, которые обеспечивают структурную поддержку и сцепление с многослойным эпителием. Однако могут быть поражены другие разновидности эпителия, например, слизистые гортани и пищевода [34].

75% пациентов с ПБЭ имеют мутации в генах, кодирующих кератин 5 (KRT5) и кератин 14 (KRT14), которые образуют основной цитоскелет в базальных кератиноцитах [90]. Гены, кодирующие гемидесмосомные белки, которые прикрепляют кератиновые филаменты к плазматической мембране, такие как плектин (кодируемый PLEC), дистонин (кодируемый DST), и экзофилин 5 (кодируемый EXPH5), который может участвовать в функции экзосом, также вовлечены в развитие ПБЭ. Аномалии плектина – белка цитоскелета, экспрессируемого в коже и скелетных мышцах, вызывают 8% случаев ПБЭ [52, 55]. Двуаллельные мутации в PLEC вызывают ПБЭ, связанный с мышечной дистрофией и атрезией привратника. CD151, который экспрессируется на поверхности базальных кератиноцитов внутри гемидесмосом, способствует клеточной адгезии и внутриклеточному везикулярному транспорту интегринов; его аномалии вызывают внутриэпидермальную хрупкость [52, 86, 104].

1.3.2 Пограничный буллезный эпидермолиз

Пограничный БЭ является результатом двуаллельных мутаций в генах, кодирующих структурные белки, участвующие в закреплении базальных кератиноцитов на базальной мембране, таких как коллаген 7 типа (COL17A1), ламинин 332 (LAMA3, LAMB3 и LAMC2), интегрин α6β4 (ITGA6 и ITGB4)) и субъединица интегрина α3 (IGTA3). Коллаген 7 типа и интегрин α6β4 являются трансмембранными компонентами гемидесмосом с адгезивной и сигнальной функциями. Ламинин 332 внеклеточно секретируется базальными кератиноцитами и формирует закрепляющие филаменты в lamina lucida, представляющие собой неотъемлемый компонент базальной мембраны эпидермиса (рис. 1).

Интегрин α3β1 является основным трансмембранным рецептором в очаговых адгезиях базальных кератиноцитов, обеспечивая адгезию между клетками и матриксом, и передачу сигналов [48]. Степень поражения кожи и слизистых оболочек отражает степень дефицита соответствующего белка. Небольшое количество белка, даже при частично сохранной функции, могут снизить тяжесть клинических проявлений [48]. Дефекты зубной эмали встречаются при пограничном БЭ. Зубная эмаль образуется из одонтогенного эпителия, который в процессе одонтогенеза дает начало амелобластам, или эмалеобразующим клеткам. Амелобласты первоначально откладывают белки эмалевого матрикса и управляют его минерализацией. В процессе амелогенеза, микроокружение зародыша зуба имеет решающее значение для построения дентина и целостности эмали, и его молекулярная регуляция осуществляется тысячью генов и их транскрибируемых белков. При пограничном БЭ, мутации в PLEC, LAMA3, LAMB3 и LAMC3, а также в ITGB4 и ITGA6 связаны с дефектами зрелой эмали у пациентов, которые фенотипически сильно варьируются от небольших углублений на поверхности эмали до ее гипоплазии. При ослабленной эмали пациент подвержен скоплению зубного налета и быстропрогрессирующему кариесу [48, 84].

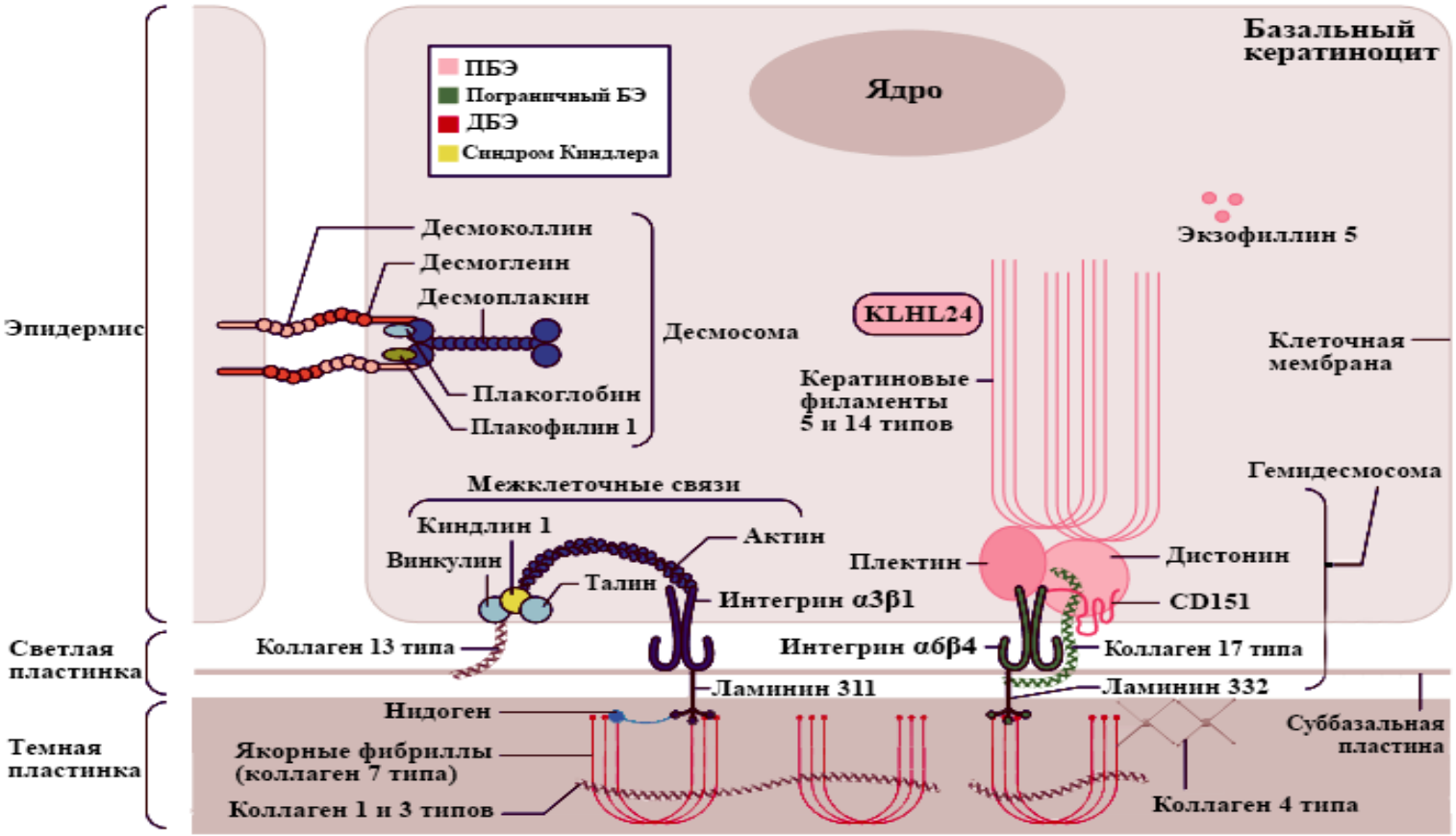


Рисунок 1. Структура эпидермиса и дермы с учетом зон повреждения при ВБЭ (адаптировано из Bardhan A, Bruckner-Tuderman L, Chapple I, et. al. Epidermolysis bullosa. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):78 [48])

Примечания: ПБЭ – простой буллезный эпидермолиз; БЭ – буллезный эпидермолиз; ДБЭ – дистрофический буллезный эпидермолиз; KLHL24 – белок-переходник субстрата для убиквитин-Е3-лигазы; CD151 – трансмембранный белок, тесно связан с интегрином αбβ4 на поверхности клеточной мембраны.

1.3.3 Дистрофический буллезный эпидермолиз

ДБЭ в первую очередь вызван генетической потерей функции коллагена 7 типа, кодируемого геном COL7A1, но ряд вторичных, молекулярных и клеточных событий изменяют фенотип заболевания [84].

Коллаген 7 типа является основным компонентом фибрилл – полосчатых структур, располагающихся в кожно–эпидермальной базальной мембране, перпендикулярно lamina densa, и связанных с интерстициальными коллагеновыми фибриллами в сосочковом слое дермы. При тяжелом рДБЭ фибриллы отсутствуют или их количество значительно снижено. Коллаген 7 типа помогает дермально–эпидермальному соединению, соединяя ламинин 332 с фибриллами в сосочковой дерме. Для ДБЭ характерно рецидивирующее воспаление вновь образующихся ран, их рубцевание и фиброз, что способствует образованию контрактур и псевдосиндактилий, что усугубляет тяжесть состояния и снижает качество жизни [84].

Недавно были выявлены гомозиготные миссенс-мутации в PLOD3, кодирующем лизилгидроксилазу 3 (LH3), которые вызывают аномалии соединительной ткани, включая обширные контрактуры суставов, аномалии скелета, снижение роста и образование пузырей на коже sublamina densa, аналогичные таковым при рДБЭ [126]. Патогенетически недостаточная активность гликозилирования связана с изменением посттрансляционных модификаций коллагена 7 типа и других коллагенов, вызывающих нарушения в организации внеклеточного матрикса, такие как недостаточная внеклеточная сборка закрепляющих фибрилл, что ставит под угрозу их стабильность и подвергает их деградации [126].

Как правило, дДБЭ имеет более мягкий фенотип, чем рецессивная форма. Нарушение функции коллагена 7 типа приводит к образованию пузырей и происходит постоянное рубцевание (чаще с формированием атрофической рубцовой ткани). На таких участках кожи в последующем образуются пигментные невусы и милиумы. Поражение ногтей обычно прогрессирует с возрастом [34].

Особенностью тяжелой формы рДБЭ является наличие клинических проявлений – поражение кожи с образованием множественных вялых пузырей и эрозий, деформация кистей и стоп с нарушением движений с рождения [30]. Патологический процесс слизистых рта и глотки приводит к нарушению речи, нарушению проглатывания пищи и всего процесса пищеварения [71]. У взрослых пациентов неоднократное нарушение целостности кожного покрова может привести к развитию рака кожи [19].

1.3.4 Синдром Киндлер

Синдром Киндлер — это редкий тип БЭ, ключевыми особенностями которого являются хрупкость кожи, образование пузырей и фоточувствительность в раннем детстве. С возрастом хрупкость кожи и светочувствительность ослабевают, и развиваются проявления пойкилодермии с эритемой, гиперпигментацией и гипопигментацией, сопровождающиеся атрофией кожи, рубцеванием слизистой оболочки и гиперкератозом в области ладоней и подошв [120]. У таких пациентов также возможно укорочение уздечки языка (анкилоглоссия), стеноз пищевода, прямой кишки, сужение мочеточника и влагалища, патология зубочелюстной системы [120]. У взрослых пациентов может развиться плоскоклеточный рак кожи.

Морфологически синдром Киндлер отличается от других типов ВБЭ тем, что образование пузырей может происходить на разных уровнях кожно–эпидермального соединения: на протяжении lamina lucida или ниже lamina densa базальной мембраны эпидермиса. Белок, ответственный за развитие синдрома Киндлер — это киндлин 1 (кодируется FERMT1) [117].

Белки семейства киндлинов (киндлины 1-3) действуют как активаторы интегрина, посредством связывания с интегрином-β, и играют роль в клеточной адгезии, миграции и способствуют пролиферации и дифференцировке, а также сборке внеклеточного матрикса [117].

Механически индуцированное повреждение кожи вызывает клеточный стресс в кератиноцитах, способствуя избыточной экспрессии цитокинов и

факторов роста (таких как IL-20 и 24, TGFβ2), которые активируют фибробласты кожи паракринным способом [106]. Результатом является синтез увеличенного количества внеклеточного матрикса, клинически проявляющегося в виде рубцов и фиброза. Регулирующая роль киндлина 1 в биологии эпидермальных стволовых клеток косвенно подтверждается развитием эктопических волосяных фолликулов, увеличением гиперпролиферативных компартментов стволовых клеток и повышенной восприимчивостью к эпителиальным опухолям кожи на моделях «нокаутированных» мышей. Эти отклонения основаны на том факте, что киндлин 1 физиологически регулирует и уравновешивает активацию TGFβ, опосредованную интегрином avβ6, ингибирующую рост и сигнализацию, стимулирующую рост, под действием WNT-β–катенина [106, 116].

Интересно, что ультрафиолетовый свет (УФ) является усугубляющим фактором при синдроме Киндлер. При попадании УФ (или также при возникновении окислительного стресса) уровни провоспалительных цитокинов (таких как IL-1β, IL-6 и TNF) повышаются в кератиноцитах in vitro и в коже in vivo. Недостаток киндлина 1 в кератиноцитах коррелирует с апоптозом, вызванным УФ, и предварительные данные свидетельствуют о том, что антиоксиданты могут проявлять терапевтический потенциал в купировании клинических проявлений [106].

1.4 Диагностика и возможности лечения ВБЭ

Диагноз ВБЭ основывается на нескольких группах признаков:

- клинико-анамнестические данные: появление пузырей разных размеров, эрозивный процесс, склонный к рецидивированию; при наблюдении ребенка с рождения родители отмечают склонность к повреждению кожного покрова без значимого физического воздействия;
- лабораторная диагностика:

- иммунофлуоресцентная микроскопия (прямая и непрямая): выявление молекулярного дефекта в структуре кожи, глубину дефекта;

- трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ), с помощью которой врач оценивает глубину поражения кожи;

- генетическая диагностика – даст возможность определить тип наследования и наличие специфических мутаций. На сегодняшний день является наиболее точным методом для диагностики клинической формы ВБЭ [34]. В семьях с аутосомно-доминатным типом наследования основой является установление известной мутации.

Кроме ситуаций с поиском известных мутаций, генетическое исследование необходимо также в случаях, когда нет возможности выполнить биопсию кожи (у новорожденных, а также при отсутствии специального оборудования и технических возможностей).

1.5 Эпидемиология дефицита витамина D у детей

Распространенность дефицита витамина D в целом в детской популяции в последние годы активно изучается. Согласно общепринятым критериям [17, 45] оценка уровня витамина D основывается на анализе уровня 25(OH)D (рис. 2).

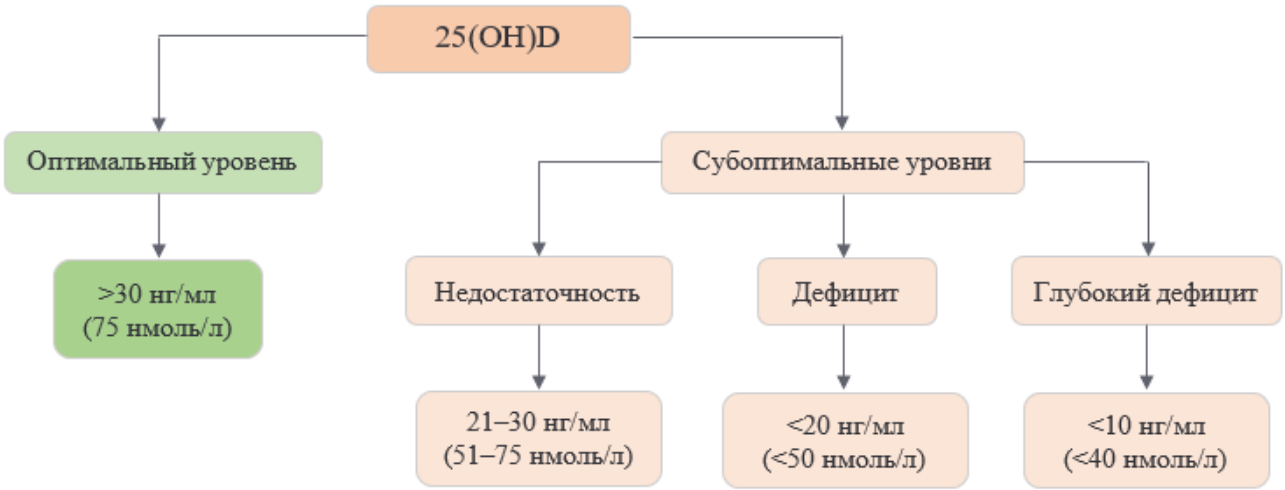


Рисунок 2. Уровни витамина D

Согласно исследованиям в США, дефицит и недостаточность витамина D встречаются 61 % случаев [99]. В Южной Америке у детей младшего школьного возраста дефицит витамина D был выявлен в 14%, а у детей старшего школьного возраста в 10% случаев [123].

В опубликованном в 2015 г. российском многоцентровом проспективном фармако-эпидемиологическом исследовании «РОДНИЧОК», проводившемся с ноября 2013 г. по октябрь 2014 г., оценивалась обеспеченность витамином D младшей возрастной группы [17]. Дефицит витамина D встречается в 35,2% случаев в возрасте до 6 месяцев, в 20,4% – до 1 года, в 45,1% случаев в возрасте от 1 года до 2 лет и в 62,1% случаев в возрасте от 2 до 3 лет. Встречаемость дефицита витамина D была следующей: в 73% случаев в г. Владивосток, в 67% - в г. Казань, в г. Новосибирск – в 65% и в г. Ставрополь почти в 50% случаев. Несколько лучше ситуация была в Москве – дефицит встречался в 27%. А у детей до 3 лет недостаточность витамина D отмечалась в 56% случаев, даже не смотря на летний период [17].

При обследовании подростков в Приамурье в 2017 г. было выявлено, что недостаточность витамина D встречалась в 16% случаев, а его дефицит в 9%; в г. Благовещенске у 18 из 90 детей (20%) в возрасте 3–6 лет отмечался оптимальный уровень 25(OH)D, а его дефицит и недостаточность суммарно отмечена в 80% случаев (34,4% и 45,6%, соответственно) [44].

В исследовании Малявской С.И. с соавт. в 2017 г. в г. Архангельске была отмечена высокая встречаемость низких уровней витамина D у детей [28]. В г. Казани у детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет и у детей школьного возраста средний уровень 25(OH)D в зимний период составил 18,2 ± 1,0 нг/мл, при этом, субоптимальные уровни витамина D у дошкольников отмечены в 85,2% случаев, а у школьников – в 88,8% случаев [27].

Учитывая то, что основным источников витамина D у детей до года является грудное молоко, либо искусственные смеси, было проанализировано их влияние на статус витамина D [3]. Известно, что современные адаптированные молочные смеси содержат витамин D в дозе 400–500 МЕ на 1 литр продукта. В

исследовании продемонстрировано, что на протяжении первого года жизни у детей, получающих грудное вскармливание (ГВ), уровень витамина D был ниже, чем у детей того же возраста, но на искусственном вскармливании: в первом случаев уровень 25(OH)D не достигал 30 нг/мл к концу первого года жизни ($p<0,005$). Таким образом, был сделан вывод о высоком риске развития дефицита витамина D у младенцев на ГВ – в 2 раза чаще по сравнению с детьми, получающими смеси [3].

Обеспеченность витамином D в зависимости от уровня инсоляции в г. Ставрополь была проанализирована в работе Долбня С.В. [13]. У 130 детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет медиана 25(OH)D составила 22,9 [15,8; 31,14] нг/мл, при этом, наиболее низкая медиана 25(OH)D была у детей в возрасте от 2 до 3 лет (18,1 [13,1; 23,0] нг/мл), у детей 2-го года жизни – 22,7 [16,2; 27,9] нг/мл; у детей 1-го года жизни – 25,9 [17,1; 36,2] нг/мл. В группе детей от 1 года до 3 лет у 27 пациентов (10,8%) был диагностирован тяжелый дефицит витамина D, дефицит витамина D выявлен у 70 и 130 детей (28,0%), а недостаточность у 86 из 130 детей (34,4%). Менее чем у трети пациентов витамин D был более 30 нг/мл (26,8%). Также у этих пациентов был проанализирован фосфорно-кальциевый обмен: медиана общего кальция и ЩФ у обследованных пациентов находились в референсных значениях, а уровень фосфора был умеренно высоким – 2,0 [1,8; 2,3] ммоль/л.

По данным исследования Одинаевой Н.Д., Захаровой И.Н. с соавт. [35], у пациентов с болезнями кожи и подкожной жировой клетчатки (n=186) дефицит и недостаточность витамина D встречалась в 72,6% случаев (n=135). А при изучении обеспеченности витамином D в зависимости от сезона года было показано, что при заболеваниях, в основе которых лежит непрерывный прогрессирующий аутоиммунный воспалительный процесс, наблюдались низкие уровни витамина D в течение 1 года жизни, несмотря на увеличение продолжительности светового дня.

1.6 Дефицит/недостаточность витамина D и костные нарушения при ВБЭ

Дефицит витамина D и недостаток физической активности являются двумя основными факторами развития остеопороза у пациентов с ВБЭ.

Быстрый рост костей и их минерализация являются нормой в детском и подростковом возрасте. Пиковая масса кости достигается в возрасте 25–30 лет; до этого момента прирост костной ткани превышает разрушение, и у индивидуума сохраняется положительный баланс кальция. Неспособность набрать достаточную костную массу в детском и подростковом возрасте при ВБЭ является как непосредственной, так и будущей проблемой с точки зрения риска переломов [46, 115].

Пиковая масса кости в значительной степени определяется генетическими факторами, но этот генетический потенциал достигается только в том случае, если питание, активность, гормональный статус и общее состояние здоровья являются оптимальными. Низкая костная масса наблюдается при многих хронических детских заболеваниях, при которых недостаточное питание, неподвижность, хроническое воспаление или воздействие токсичных для костей лекарств могут ухудшить состояние скелета. Влияние этих факторов риска на здоровье костей у пациентов с ВБЭ недостаточно хорошо исследовано.

При генерализованных формах ВБЭ, в виду присущей им клинической картины (большой объем поражения кожных покровов, болевой синдром, препятствующий передвижению, недостаточность питания) усвоение и метаболизм витамина D значимо нарушены. Дефицит витамина D способствует развитию гипокальциемии, с постепенным прогрессированием костных нарушений.

Особенности патогенеза ВБЭ, характеризующееся постоянным образованием пузырей и ран, приводят к хроническому воспалительному состоянию, которое само по себе может нарушать нормальный метаболизм костей [48, 115].

Имеются лишь немногочисленные литературные данные о низкой обеспеченности витамином D и о структурных костных нарушениях у пациентов с ВБЭ. Еще в 1999 г. Кавагучи с соавт. описали 25-летнего мужчину с рДБЭ, у которого развились спонтанные переломы позвонков, связанные с низким уровнем 1,25(OH)2D. Его успешно лечили кальцием и препаратами витамина D [97].

В исследовании 2004 г. среди 26 взрослых пациентов с ВБЭ, дефицит 25(OH)D встречался в 57% [94].

Снижение костной массы и переломы были идентифицированы как дополнительные осложнения ДБЭ. Так, анализ рентгенограмм 19 пациентов с ДБЭ в 1992 г. впервые позволил обратить внимание на деминерализацию костей у этих пациентов во всех случаях [134]. Более поздние исследования использовали двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (DXA) для оценки костной массы.

В продольном ретроспективном британском исследовании остеопороза у пациентов с рДБЭ в 2018 г. [92] были включены данные 34 пациентов: 17 женщин и 17 мужчин. Средний возраст составлял 31 год (диапазон 17-47 лет). Статистический анализ показателей мобильности с использованием критерия Фишера показал статистическую тенденцию к остеопорозу у лиц, прикованных к инвалидной коляске, по сравнению с теми, кто оставался мобильным (p=0,069) в возрастной группе 21–25 лет. К 19 годам, 29 пациентов (85%) достигли половой зрелости, не нуждаясь в лечении эстрогенами или тестостероном. Пять пациентов (все с рДБЭ) не достигли половой зрелости и имели тяжелый остеопороз поясничного отдела позвоночника по DXA, были неподвижны и к 20 годам их рост не соответствовал возрасту. 22 пациента прошли два или более DXA поясничного отдела позвоночника в возрасте от 16 до 35 лет. Среднее значение Z-критерия DXA для группы рДБЭ составляла -3,14SD в возрасте 16–20 лет (n=12); -2,94SD в возрасте 21–25 лет (n=15); и -2,14SD в возрасте 26–30 лет (n=11). Хотя средний показатель BMD улучшался с возрастом, статистической значимости выявлено не было. У 16 пациентов (47%) отмечался дефицит 25(OH)D.

Потребление кальция у 32 пациентов (94%) соответствовало рекомендуемому, и уровень кальция у них находился в нормальном диапазоне. У 2 пациентов регистрировалась гипокальциемия, и их МПК оказалась ниже ожидаемых по возрасту значений.

У детей с ВБЭ исследования по минеральному и костному обмену единичные. В работе, опубликованной в 2002 г. дефицит витамина D встречался в 57% случаев (4/7) и у них была выявлена остеопения (Z-критерий DXA в диапазоне от -1,5 SD до -2,0 SD) [115].

В 2020 году в исследовании среди 200 пациентов с ДБЭ (возраст до 25 лет включительно), недостаточность витамина D была выявлена в 67% случаев [114].

В России в работе Р.В. Епишева при исследовании нутритивного статуса детей с ВБЭ дефицит витамина D был выявлен в 69,8% случаев среди детей с дистрофической формой заболевания (30/43), и в 47% случаев - с простой формой (8/17) [15].

Дети с рДБЭ подвержены риску развития остеопороза, который определяется ВОЗ как снижение МПК (BMD) при DXA по Z-критерию менее -2,5 стандартных отклонений (SD), и остеопении (на -1– -2,5 SD) [1]. При этих уровнях повышается вероятность перелома. Факторы риска остеопороза включают снижение подвижности, задержку полового созревания, воспаление, низкий ИМТ и недостаточное потребление кальция и витамина D [62]. Поперечное обсервационное исследование 7 чилийских детей с генерализованным ВБЭ выявило низкую МПК при DXA у 3 пациентов, при этом у всех был низкий уровень 25(OH)D и резко ограниченная физическая активность [115]. Пациенты были разделены по уровню физической активности и рациону питания. Самые низкие показатели МПК были обнаружены у детей с низким статусом питания и недостаточной физической активностью. Ограничением исследования являлась малая выборка, что не давало говорить о данных нарушениях в популяции пациентов с ВБЭ в целом.

У пациентов с ВБЭ подвижность может быть снижена из-за наличия пузырей на ногах, контрактур коленных суставов, измененной походки,

мышечной слабости, боли и анемии. В исследовании 39 детей с ВБЭ (32 ребенка с рДБЭ, 3 с пограничным ВБЭ и 4 с ПБЭ, от 3 до 17 лет) и 76 здоровых детей из контрольной группы, в 2006 г. Фьютрелл с соавт. [68] обнаружили, что подвижность является важным показателем прочности костей у детей. Результаты показали, что пациенты с рДБЭ и с пограничным ВБЭ имели более низкую МПК по сравнению с пациентами с ПБЭ и контрольной группой после поправки на небольшой рост. Ими было выдвинуто предположение, что на МПК влияет не форма заболевания, а выраженность осложнений, приводящих к гиподинамии.

В литературе описаны низкотравматичные переломы (возникающие при минимальной травме, при падении с высоты собственного роста) у детей младшего возраста и подростков с рДБЭ и пограничным БЭ [49, 108, 112].

Брукнер с соавт. [53] выявили, что низкая МПК поясничного отдела позвоночника коррелирует с низким показателем Z-score для роста и веса, обширным образованием пузырей, неподвижностью и анемией. Исследование включало 24 пациента с генерализованной формой ВБЭ. Пациенты, получавшие бисфосфонаты, были исключены из исследования. Средний возраст группы составил 10.3±4.3 лет. У 20 пациентов (83%) была тяжелая генерализованная рДЭБ. Большинство пациентов были в препубертате (17,8%). Площадь поражения поверхности с образованием пузырей варьировалась от 8% до 40% от общей площади поверхности тела. Ни один пациент не был полностью неподвижен, но 8 (33%) некоторое время пользовались инвалидной коляской. Пациенты, как правило, имели белково-энергетическую недостаточность и отставание в росте. Средний уровень инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1) был низконормальным для возраста (22 нг/мл, Me 94.0±76.9, референсный диапазон 20.0-307.0 нг/мл). Среднее значение альбумина составило 3,2 г/дл, при диапазоне нормы 3.5-5.0 г/дл и кальций, скорректированный на альбумин, оказался в норме, как ЩФ и ПТГ. В 75% случаев диагностирована недостаточность витамина D, в 8% – его дефицит. Пациенты также имели тенденцию к железодефицитной анемии. Маркеры воспаления были повышены: среднее значение СОЭ составляла 70,8 мм/ч, а средний уровень СРБ составлял 5,9 мг/дл. После исключения двух

пациентов (один пациент был с псевдосиндактилией и связанным с этим хирургическим лечением; у одного пациента, 16-летнего мальчика, достигшего половой зрелости, были сросшиеся эпифизы, не соответствующие зрелости скелета), была исследована МПК. Среднее стандартное отклонение по Z-критерию DXA в поясничном отделе позвоночника было в диапазоне -2,6± 1,4 соответственно возрасту пациента, и -1,7±1,3 для костного возраста, и -1,0±1,2 после корректировки на Z-критерий по росту. Z-критерий BMD были меньше или равны -2,0SD в 64 % случаев для хронологического возраста, 50% для возраста костей и 28% после корректировки на Z-критерий роста. BMD коррелировал с ростом, весом, обширными пузырями, неподвижностью, альбумином, гемоглобином, железом, СОЭ и СРБ. Полученные данные согласовались также с данными исследований Reyes с соавт. и Fewtrell с соавт. [68, 115].

1.7 Метаболизм витамина D

Витамин D — это важнейшее соединение, которое характеризуется гормональной активностью [7, 10]. Он образуется в коже, при нахождении не солнце, а также поступает с продуктами питания. После образования в дерме или абсорбции в кишечнике, около 85–90% витамина D соединяется с витамин D-связывающим белком (DBP), 10–15% - связывается с альбумином и оставшийся 1% циркулирует в несвязанном виде [51]. В печени с помощью CYP2R1, витамин D преобразуется в кальцидиол (25(OH)D). Далее при участии DBP он транспортируется в почки, где 1α-гидроксилаза преобразует его в кальцитриол (1,25(OH)2D).

Геномные эффекты витамина D обусловлены его способностью регулировать транскрипцию генов [9]. В свою очередь, образовавшийся 1,25(OH)2D регулирует негеномные эффекты, контролируя открытие и закрытие кальциевых каналов [23].

Хорошо известно, что 1,25(OH)2D играет важную роль в фосфорно-кальциевом обмене и обеспечивает работу опорно-двигательного аппарата [113].

За несколько десятилетий накопились доказательства плейотропного действия 1,25(OH)2D на такие клеточные функции, как пролиферация, дифференцировка, апоптоз, старение, миграция, а также на защитные и репаративные механизмы. Важность VDR заключается именно в осуществлении геномных и негеномных процессов, регулирующихся различными путями передачи сигнала в зависимости от клеточного типа и анатомического расположения [59].

1,25(OH)2D проявляет противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства (подавляет регуляцию адаптивного и усиливает врожденный иммунитет), оказывая как профилактические, так и терапевтические эффекты при аутоиммунных и воспалительных заболеваниях [89, 128]. 1,25(OH)2D также важен как для развития нервной системы [50, 63]. Он участвует в регуляции эндокринного гомеостаза и функций различных эндокринных органов, а также в функционировании сердечно-сосудистой системы [129]. В коже он играет важную роль в формировании эпидермального барьера и роста волос. 1,25(OH)2D подавляет также злокачественную трансформацию, прогрессирование опухоли и обладает противораковыми свойствами, включая опухоли ЖКТ, мочеполовой системы, груди, предстательной железы и легких [67, 72, 132], а также в отношении меланомы [121, 122].

Классические «костные» характеризуются влияем на рост костей, увеличивая экспрессию фактора некроза опухоли β и инсулиноподобных факторов роста, а также лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа-B (NF-κB) [37, 95].

Важная роль при изучении возможностей, влияющих на кожный процесс и костные нарушения при ВБЭ, также отводится кальцитриолу. 1,25(OH)2D способствует продукции ЩФ и остеопонтина, направляя тем самым потоки ионизированного кальция для построения гидроксиапатита и с последующим формированием остеоцитов [78, 96]. В исследованиях остеокальцин коррелирует

с минеральной плотностью костной ткани. Таким образом, наряду с ЩФ, кальцием и витамином D, остеокальцин является важнейшим индикатором костеобразования [78, 96].

Дефицит витамина D — это фактор, который часто упускают из виду, и компенсация которого имеет решающее значение в процессе заживления ран и восстановления тканей. Кожа служит основным источником витамина D для всего тела. Следует отметить, что в то время, как другие ткани и органы получают кальцитриол после определённых этапов его метаболизма, кератиноциты уникальны тем, что обладают всеми ферментативными механизмами, необходимыми для синтеза кальцитриола, независимо от стадий гидроксилирования в почках и печени [64]. Кальцитриол является мощным лигандом рецептора витамина D (VDR), фактора транскрипции, который опосредует большинство физиологических действий этого гормона. Кератиноциты также экспрессируют VDR, позволяя им реагировать на вырабатываемый ими кальцитриол и подчеркивая важность этой сигнальной оси. Кальцитриол/VDR комплекс модулирует экспрессию генов, участвующих в пролиферации кератиноцитов и дифференциации, и поддержании барьерной функции [18]. Повреждение кожи дополнительно усиливает выработку кальцитриола, запуская экспрессию генов-мишеней VDR, участвующих в заживлении ран, в первую очередь антимикробного пептида кателицидина (CAMP) [79]. CAMP (также известный как hCAP18 или LL-37) является единственным членом семейства кателицидинов антимикробных пептидов (AMP), эволюционно «законсервированных» молекул, которые составляют часть врожденной иммунной системы, и служат важной первой линией защиты от инфекций [5]. hCAP18 первоначально экспрессируется в виде неактивного белка - предшественника, который с помощью сериновых протеаз к биоактивным LL-37. AMP проявляет прямое антибактериальное, противовирусное и противогрибковое действие [38]. В совокупности, витамин D позволяет кератиноцитам распознавать раневую поверхность кожи и инфекцию, и реагировать на них, усиливая

противомикробную защиту и инициируя процессы восстановления. В связи с особенностями образа жизни пациентов с ВБЭ (ограниченное пребывание на солнце, минимальное попадание УФ на кожу из-за наличия повязок, и снижение прибывания пациентов на открытом воздухе) такие результаты актуальны в контексте рДБЭ. Авторы одного австрийского исследовании [81] предположили, что создание хорошего уровня витамина D в местах повреждений путем использования мазей с кальципотриолом (аналог витамина D), будет способствовать более быстрому заживлению ран и контролю инфекций у пациентов с рДБЭ. Через 24 часа после обработки клеточных линий рДБЭ и нормальных кератиноцитов кальципотриолом in vitro, была измерена экспрессия мРНК hCAP18: базальные уровни hCAP18 были значительно ниже в 3 из 5 клеточных линий рДБЭ, по сравнению со здоровыми кератиноцитами.

Также, обращают на себя внимание данные рандомизированного двойного слепого исследования, опубликованного в 2021 г., когда местное лечение небольшими дозами кальципотриола привело к значительному уменьшению площади поверхности раны на 14 день по сравнению с плацебо (88,4% против 65,5%, $p<0,05$) [80]. Кроме того, было отмечено значительное уменьшение зуда при применении мази кальципотриола по сравнению с плацебо на 14 и 28 дни (4,83 баллов против 3,16 ($p < 0,05$) и 5,52 против 1,83 ($p <0,0001$) соответственно). Лечение низкими дозами кальципотриола не повлияло на уровни кальция в сыворотке, но улучшило видовое разнообразие микробиоты раны, хотя и без статистической значимости различий. Частично это может быть связано с реализацией противовоспалительной функции витамина D, которая сопряжена со снижением экспрессии воспалительных цитокинов, например, TNF-альфа, IL-1, IL-2, IL-6 или IL-8 [61].

1.8 Особенности нутритивного статуса у пациентов с ВБЭ

1.8.1 Патогенез недостаточности нутриентов и костных нарушений

Как уже обозначалось ранее, у пациентов с ВБЭ затруднены откусывание, разжевывание, глотание в связи с поражением зубной эмали, десен, болезненностью при жевании и глотании. Это исключает возможность употребления твердой пищи. Повреждение слизистой оболочки ЖКТ приводит к нарушению всасывания необходимых макро- и микроэлементов, плохо усваивается белок. А нарушение моторики часто сопровождается болями в животе, запорами, особенно у пациентов при тяжелых формах ВБЭ, рецидивирующими анальными пузырями и трещинами [91]. Эрозии кишечника могут привести к хронической энтеропатии с потерей белка и кровопотере, усугубляя белково-энергетическую недостаточность и анемию. Послабление стула или диарея таже может встречаться у некоторых детей с ВБЭ (рДБЭ, синдром Киндлер, пограничный БЭ с пилорической атрезией [93].

В связи с высоким катаболизмом, снижается синтез ИФР, фибриногена и факторов свертывания крови. Недостаточное поступление белков, макро- и микроэлементов, витаминов приводит к нарушению гуморальной регуляции (снижение синтеза стероидных гормонов, в том числе половых гормонов, тироксина, соматотропного гормона, инсулина и др. [118, 136]), приводящих к замедлению роста тканей и костей, дефициту массы тела [25] (рис 3).

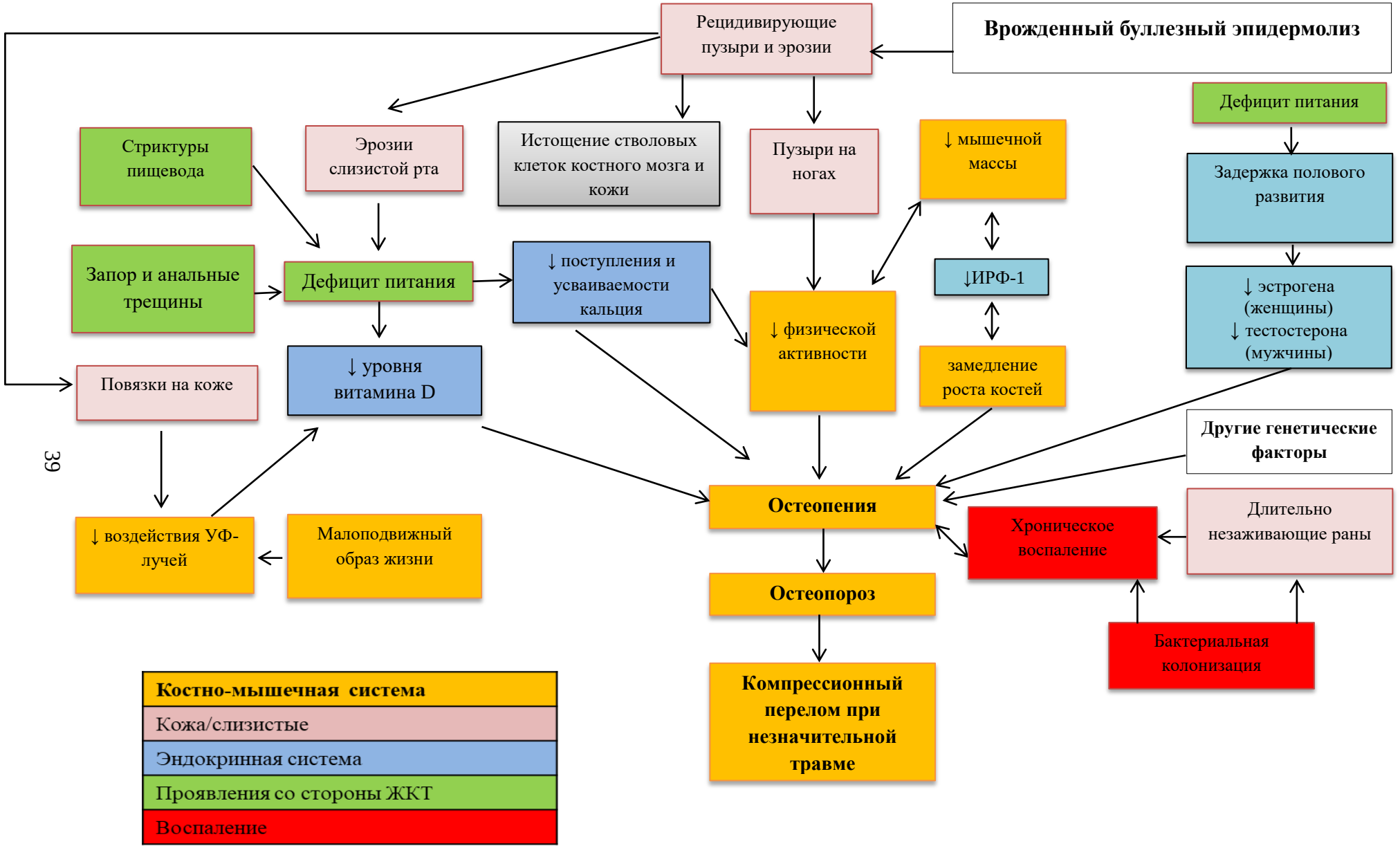


Рисунок 3. Патогенез развития осложнений при ВБЭ (адаптировано из Chen JS. et al. Prevalence and pathogenesis of osteopenia and osteoporosis in epidermolysis bullosa: An evidence-based review. Exp Dermatol. 2019 Oct; 28(10):1122-1130 [58])

В процессах костного гомеостаза принимают участие паратиреоидный гормон (ПТГ), кальцитонин, кальцитриол (1,25(OH)2D); ростовые факторы, а также локальные остеобласт- и остеокласт-активирующие факторы. Витамин D и его метаболиты способствуют образованию костной ткани, дифференцировке остеобластов, повышают содержание кальция в крови путем его всасывания в кишечнике и реабсорбции в почках, а также мобилизуя его из костной ткани [103]. Низкий уровень кальция (недостаточно поступающий с продуктами питания и при условии дефицита витамина D) запускает синтез ПТГ и способствует развитию вторичного гиперпаратиреоза.

Из нарушений обмена веществ при ВБЭ наиболее типичны: гипопротеинемия, гипоальбуминемия, аминоацидурия; склонность к гипогликемии; ацидоз; гипокалиемия, задержка натрия, гипокальциемия и гипофосфатемия, дефицит витаминов группы В, К, D и др. (рис. 4)

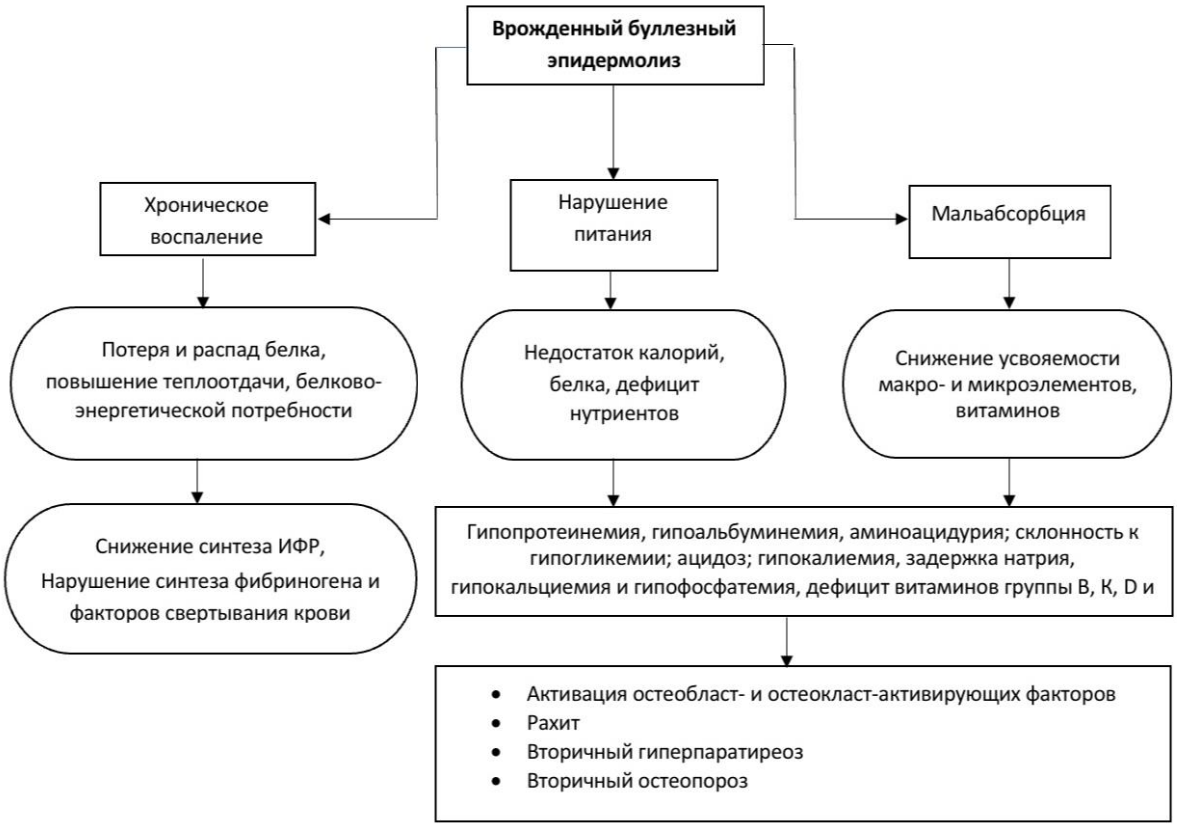


Рисунок 4. Схема патогенеза нарушений минерального и костного обмена у пациентов с ВБЭ

1.9 Нутритивный статус и показатели физического развития у детей с ВБЭ

Оценка показателей физического развития у детей с ВБЭ имеет свои особенности и может оказаться затруднительной. В случаях тяжелого течения ВБЭ, когда присутствует болевой синдром при движении, обусловленный контрактурой суставов и костными деформациями после переломов, используют ростомер для горизонтального измерения или анализируют длину тела по частям. Самый простой способ оценки физического развития в практике врача – это измерение скорости роста и прибавки массы тела, которые проводятся каждые 3–6 месяцев, а у младенцев и детей раннего возраста — каждый месяц и при необходимости — чаще [11, 26]. У детей младше 2 лет измеряют также окружность головы.

В настоящее время для оценки данных антропометрии используется формула, в основе которой лежат длина и масса тела ребенка, по отношению к стандартным в популяции величинам [39]:

$$\text{Z-score} = \frac{\text{величина длины или массы тела ребенка} - \text{медиана стандартной популяции (M)}}{\text{стандартное отклонение в стандартной популяции } (\sigma).}$$

Классификация Z-score по ВОЗ представлена в приложении 2.

Для оценки компонентного состава тела используют воздушную бодиплетизмографию и биоэлектрическую биоимпедансометрию [4, 135]. Однако последний метод не применяется у больных с ДБЭ [26].

1.10 Недостаточность питания при ВБЭ

Недостаточность питания у детей с ВБЭ связана как с эндогенными, так и с экзогенными причинами. При генерализованных формах рДБЭ и при пограничном ВБЭ наблюдается более серьезное нарушение нутритивного статуса. Для детей с ДБЭ характерны недостаточный набор веса и отставание в росте. Есть предположение, что при рДБЭ задержка развития отмечается еще до рождения [73].

Для комплексной оценки нарушений питания при ВБЭ разработана шкала Tool to Help Identify Nutritional Compromise (THINC) [85] (приложение 3).

Для определения энергетических потребностей детей с ВБЭ используется специальная формула, в которую входят масса тела ребенка, рост, возраст и сумма факторов, к которым, например, относят пузыри, осложнения после инфекции (приложение 4) [34, 85].

1.11 Анализ фактического питания

Химический состав рационов анализируется с помощью компьютерных программ. Анализ проводится на основе анкетно-опросного метода сбора данных по составу рациона за 3-5 дней. Данные вносятся в компьютерную программу. Программа Nutrilogic – рекомендована Российским союзом. Она позволяет проанализировать химический состав рациона, анализ пищевого статуса, выдает результат об основных макро- и микронутриентах *(https://nutrilogic.ru/#about*).

1.11.1 Биохимические маркеры состояния нутритивного статуса

Отклонения в лабораторных параметрах, в частности уровнях сывороточных белков, электролитов и витаминов позволяют выявлять начальные стадии нарушения питания. При поражении кожного покрова и хроническом воспалении за счет реакции организма на инфекцию некоторые показатели долго могут находиться в пределах нормальных значений или даже быть повышенными. Такие данные были получены в исследовании пациентов с ВБЭ в НМИЦ здоровья детей в 2018 г. [15, 39].

Учитывая многофакторный патогенез нутритивной недостаточности, организация питания у больных с ВБЭ сложна. Так, у пациентов, находящихся на постоянном лечебном питании, в том числе через гастростому, отмечаются порой значительные лабораторные отклонения [131].

1.12 Диагностика нарушений костного метаболизма у детей

Для оценки костных нарушений используются следующие биохимические маркеры:

К маркерам, демонстрирующим активность остеокластов и, следовательно, процесс резорбции относят:

- С-концевой телопептид коллагена 1 типа сыворотки крови (β-CrossLaps, CTx) [20, 31].
- Оксипролин и/или дезоксипиридинолин в моче.

К маркерам, демонстрирующим активность остеобластов и, следовательно, процесс костеообразования относят:

- Остеокальцин;
- ЩФ и ее специфический костный изофермент [20].
- N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа (P1NP).

Для наилучшей диагностики требуется одновременное определение CTx, остеокальцина и костной ЩФ.

Для оценки минерального обмена используют анализ крови на общий кальций и скорректированный на альбумин (во избежание ложнозавышенных и ложнозаниженных показателей, которые могут быть при некоторых состояниях (алкалоз, ацидоз, инфекция, обезвоживание и др.)), фосфор, 25(OH)D. В некоторых случаях дополнительно оценивается уровень кальция и креатинина в суточном анализе мочи с расчетом кальций-креатининового индекса (ККИ), а также определение уровня фосфора в разовой проекции мочи с расчетом индекса канальциевой реабсорбции фосфата (норма 83-95%) [21]. Также дополнительно исследуется уровень ПТГ для исключения гиперпаратиреоза, ТТГ, ИРФ-1, половые гормоны, кортизол в суточном анализе мочи при подозрении на другие эндокринопатии.

Из инструментальных методов чаще всего прибегают к рентгенологическому исследованию позвоночника (исключение компрессионных переломов), и к «золотому стандарту» диагностики снижения МПК - DXA. Она позволяет измерить МПК осевого и периферического скелета.

1.13 Коррекция статуса витамина D

При анализе данных 21 клинического исследования в 2015 г., О.А. Громова с соавт. [8] показали, что наиболее часто используемые в клинической практике у детей дозы Колекальциферола (400–500 МЕ/сут) занижены и часто принимаются непродолжительное время, поэтому не могут компенсировать дефицит витамина D и профилактировать связанную с ним коморбидную патологию.

Для предупреждения изменений костной ткани, развивающиеся при дефиците витамина D, большинство исследователей рекомендуют достигать уровень 25(OH)D более 20 нг/мл. Некоторые сопутствующие состояния (например, морбидное ожирение, аутоиммунные заболевания) требуют прием Колекальциферола до достижения референса [75, 107]. В некоторых клинических исследованиях обозначено, что минимальная доза витамина D для новорожденных и до 2 лет жизни должна составлять 400 МЕ в сутки. При увеличении дозы до 1000 МЕ/сут обеспечивается иммунитет и адекватный набор веса, а максимальная польза достигается при применении 2000 МЕ/сут [8, 129].

Согласно некоторым исследованиям, для достижения оптимальных уровней витамина D требуется от 1000 до 3000 МЕ Колекальциферола в сутки [8, 77, 129].

Еще в одном исследовании детей 4-8 лет было показано, что прием витамина D в дозе 1000 МЕ/сут устранял вторичный гиперпаратиреоз (за 8 недель ПТГ снизился с 21,4 ± 10,4 пмоль/л до 12,9 ± 7,1 пмоль/л ($p < 0,001$) [133]. Было отмечено также, при более высоких дозах Колекальциферола (от 1000 до 4000 МЕ/сут) оптимальный уровень 25(OH)D будет достигаться быстрее (за 4 недели в дозах 3000-4000 МЕ). Такие проявления, как гиперкальциемия и гиперкальциурия выявлялись при однократном приеме Колекальциферола в дозах более 400 000 МЕ [87].

В России, согласно общепринятым рекомендациям на основе Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков РФ: современные подходы к коррекции», 2021 г., рекомендуется профилактика гиповитаминоза D в зависимости от возраста [45] (приложение 5).

При назначении лечебных доз предлагается ориентироваться на уровень 25(OH)D: при уровне 20–30 нг/мл назначать 2000 МЕ/сут в сутки на 1 месяц, при уровне 10-20 нг/мл – 3000 МЕ/сут, при глубоком дефиците – 4000 МЕ/сут. При сохранении через 1 месяц уровня ниже 30 нг/мл, рекомендуется продолжить лечебную дозу в зависимости от уровня еще на 15 дней. А при достижении целевого уровня – перейти на профилактическую дозу в соответствии с возрастом. Учитывая тяжесть клинических проявлений, особенности питания у детей с ВБЭ, необходима разработка персонализированного назначения Колекальциферола.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

2.1 Объем исследования

Работа проводилась в период с июля 2020 г. по ноябрь 2021 г. ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (директор – профессор Фисенко А.П.) на базе отдела профилактической педиатрии Центра профилактической педиатрии (руководитель центра профилактической педиатрии д.м.н., Макарова С.Г.), отделения дерматологии с группой лазерной хирургии (руководитель отделения д.м.н., проф. Мурашкин Н.Н.), отдела лучевой диагностики (заведующий отделом, к.м.н. Аникин А.В.), лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии (заведующая лабораторией д.м.н., профессор Семикина Е.Л). Проведено одноцентровое, интервенционное, динамическое, проспективное, сравнительное исследование, в которое было включено 118 детей с ВБЭ в возрасте от 1 года до 18 лет: 71 ребенок с ДБЭ (39 девочек, 32 мальчика) и 47 детей с ПБЭ (19 мальчиков, 28 девочек). Исследование было одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (протокол № 13 от 20.11.2020 г.).

Диагноз ВБЭ устанавливали на основании общепринятых критериев [34, 67] с учетом данных анамнеза, клинических проявлений, лабораторных показателей. Для подтверждения клинического диагноза проводилось молекулярно-генетическое исследование (секвенирования нового поколения), которое позволяло подтвердить клиническую форму ВБЭ.

Критерии включения: дети в возрасте от 1 года до 18 лет; подписанное информированное согласие родителей/законных представителей ребенка на участие в исследовании.

Критерии исключения: острое инфекционное заболевание в день, когда было запланировано взятие крови; прием бисфосфонатов; другие формы ВБЭ.

Все пациенты обследованы до терапии Колекальциферолом и через 1 и 6 месяцев на фоне терапии. Препарат назначался в зависимости от уровня витамина D и возраста, согласно общепринятым рекомендациям [45]. Дети с ПБЭ явились группой сравнения на этапе исследования, до назначения терапии

Колекальциферолом, в виду отсутствия у них достоверных отклонений показателей минерального и костного обмена внутри группы.

2.2 Дизайн исследования

Основные этапы исследования представлены на рисунке 5.



Рисунок 5. Дизайн исследования

Согласно дизайну исследования (рис. 5) проведено комплексное поэтапное физикальное, лабораторное и инструментальное исследование.

Для детального анализа минерального и костного обмена проводился анализ в подгруппах пациентов с ДБЭ (n=71): по уровню кальция (пациенты с гипокальциемией (подгруппа «1А», кальций общий менее 2,2 ммоль/л, n=28) и с нормокальциемией (подгруппа «1Б», кальций общий ≥ 2,2 ммоль/л, n=43), по уровню витамина D (подгруппа «2А» с уровнем 25(OH)D ниже 30 нг/мл (n=45) и подгруппа «2Б» с уровнем 25(OH)D выше 30 нг/мл (n=26)), по степени недостаточности питания: дети с Z-score BAZ <-2 – легкой недостаточностью питания, включены в подгруппу «3А» (n=44); дети с Z-score BAZ >-3/<-2 – умеренной белково-энергетической недостаточностью, в подгруппу «3Б» (n=7); дети с Z-score BAZ < -3 – тяжелой белково-энергетической недостаточностью, в подгруппу «3В» (n=20). Для оценки минерального и костного обмена у пациентов с ДБЭ в зависимости от возраста, группа исследования была разделена на следующие возрастные подгруппы: 1-3 года (n=16), 3-7 лет (n=17), 7-12 лет (n=23), подгруппа 12-18 лет (n=15) (рис. 6). У всех были исследованы минеральный и костный обмен до и на фоне 6 мес. терапии Колекальциферолом (водный раствор).

В зависимости от мобильности, пациентов разделили на 3 подгруппы: выполняющие адекватную физическую нагрузку – дети самостоятельно передвигались, ежедневно (в течение 30-60 минут) проходили занятия умеренной интенсивностью (пробежка, ходьба, гимнастика) (n=39); передвигающиеся самостоятельно, но в виду клинического течения заболевания редко и недолго (ходьба, лечебно-физическая культура, выполнение домашних дел) n=24); передвигающиеся на инвалидном кресле (n=8).

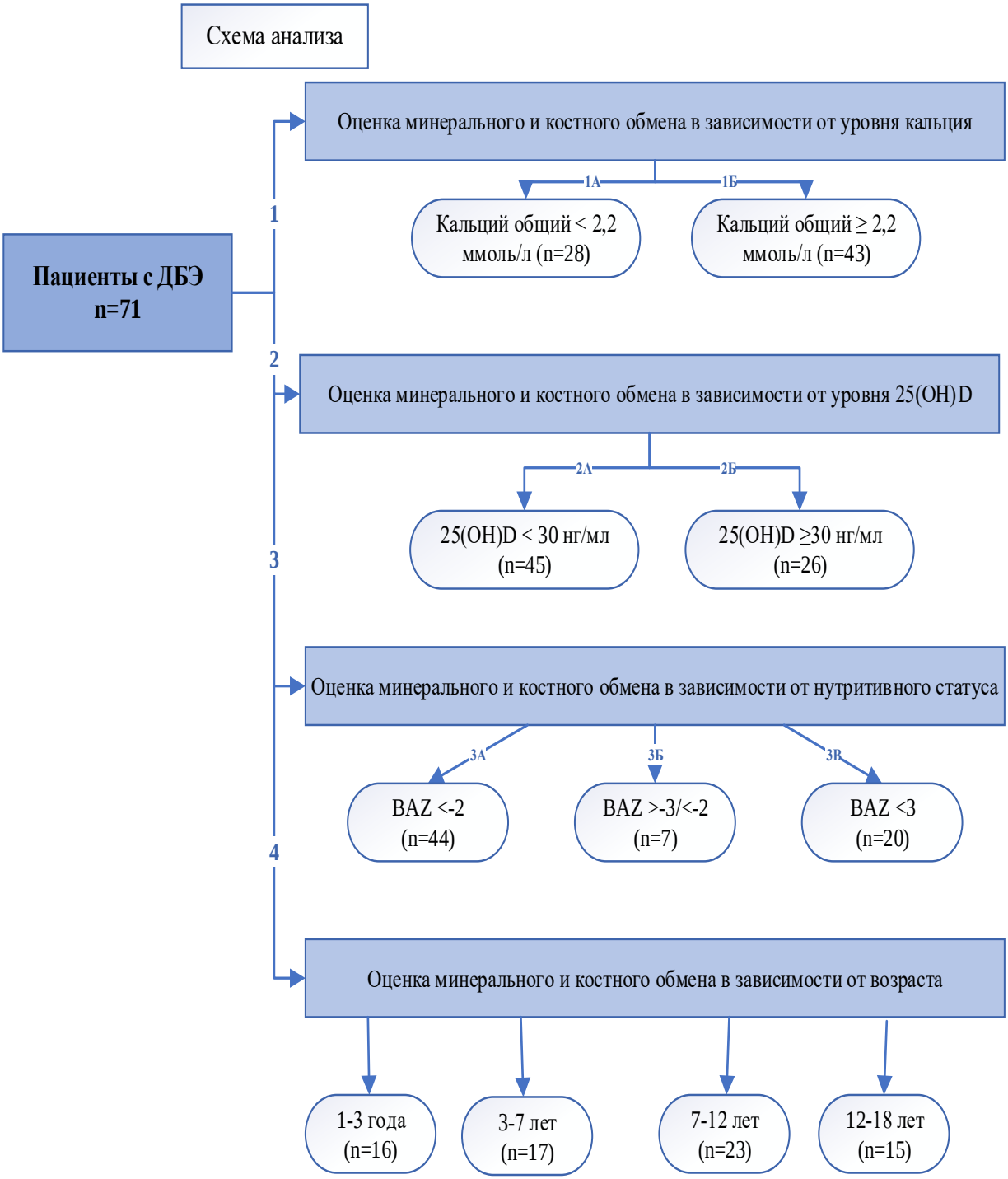


Рисунок 6. Схема анализа показателей у пациентов с ДБЭ

2.3 Методы обследования больных с ВБЭ

2.3.1 Клинические методы исследования

Всем детям с ВБЭ было выполнено стандартное обследование в соответствии с клиническими рекомендациями и международными требованиями, включая сбор анамнеза, жалоб, лабораторное и инструментальное исследование у детей с ВБЭ [2, 71].

2.3.2 Антропометрия и оценка физического развития

Определение массы тела и роста проводилось с использованием стандартных весов и ростомера.

Оценка физического развития детей проводилась с помощью специализированного пакета прикладных программ ВОЗ Anthro и Anthro Plus (WHO AnthroPlus for personal computers Manual, 2009, WHO Multicenter Growth Reference Study Group, 2006).

Для определения нарушений нутритивного статуса использовался критерий Z-score (приложение 2).

2.3.3 Оценка фактического питания и анализ химического состава рациона

После консультирования родителей по механизму оценки ежедневного рациона, проводилось заполнение специального опросника в течение трех дней [29]. Анкета представлена в приложении 6. Необходимость в определенных пищевых элементах рассчитывалась по формуле определения энергетических потребностей детей с ВБЭ (приложение 4).

Расчет суточной дозы Колекальциферола проводился с учетом пищевой компоненты, состава смесей и количества, принимаемого Колекальциферола с препаратом.

2.3.4 Методика забора биологического материала

Утром натощак осуществляли забор крови из кубитальной вены. Образцы сразу центрифугировали. Образцы сыворотки замораживали в эппендорфах. Тестирование проводили одномоментно после сбора биологического материала от всех участников исследования.

2.3.5 Методы оценки минерального и костного обмена

Лабораторные методы исследования

Для определения биохимических показателей: альбумин, щелочная фосфатаза, креатинин, магний, фосфор, кальций общий использована аппаратура

UniCel DxC 800 Synchron Clinical Systems (Beckman Coulter, USA). Для исключения ложнозаниженных и ложнозавышенных показателей кальция крови производили перерасчет его концентрации с поправкой на уровень альбумина крови по специальной формуле (приложение 7) [32].

25(OH)D, основные маркеры костного обмена (остеокальцин, С-концевой телопептид коллагена 1 типа (CTx), N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа (P1NP) и паратгормон (ПТГ) исследовали электрохемилюминесцентным методом (ECLIA) на анализаторе Cobas 6000 Module e601 (Roche, Швейцария). Референсные диапазоны исследуемых параметров обозначены в таблице 1.

Таблица 1. Референсные интервалы показателей крови.

Показатель	**Референсный интервал**	
Альбумин, г/л	35–54	
Креатинин, мкмоль/л	27–62	
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	60–400	
Магний, ммоль/л	0,7–0,86	
Фосфор, ммоль/л	1,25–2,16	
Кальций общий и скорректированный на альбумин	2,2–2,7	
25(OH)D, нг/мл • Норма • Недостаточность • Дефицит • Глубокий дефицит	 30–100 20–29 10–19 Менее 10	
Показатель	**Референсный интервал**	
ПТГ, пг/мл	10-65	
Остеокальцин, нг/мл	**Для девочек**	**Для мальчиков**
от 6 мес. до 7 лет	44–130	39–121
7-10 лет	73–206	66–182
10-13 лет	77–262	85–320
13-16 лет	33–222	70–336
16-18 лет	24–99	43–237
CTx, нг/мл	**Для девочек**	**Для мальчиков**
	<0,573	<0,584
P1NP, нг/мл	**Для девочек**	**Для мальчиков**
	15,1–58,6	15–115

Инструментальные методы исследования

Минеральную плотность костной ткани (МПК) оценивали с помощью рентгеновской денситометрии поясничного отдела позвоночника L1-L4 на LunarDPX-MD (GE Medical Systems, USA, 07-2012) на базе отделения лучевой диагностики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (заведующий отделением, к.м.н. А.В. Аникин). Снижение МПК диагностировали при значении Z-критерия DXA от -2.0 стандартных отклонений (SD).

Согласно клиническим рекомендациям по остеопорозу [31], мы характеризовали диапазон значений по Z-критерию от -1,0 SD до -2,5 SD как остеопению; от -2,5SD и ниже – как остеопороз. Окончательный результат Z-критерия DXA анализировали при пересчете на костный возраст ребенка, которая оценивалась по данным рентгенографии кистей [16]. Детям до 5 лет DXA не проводилась в связи с несовершенством остеогенеза.

2.3.6 Статистические методы исследования

Статистический анализ проведен в программных пакетах Statistica 13 (StatSoft, США). Описательная статистика количественных показателей представлена медианами, первым и третьим квартилями в виде Me [Q1; Q3]. Сравнение двух независимых групп для количественных данных выполнялось с помощью критерия Манна-Уитни (U-тест). Для проведения межгруппового дисперсионного анализа использовался критерий Краскела-Уоллиса. Корреляционный анализ переменных проведен по методу ранговой корреляции Спирмена (корреляционная связь оценивалась 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 частот бинарных признаков применялся тест χ^2 Пирсона. Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез принят равным 0,05.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И СОСТОЯНИЕ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ С ВРОЖДЕННЫМ БУЛЛЕЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ

3.1 Общеклиническая характеристика

В исследование было включено 118 детей с ВБЭ в возрасте от 1 года до 18 лет, наблюдавшихся в отделении дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с июля 2020 г. по ноябрь 2021 г. В зависимости от формы заболевания дети были разделены на 2 группы: ПБЭ (n=47) и ДБЭ (n=71). В группе с ПБЭ было 28 девочек (60%) и 19 мальчиков (40%) (медиана возраста составила 8,42 лет [3,75;13]); в группу с ДБЭ входили 39 девочек (55%) и 32 мальчика (45%) (медиана возраста 7,08 лет [3,5; 11,33]). Всем пациентам был выполнен стандартный осмотр и последующая лабораторная и инструментальная диагностика [6].

При осмотре кожного повкрова для ПБЭ был характерно распространенное и симметричное расположение пузырей и эрозий, размерами от 0,8 до 5,5 см (рис. 7).



Рисунок 7. Пузыри при ПБЭ

В некоторых случаях отмечалось поражение ногтевых пластин с их дистрофическими изменениями (рис. 8).



Рисунок 8. Поражение ногтевых пластин при ПБЭ

Для ДБЭ было характерно обширное поражение кожного покрова, с вовлечением слизистых ротовой полости. В некоторых случаях было отмечено поражение глаз. В 100% случаев встречались пузыри, эрозии, рубцы. В 12% случаев было отмечено язвенной поражение кожи. Почти в 90% случаев отсутствовали ногтевые пластинки. Тяжелые формы ДБЭ демонстрировали обширное поражение кожного покрова (более 90%), в некоторых случаях с переходом элементов на волосяную часть головы (рис. 9).



Рисунок 9. Обширные эрозивно-язвенные поражения при ДБЭ

В 80% случаев встречалась деформация кистей в виде контрактур и псевдосиндактилий (рис. 10).



Рисунок 10. Контрактуры кистей при тяжелых формах ВБЭ

Величина индекса BEBS при ДБЭ достигла 51,0 ± 15,0, и значительно ниже при ПБЭ (16,0 ± 11,0) ($p<0,001$) (рис. 11).

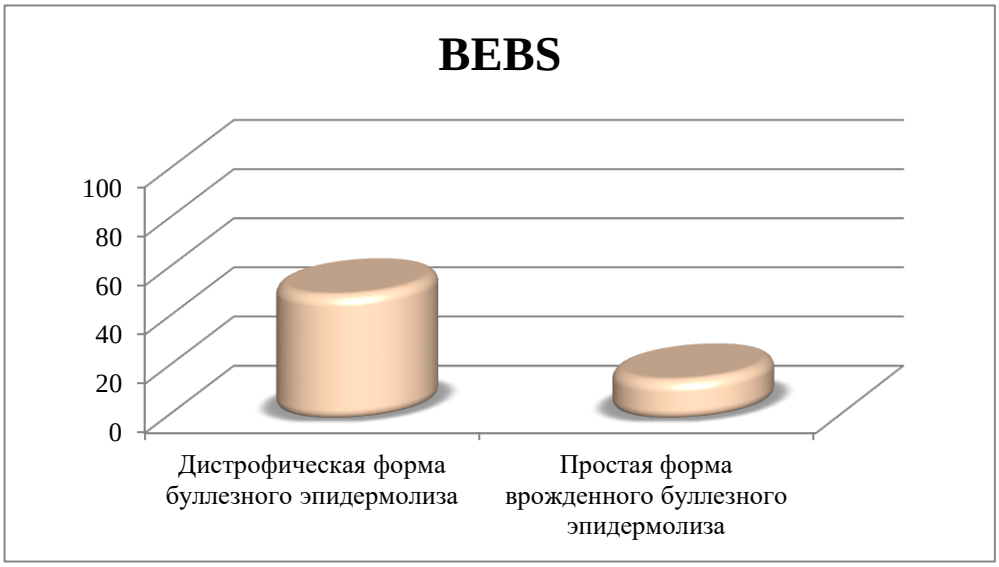


Рисунок 11. Показатель тяжести ВБЭ (BEBS) у детей с ВБЭ

В таблице 2 представлено сравнение показателей тяжести заболевания у детей с различными формами ВБЭ.

Таблица 2. Сравнение показателей тяжести течения заболевания у детей с ПБЭ и ДБЭ.

Показатели	ДБЭ (n=71)			ПБЭ (n=47)			p
	M±SD	Min	Max	M±SD	Min	Max	
BEBS	51,0±15,0	16,0	85,0	16,0±11,0	3	47	<0,05
Площадь поражения кожи	61,1±20,1	21,0	97,0	22,7±18,6	2	71	<0,05
Площадь инфицированных участков кожи	42,8±23,2	5,0	89,0	7,1±7,5	1	28	<0,05

3.2 Оценка питания с анализом химического состава рационов детей с ВБЭ

С помощью подготовленных родителями с их детьми анкет, с заполненными данными рационов питания на 3 дня, можно было проанализировать фактическое питание. Для детей с ВБЭ часто было характерно изменения аппетита и отказ от пищи при низком нутритивном статусе.

Результаты оценки фактических рационов и компьютерный анализ их химического состава (программа Nutrilogic – рекомендована Российским союзом нутрициологов и диетологов для анализа пищевого статуса) продемонстрировали, что у детей с ДБЭ он не соответствовал возрастным нормам потребления макро- и микронутриентов. Средняя суточная калорийность рационов детей составляла от 63,7% - 140,4% от нормы для здоровых детей (M±m - 98,9±25,7).

Потребление энергии в исследуемой группе при проведении расчета энергетической потребности по специальной формуле (учитывая возраст, массу тела, рост, наличие пузырей, инфекционные осложнения) [73, 85] составляло от 46% - 103% (M±m - 76±25). В 9,3% случаев рацион питания полностью не покрывал потребность в энергии. При анализе причин низкого энергетического статуса были отмечены избирательный аппетит и ограничение потребления

определенных продуктов в связи с затруднением глотания. У детей с ПБЭ калорийность рациона колебалась в значительных пределах и при пересчете по специальной формуле для детей с ВБЭ составляла 77% - 125% (M±m - 93±23). А при корреляционном анализе была выявлена слабая и статистически недостоверная связь между калорийностью рациона с THINC и с BEBS ($p>0,05$). Выявленный факт говорит о многофакторном нарушении пищевого статуса у пациентов с ПБЭ.

На рисунках 12 и 13 представлены референсные интервалы для микронутриентов в программе Nutrilogic, согласно возрастным нормам потребления для пациента с ВБЭ.

На основании подсчета средних показателей состава питания отмечено превышение потребления фосфора в обеих группах, дефицит потребления кальция, магния, железа, витаминов A, B1, C, E и витамина D.

Низкая обеспеченность не только витамином D, но и другими витаминами, позволяет рекомендовать назначение детям с ВБЭ витамино-минеральных комплексов [65].

Фактический состав рациона питания у большинства детей с ДБЭ не соответствовал потребностям: так, калорийность колебалась в пределах от 46% до 103% от рекомендуемой (в среднем M±m - 76±25%).

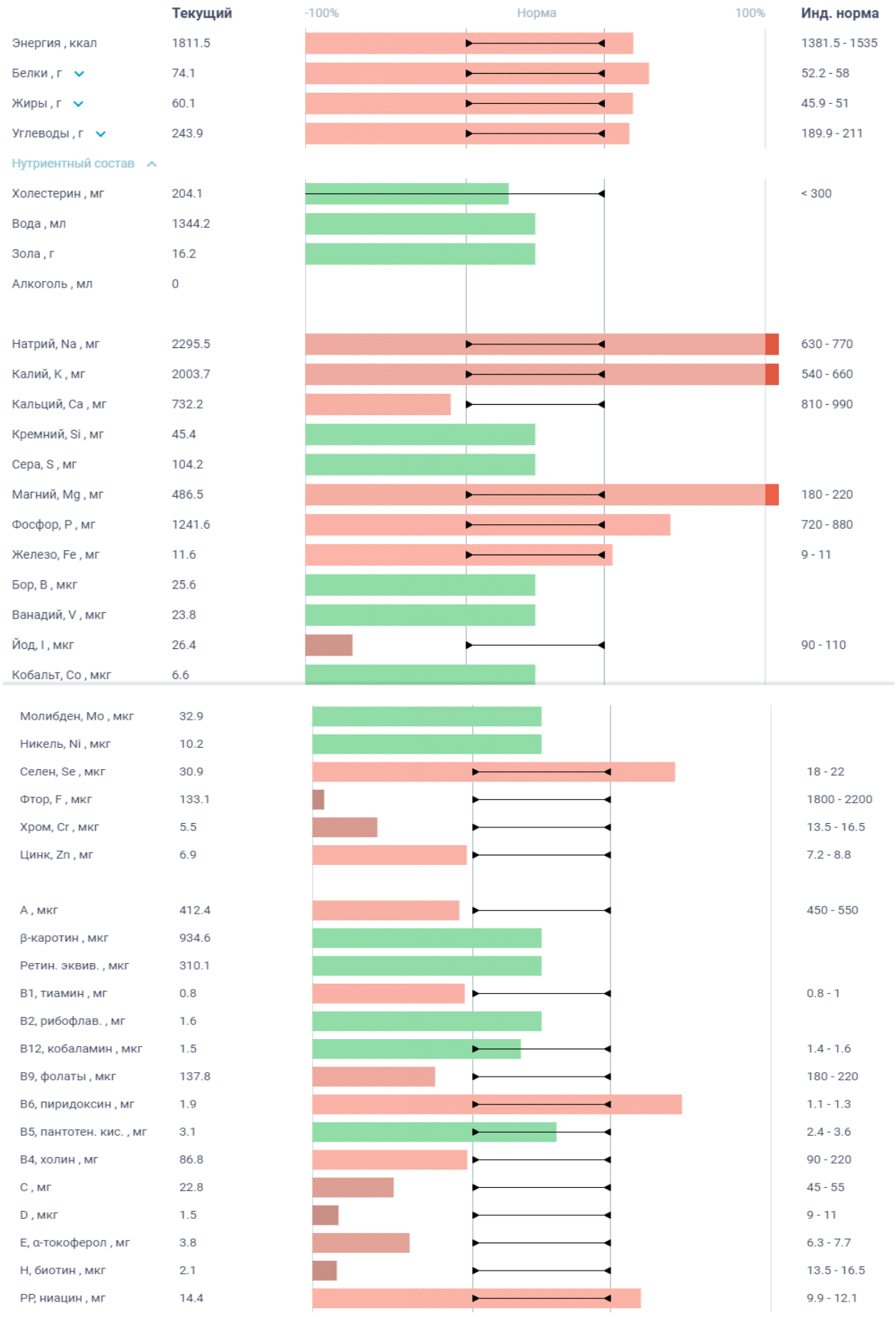


Рисунок 12. Пример анализа химического состава суточного рациона у пациента с ДБЭ.

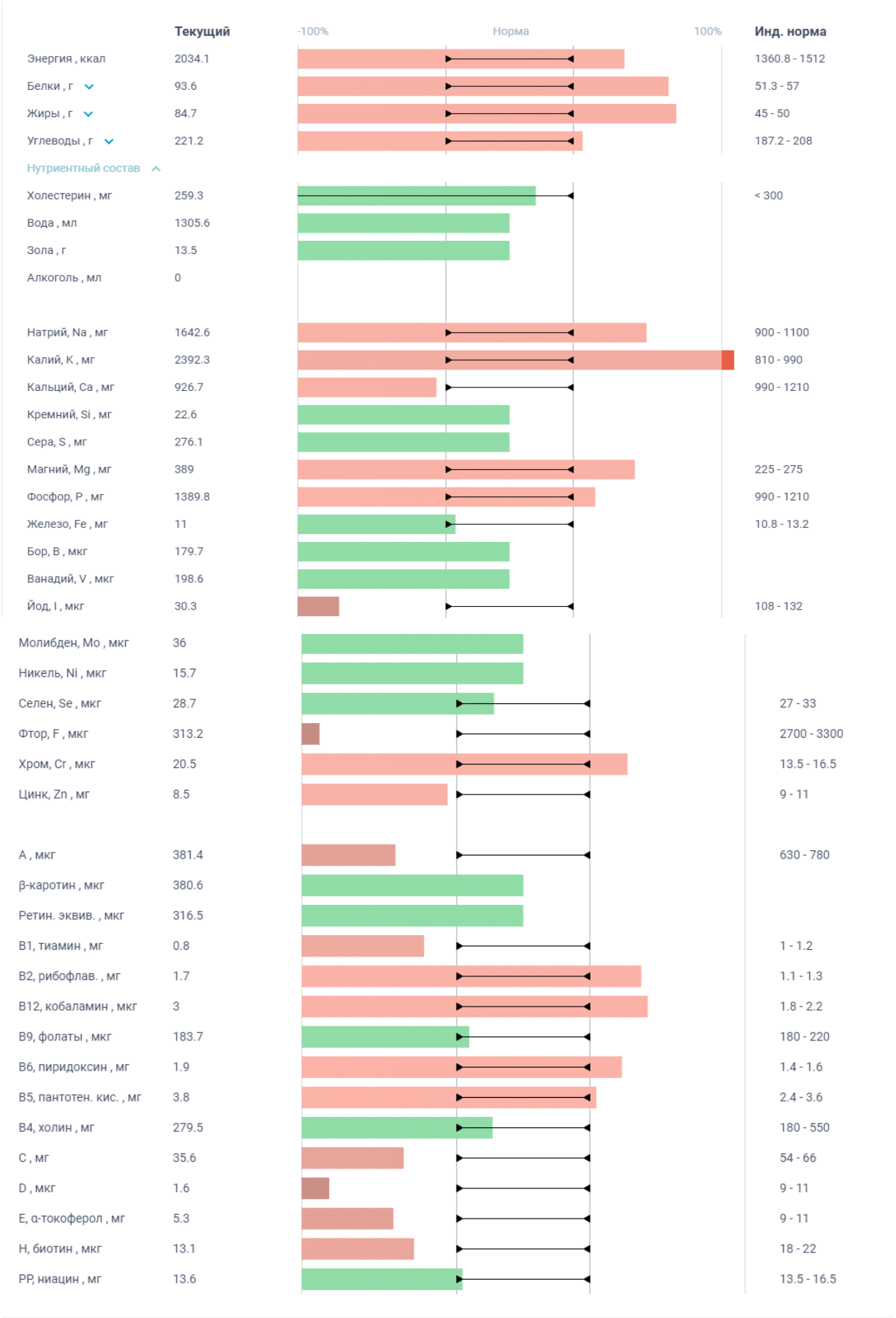


Рисунок 13. Пример анализа химического состава суточного рациона у пациента с ПБЭ.

Средняя калорийность суточных рационов при ДБЭ значимо не отличалась от калорийности рационов в группе детей с ПБЭ. Расчет по специальной формуле показал, что энергетическая обеспеченность детей ДБЭ была значимо ниже, чем у пациентов с простой формой заболевания ($p<0,05$).

Таким образом с обычным питанием ребенку с ВБЭ не удается получить все необходимые макро- и микронутриенты, в связи с чем требуется назначение дополнительного питания в виде специализированных продуктов, коррекция микронутриентного статуса.

3.3 Анализ антропометрических показателей детей с ВБЭ

Стоит отметить характерные для детей с ДБЭ недостаток набора веса и отставание в росте. Имеющиеся данные у детей с рецессивным ДБЭ о задержке развития уже во внутриутробном периоде [15] продиктовали необходимость проведения анализа антропометрических показателей на момент рождения у доношенных детей с ВБЭ.

У детей с ПБЭ медиана роста при рождении составила 51 см [50; 53], веса 3250 грамм [2940; 3680]. При исследовании антропометрических показателей при рождении медиана Z-score BAZ составила -0,9 [-1.77; -0,14], Z-score WAZ 0,04 [-0.56;0,68], Z-score HAZ 0,99 [0,46; 2,07].

У детей с ДБЭ медиана роста при рождении была 52 см [50; 53], веса 3265 грамм [3000; 3510]. При исследовании антропометрических показателей при рождении медиана Z-score BAZ составила -1,06 [-1.69; -0,45], Z-score WAZ -0.03 [-0.54; 0,405], Z-score HAZ 1.12 [0,46; 1,86].

Таким образом, у детей с ПБЭ антропометрические показатели на момент рождения были в пределах нормы, а у детей с ДБЭ отмечался только дефицит массы тела. Отставание в росте на момент рождения у детей с ВБЭ не отмечалось.

На момент включения в исследование **в группе детей с ПБЭ** в 85,1% случаев (n=40) Z-score WAZ находился в пределах нормальных величин, в 4,2% случаев отмечалась легкая белково-энергетическая недостаточность (n=2), в 6,3%

случаев (n=3) – умеренная (> -3/< -2), в 4,4% случаев (n=2) – тяжелая белково-энергетическая недостаточность (менее < -3) (таб. 3).

Таблица 3. Характеристика группы пациентов с ПБЭ по полу, возрасту и степени недостаточности питания.

Признак	**Общее (n=47)**	**Мальчики (n = 19)**	**Девочки (n = 28)**	**p, U-test**
	Me [Q1; Q3]	**Me [Q1; Q3]**	**Me [Q1; Q3]**	
Возраст, лет	8,42 [3,75; 13]	8,33 [3,5; 12,67]	8,54 [4,08; 13,63]	0,508
Z-score WAZ	-0,14 [-1,23; 0,57]	0,16 [-1; 0,57]	-0,31 [-1,27; 0,57]	0,680
Z-score HAZ	0,11 [-0,97; 0,76]	0,19 [-1,48; 1,11]	0,1 [-0,72; 0,67]	1,000
Z-score BAZ	-0,52 [-1,52; 0,49]	-0,35 [-1,11; 0,72]	-0,55 [-1,77; 0,36]	0,205

Z-score HAZ находился в нормальных пределах в 91,5% случаев (n=43), его снижение в диапазоне от > -3 до < -2 отмечено в 6,3% случаев (n=3), а снижение < -3 – в 2,2% случаев (n=1).

Z-score BAZ находился в нормальных пределах (> -2 / <+1) в 85,1% случаев (n=40), легкая белково-энергетическая недостаточность отмечалась в 4,2% (n=2). В 6,4% случаев (n=3) наблюдалась умеренная белково-энергетическая недостаточность (Z-score BAZ > -3 / <-2), в 4,2% случаев (n=2) - тяжелая белково-энергетическая недостаточность (Z-score BAZ < -3). В зависимости от пола различий выявлено не было.

В группе ДБЭ медиана возраста у мальчиков составила 5,75 лет [3,13; 10,46], у девочек 8,5 лет [3,67; 11,92] (p>0,05)

Z-score WAZ был в пределах нормы в 3,5% случаев (n=38), легкая белково-энергетическая недостаточность отмечена в 8,5% случаев (n=6), умеренная в 9,8% случаев (n=7), тяжелая – в 28,2% случаев (n=20).

Z-score HAZ находился в нормальных пределах в 71,7% случаев (n=51), его снижение в диапазоне >-3/< -2 –отмечено в 11,3% (n=8), снижение < -3 – в 17% случаев (n=12).

Z-score BAZ был в пределах нормальных величин у 38 детей (53.5%). Легкая белково-энергетическая недостаточность отмечена у 6 пациентов (8.5%). У 7 пациентов (9,8%) наблюдалась умеренная белково-энергетическая недостаточность, а у 20 (28,2%) – тяжелая белково-энергетическая недостаточность (рис. 14).

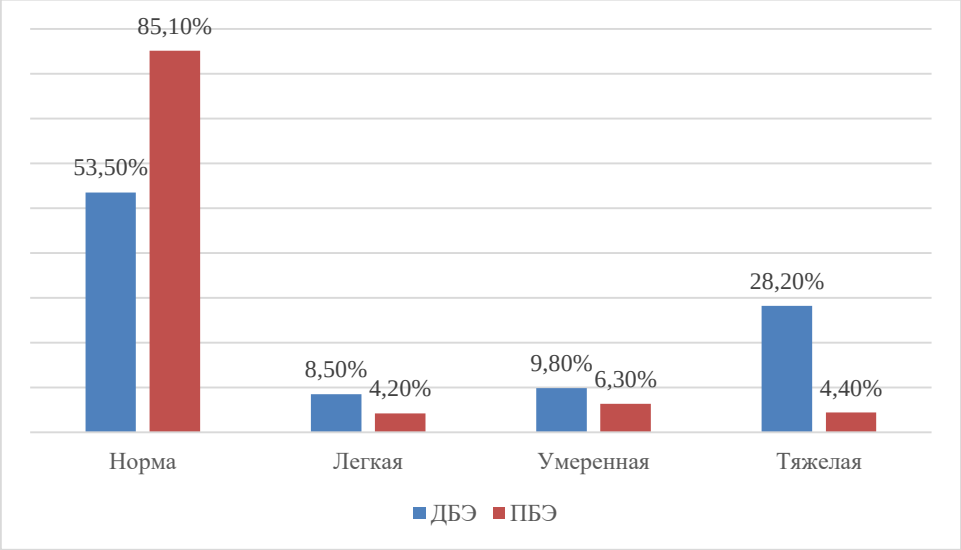


Рисунок 14. Белково-энергетическая недостаточность у детей с ВБЭ

В группе ДБЭ Z-score всех антропометрических показателей были статистически значимо ниже (p<0,05) (таб. 4).

Таблица 4. Сравнение антропометрических показателей между группами детей с ПБЭ и ДБЭ.

Признак	**ПБЭ (n=47) Me [Q1; Q3]**	**ДБЭ (n = 71) Me [Q1; Q3]**	**p, U-test**
WAZ	-0,14 [-1,23; 0,57]	-1,19 [-3,2; -0,25]	0,001*
HAZ	0,11 [-0,97; 0,76]	-0,77 [-2,16; -0,2]	0,001*
BAZ	-0,52 [-1,52; 0,49]	-0,99 [-3,48; 0,09]	0,013*

*Примечание: *значимые отличия*

Более низкие Z-score антропометрических показателей в группе ДБЭ чаще отмечалась у девочек, однако статически значимой разницы не было отмечено (таб. 5).

Таблица 5. Характеристика антропометрических показателей в группе детей с ДБЭ

Признак	**Мальчики (n=32)**	**Девочки (n=39)**	**p, U-test**
Z-score WAZ (Me [Q1; Q3])	-0,88 [-2,67; -0,04]	-1,71 [-3,36; -0,67]	0,094
Z-score WAZ > -3/< -2, n (%)	3 (30,0%)	4 (23,5%)	>0,05
Z-score WAZ ≤ -3, n (%)	7 (70,0%)	13 (76,5%)	>0,05
Z-score HAZ (Me [Q1; Q3])	-0,47 [-1,77; 0,265]	-1,17 [-2,5; -0,21]	0,138
Z-score HAZ > -3/< -2, n (%)	2 (28,6%)	6 (46,2%)	>0,05
Z-score HAZ ≤ -3, n (%)	5 (71,4%)	7 (53,8%)	>0,05
Z-score BAZ (Me [Q1; Q3])	-0,905 [-2,405; 0,1]	-1,72 [-3,68; -0,12]	0,446
Z-score BAZ > -3/< -2, n (%)	2 (22,2%)	5 (27,8%)	>0,05
Z-score BAZ ≤ -3, n (%)	7 (77,8%)	13 (72,2%)	>0,05

Таким образом, для детей с ДБЭ, в отличие от детей с ПБЭ, характерно более выраженное, статистически значимое снижение всех антропометрических индексов, в том числе и Z-score HAZ - показателя, характеризующего рост. При этом тяжелая БЭН (Z-score BAZ ниже -3) была выявлена почти в 50% случаев у детей с ДБЭ.

ГЛАВА 4. СТАТУС ВИТАМИНА D

Материалы данной главы были опубликованы в статье Прониной И.Ю., Мурашкина Н.Н., Макаровой С.Г. с соавт [40].

4.1 Потребление витамина D у детей с ВБЭ: диетическая компонента

Как известно, образующийся в эпидермисе Колекальциферол взаимодействует с витамин D-связывающим белком и поступает в кровоток. Однако в условиях наличия у пациента неблагоприятных факторов, в частности нарушения целостности кожных покровов при ВБЭ, наличия повязок и ограниченной возможностью пребывания на солнце, количество витамина D, синтезируемого в коже под действием ультрафиолетового спектра солнечного излучения, значительно снижается. Поэтому при неудовлетворительно подобранной дозе Колекальциферола, обеспеченность не может быть компенсирована за счет инсоляции и эндогенного синтеза витамина D. Для комплексной оценки статуса витамина D был проведен расчет поступления витамина D с рационом у больных с ВБЭ.

Основные пищевые источники витамина D указаны в таблице 8. Однако в связи с часто сниженным и/или избирательным аппетитом у детей с ВБЭ, они часто недостаточно присутствуют в рационе у этой категории детей.

При изучении рациона было выявлено, что из перечисленных выше продуктов, дети употребляли в основном сыр, сметану, яйцо, сливочное масло, что не позволяло полностью обеспечить норму потребления витамина D даже при их ежедневном использовании. Таким образом, имело место недостаточное поступление витамина D с продуктами питания. Это обусловливает необходимость приема Колекальциферола в составе обогащённых продуктов или медицинских препаратов согласно общепринятым рекомендациям [45].

Важно отметить, что большинство детей с ДБЭ (83%) получали в качестве нутритивной поддержки адаптированные смеси, применяющиеся для энтерального питания. Основные источники витамина D в пищевых продуктах представлены в приложении 8.

В таблице 6 представлены смеси, используемые у пациентов в качестве дополнительно питания.

Таблица 6. Содержание витамина D в смесях.

Название смеси	**Количество витамина D в 200 мл.**
Resource Optimum, 200 мл	352 МЕ
RESOURCE 2.0+FIBRE, 200 мл	88 МЕ
Peptamen Junior, 200 мл	88 МЕ
Малютка, 200 мл	56 МЕ
PediaSure Малоежка, 200 мл	52 МЕ
Нутридринк «Nutrison advanced»	52 МЕ
Resource Clinutren® Junior, 200 мл	52 МЕ
Nestogen, 200 мл	52 МЕ
PediaSure Здоровейка, 200 мл	44 МЕ
Нутридринк, 200 мл	44 МЕ
Nutrilak Premium, 200 мл	44 МЕ

В среднем, в течение дня многие пациенты с ВБЭ получали от 2 до 7 порций смеси (400-1400 мл). Доза витамина D, получаемого со специализированными смесями составляла от 44 МЕ до 800 МЕ (Me 200 МЕ [100; 500]). В целом по группе детей с ВБЭ потребление витамина D с пищевыми источниками включая специализированные продукты, составило от 44 до 800 МЕ (Me 600 МЕ [250; 800]) (таб. 7).

Таблица 7. Средние дозы витамина D у пациентов с ВБЭ в зависимости от способа саплементации.

Способ потребления витамина D	**Группа пациентов с ВБЭ**	**Пациенты с ПБЭ**	**Пациенты с ДБЭ**
Пищевые источники (базовый рацион)	112 МЕ [80; 200]	100 МЕ [75; 155]	70 МЕ [55; 135]
Специализированные продукты	200 МЕ [100; 500]	130 МЕ [110; 460]	250 МЕ [150; 400])
Базовый рацион + специализированные продукты	600 МЕ [250; 800]	500 МЕ [150; 600]	400 МЕ [110; 650]

4.2 Обеспеченность витамином D детей с ВБЭ

Для анализа статуса витамина D применялся аналитический метод определения 25(OH)D в крови, который является общепризнанным стандартом для оценки обеспеченности витамином D [45].

Нормальный статус витамина D был установлен у 34% детей с ПБЭ и у 36,6% детей с ДБЭ (p>0,05). Недостаточность витамина D среди всех детей с ВБЭ была зафиксирована у 35 детей (29,7%), дефицит у 31 детей (26,3%), глубокий дефицит у 10 детей (8,5%).

В группе с ПБЭ медиана витамина D в сыворотке крови была выше, чем в группе с ДБЭ (25,5 нг/мл [16,74; 32,3] vs 22,1 нг/мл [14,4; 39,08]), однако разница не была статистически значима (p=0,524).

При ПБЭ недостаточность витамина D была выявлена у 19 детей (40,4%), дефицит у 9 (19,2%), глубокий дефицит у троих (6,4%).

В группе с ДБЭ недостаточность витамина D была зафиксирована у 16 детей (22,5%), дефицит у 22 (31,0%), глубокий дефицит – у 7 (9,9%) (рис. 15). Различий в зависимости от пола не выявлено (p=0,632).

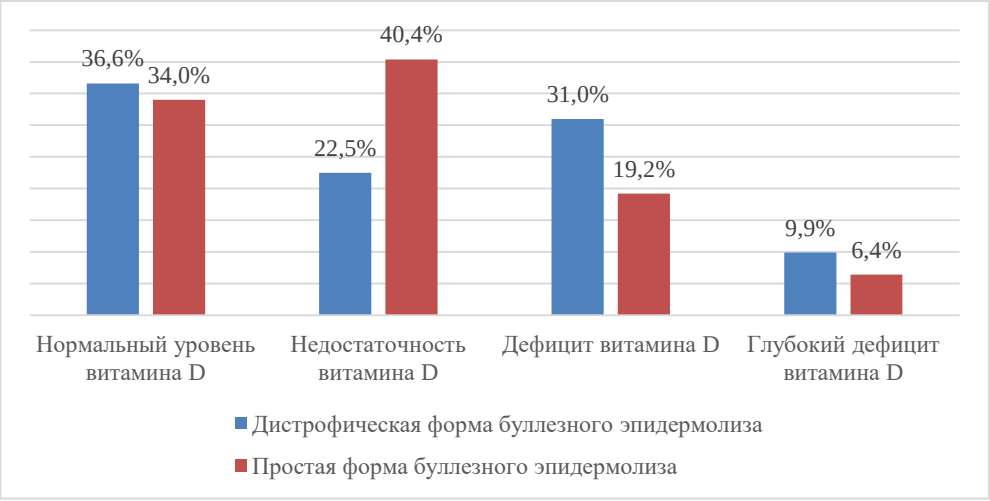


Рисунок 15. Распределение пациентов с ДБЭ и ПБЭ в зависимости от статуса витамина D

В исследовании учитывался сезон обследования. Осенью были обследованы 32 пациента (27,1%; Me 25(OH)D 21,4 нг/мл [15,7; 37,0]), зимой — 21 (17,8%; 19,8 нг/мл [12,0; 21,4]), весной — 17 (14,4%; 22,1 нг/мл [12,7; 32,9]), летом — 48 (40,7%; 22,3 нг/мл [22,3; 38,9]) детей. Хотя дефицит витамина D встречался чаще

осенью, и зимой его уровень продолжал снижаться, нами статистически значимых сезонных различий выявлено не было (p=0,223). Определенную роль играла саплементация витамином D в анамнезе - в среднем у детей, получавших Колекальциферол, уровень 25(OH)D был выше, чем у детей, не получавших дотации.

После проведения многофакторного регрессионного анализа с низким статусом витамина D ассоциировались клиническая форма ВБЭ и возраст ребенка (таб. 8).

Таблица 8. Влияние различных факторов на уровень 25(OH)D

Показатель	**Коэффициент регрессии**	**p, *значимые отличия**
Форма ВБЭ (ДБЭ и ПБЭ)	10,62	<0,001*
Пол	–1,54	0,540
Возраст, годы	–1,41	<0,001*
Сезон госпитализации	0,45	0,646

Также было выявлено, что 25(OH)D умеренно отрицательно коррелирует с возрастом пациентов (рис. 16).

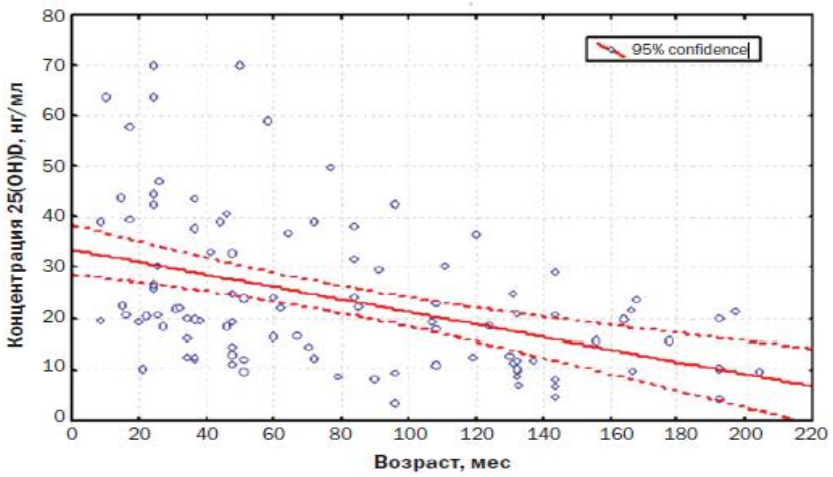


Рисунок 16. Взаимосвязь уровня 25(OH)D с возрастом

Примечание: r = –0,437, p <0,001, метод Спирмена.

Таким образом, недостаточность и дефицит витамина D встречались в 64,4% случаев среди всех детей с ВБЭ и его уровень продолжает снижаться с возрастом. Выявлены статистически значимые различия в зависимости от возраста и формы ВБЭ (p<0,001). Для ДБЭ характерен более низкий статус

витамина D, чаще соответствующий уровню дефицита. При ПБЭ чаще встречается недостаточность.

Обеспеченность витамином D населения России зависит от сезона года, что связано с его синтезом именно под действием ультрафиолетовых лучей [36]. Обратная ситуация наблюдается у детей с ВБЭ, что связано с поражением кожного покрова. В нашем исследовании у детей с ДБЭ дефицит витамина D встречался несколько реже, по сравнению с ранее проведенном исследованием в ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" (34,8% (n=41 с дефицитом) против 67% (n=20 с дефицитом), p=0,003) [15], что, вероятно, связано с большей выборкой пациентов в настоящем исследовании, чем в предыдущем (n=118 и n=38, соответственно), а также, вероятно, с улучшением качества оказания медицинской помощи этой категории больных, включая нутритивную поддержку.

4.3 Сравнительный анализ показателей минерального и костного обмена у детей с ДБЭ в подгруппах, разделенных по уровню витамина D

Учитывая важную роль витамина D, как регулятора метаболизма костной ткани, появилась необходимость провести анализ показателей минерального и костного обмена в подгруппах, разделенных в зависимости от уровня витамина D: в подгруппу «2А» вошли пациенты со значениями 25(OH)D ниже 30 нг/мл (n=45), медиана уровня витамина D составила 16 нг/мл [11,2; 21,31]). В подгруппу «2Б» были включены дети, с уровнем 25(OH)D выше 30 нг/мл (n=26), Me 41,33 нг/мл [38,27; 47,7], более высоким по сравнению с «2А» (p=0,001). Различий по полу выявлено не было (p=0,889, тест χ^2 Пирсона).

Подгруппа «2А» соответствовала более старшему возрасту, чем подгруппа «2Б»: 7,92 лет [4,75; 11,58] vs 4,13 лет [2; 10,33] (p=0,025, U-тест). В подгруппе «2А» были ниже, но без статической значимости, уровни общего кальция (2,22 ммоль/л [2,14; 2,41] vs 2,35 ммоль/л [2,21; 2,46], p=0,147), кальция, скорректированного на альбумин (2,35ммоль/л [2,25; 2,43] vs 2,4 [2,31; 2,49], p=0,116), P1NP (352,36 нг/мл [162,33; 921] vs 555,05 [266; 822,9], p=0,663), а также остеокальцина и CTx.

Были статистически значимо ниже уровни ЩФ (135 Ед/л [103,01; 182,3] vs 170,5 [129,8; 234,3], BMD (0,533 [0,413; 0,7] vs 0,665 [0,537; 0,896], p=0,019) (таб. 9).

Таблица 9. Сравнение показателей в подгруппах по уровню витамина D.

Показатель	**Подгруппа «2А», (n=45) Me [Q1; Q3]**	**Подгруппа «2Б», (n=26) Me [Q1; Q3]**	**p, U-test**
ЩФ, Ед/л	135 [103,01; 182,27]	170,5 [129,8; 234,3]	0,046*
P1NP, нг/мл	352,36 [162,33; 921]	555,05 [266; 822,9]	0,663
Остеокальцин, нг/мл	59,93 [42,86; 80,49]	71,955 [40,53; 84,5]	0,346
CTx, нг/мл	1,29 [0,949; 1,67]	1,355 [1,18; 1,62]	0,765
BMD	0,533 [0,413; 0,7]	0,665 [0,537; 0,896]	0,019*
Z-критерий DXA, SD	-1,6 [-2,2; -0,5]	-1,15 [-2,2; 0,2]	0,452

*Примечание: *значимые отличия*

Таким образом, в подгруппе с недостаточным уровнем витамина D были ниже уровни кальция и альбумина, однако без статистической значимости по сравнению с подгруппой с нормальным уровнем витамина D. Маркеры формирования костной ткани (остеокальцин, ЩФ и P1NP), и маркеры ее резорбции (CTx) зависели от статуса 25(OH)D, и были ниже в случае недостаточности и дефицита витамина D. Это сказывалось напрямую на МПК: выявлены статистически значимые низкие показатели BMD в подгруппе «2А», а также более низкие значения Z-критерия по данным DXA.

ГЛАВА 5. СОСТОЯНИЕ МИНЕРАЛЬНОГО И КОСТНОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ БУЛЛЕЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ

Материалы данной главы были опубликованы в сборнике тезисов [41].

5.1 Минеральный и костный обмен у детей с ВБЭ (простая форма)

Среди обследованных детей в группе с ПБЭ нами не было выявлено значимых отклонений по показателям фосфорно-кальциевого обмена от нормы. Так, медиана общего кальция составила 2,46 ммоль/л [2,42; 2,54], кальция, скорректированного на альбумин 2,39 ммоль/л [2,34; 2,46], ПТГ 40,3 пг/мл [33,2; 50,12], фосфора 1,64 ммоль/л [1,42; 1,78], магния 0,84 ммоль/л [0,8; 0,88]. Альбумин также был в пределах референса: Me 43,4 г/л [41,94; 45,2], как и креатинин 36,79 мкмоль/л [31,89; 49,22]. В целом по полу в группе ПБЭ по показателям фосфорно-кальциевого обмена отличий выявлено не было ($p>0,05$).

При анализе маркеров костного обмена отмечалось повышение CTx (медиана 1,17 нг/мл [0,9; 1,54]), P1NP (медиана 512,3 нг/мл [321; 756,3]), при нормальном уровне остеокальцина (Me 100,9 нг/мл [56,9; 141,1]) и ЩФ (186,9 Ед/л [103,2; 280,17]). Снижение МПК до уровня остеопороза было выявлено у 1 мальчика (2,1%), до уровня остеопении – у 5 детей (10,7%), нормальная МПК – у 41 ребенка (87,2%). При этом, медиана BMD составила 0,83 [0,69; 1,01], Z-критерия DXA – -0,4 SD [-1,1; 0,6] (таб. 10).

Таблица 10. Характеристика показателей костного обмена в группе с ПБЭ в зависимости от пола детей

Показатель	**Мальчики (n = 19) Me [Q1; Q3]**	**Девочки (n = 28) Me [Q1; Q3]**	**p, U-тест**
Остеокальцин, нг/мл	115,3 [77,2; 154,2]	84,4 [52,9; 140,45]	0,162
P1NP, нг/мл	375,6 [156,3; 745,1]	653,3 [345,35; 760,95]	0,165
CTx, нг/мл	1,17 [0,9; 1,63]	1,17 [0,91; 1,48]	0,871
ЩФ, ЕД/л	224,75 [115,6; 339,8]	176,75 [101,9; 270,57]	0,335
BMD	0,8 [0,65; 1,04]	0,83 [0,75; 1]	0,762
Z-критерий DXA, SD	0,2 [-1,1; 1]	-0,6 [-1,05; 0,11]	0,313

Отставание костного возраста по данным рентгенографии кистей было выявлено у 9 детей (20,5%), опережение у 7 пациентов (15,9%).

Таким образом, у детей с ПБЭ были нормальными показатели кальция, фосфора и ПТГ, в связи с чем у большинства не было снижения МПК (87,2%). Различий в зависимости от пола пациентов не выявлено (p>0,05).

5.2 Минеральный и костный обмен у детей в ВБЭ (дистрофическая форма)

У пациентов с ДБЭ медиана уровня общего кальция в сыворотке крови составила 2,28 ммоль/л [2,15; 2,43], при этом отмечалась высокая частота гипокальциемии по общему кальцию (39,4%). У 39 пациентов (54,9%) была выявлена гипоальбуминемия (Me 36,6 г/л [30,2; 41,2], поэтому, для исключения ложнозаниженных показателей кальция был проведен пересчет кальция на альбумин [32].

При пересчете, большая часть гипокальциемии в связи с низким альбумином нивелировалась, и частота истиной гипокальциемии стала равна 10% (Me 2,38 ммоль/л [2,25; 2,48]). Данный показатель отражает истинный уровень кальция в сыворотке крови, с учетом изменения в концентрации альбумина, pH крови, влияния применения различных лекарств, или жирных кислот, связанных с альбумином, а также необычных сывороточных белков. Кальций, скорректированный на альбумин, стоит использовать в том случае, когда встает вопрос о назначении кальциевых добавок: их назначение необходимо только при истинной гипокальциемии.

Как отмечалось выше, в группе детей с ДБЭ была выявлена высокая частота недостаточности (у 16 пациентов, 22,5%) и дефицита витамина D (у 29 пациентов, 40%) (таб. 11).

Снижение МПК до уровня остеопении отмечалось у 24 пациентов (33,8%), остеопороз выявлен у 14 детей (19,7%). Обращало на себя внимание, что гипокальциемия, остеопения и остеопороз несколько чаще встречались у девочек, но статистический анализ значимой разницы не показал.

Таблица 11. Частота гипокальциемии, степеней недостаточности витамина D и МПК у детей с ДБЭ.

Показатель	Общее по группе, n (%)	Мальчики, n (%)	Девочки, n (%)	p, тест χ^2 Пирсона
Гипокальциемия по общему кальцию (<2,2 ммоль/л)	28 (39,4%)	10 (31,3%)	18 (46,2%)	>0,05
Гипокальциемия по кальцию, скор. на альбумин (<2,2 ммоль/л)	7 (9,9%)	2 (6,3%)	5 (12,8%)	>0,05
25(OH)D более 30 нг/мл	26 (36,6%)	12 (37,5%)	14 (35,9%)	>0,05
Недостаточность витамина D	16 (22,5%)	5 (15,6%)	11 (28,2%)	>0,05
Дефицит витамина D	22 (31,0%)	12 (37,5%)	10 (25,6%)	>0,05
Выраженный дефицит витамина D	7 (9,9%)	3 (9,4%)	4 (10,3%)	>0,05
МПК в пределах ожидаемых по возрасту значений	33 (46,5%)	17 (53,1%)	16 (41,0%)	>0,05
Остеопения	24 (33,8%)	9 (28,1%)	15 (38,5%)	>0,05
Остеопороз	14 (19,7%)	6 (18,8%)	8 (20,5%)	>0,05

Медиана уровня фосфора в крови составила 1,58 ммоль/л [1,45; 1,67], гиперфосфатемия была выявлена у 7 пациентов; медиана уровня магния составила 0,82 ммоль/л [0,77; 0,87], гипомагниемия отмечена у 4 детей (5,6%). Медиана уровня ПТГ составила 32,2 пг/мл [21,12; 41], повышение ПТГ отмечено только у 1 пациента (до 67,9 пг/мл) (таб. 12).

Креатинин (медиана 32,28 мкмоль/л [25; 38,6]) был ниже нормы у 23 обследуемых, у двоих пациентов отмечалось незначительное повышение креатинина (до 62 и 67 мкмоль/л). Повышение уровня ЩФ и ее высоконормальные значения были отмечены у 4 пациентов, высокие значения

P1NP – у 65 пациентов (91,5%, 36 девочек, 29 мальчиков), CTx – у 70 детей (98,6%), а повышение остеокальцина – у 29 пациентов (40,8%). Отставание в костном возрасте у детей с ДБЭ отмечено у 17 мальчиков (24%, на 20 мес. [7; 48]), и у 25 девочек (35.2%, на 34 мес. [15; 48]). У мальчиков уровни фосфора, кальция, ЩФ, остеокальцина, CTx и P1NP были несколько выше, чем у девочек. Однако статистически значимой разницы по полу не было выявлено.

Таблица 12. Сравнительная характеристика показателей минерального обмена в группе ДБЭ в зависимости от пола пациентов.

Показатель	**Мальчики (n=32) Me [Q1; Q3]**	**Девочки (n=39) Me [Q1; Q3]**	**p, U-test**
25(OH)D, нг/мл	22,2 [14,82; 38,78]	22,1 [12,43; 39,44]	0,746
BMD	0,535 [0,413; 0,7805]	0,596 [0,5; 0,777]	0,147
Z-критерий DXA, SD	-1,3 [-2,65; -0,55]	-1,3 [-2,1; 0,1]	0,972
ПТГ, пг/мл	32,7 [20,26; 40,15]	31,7 [21,8; 41,32]	0,826
Кальций общий, ммоль/л	2,29 [2,17; 2,46]	2,26 [2,12; 2,42]	0,306
Кальций, скорр. на альбумин, ммоль/л	2,41 [2,3; 2,49]	2,35 [2,25; 2,43]	0,079
Альбумин, г/л	36,4 [31,32; 40,65]	36,6 [30,1; 42,18]	0,746
Фосфор, ммоль/л	1,62 [1,50; 1,72]	1,53 [1,41; 1,65]	0,054
Магний, ммоль/л	0,82 [0,78; 0,85]	0,826 [0,75; 0,89]	0,532
Креатинин, ммоль/л	30,69 [25,36; 37,3]	33,69 [24,6; 41,5]	0,481
ЩФ, Ед/л	155,41 [114,73; 200,23]	149,19 [115; 206,76]	0,949
Остеокальцин, нг/мл	63,14 [41,69; 91,82]	65,33 [39,92; 84,5]	0,959
CTx, нг/мл	1,41 [1,19; 1,85]	1,31 [0,95; 1,54]	0,178
P1NP, нг/мл	464,75 [280,1; 850,2]	362,1 [152,1; 864]	0,285

При проведении сравнительного анализа, между группой с ПБЭ и группой с ДБЭ выявлены статистически значимые различия как по показателям фосфорно-кальциевого обмена, так и по маркерам ремоделирования костной ткани. Так, в группе с ДБЭ достоверно ниже был уровень кальция (Me 2,28 ммоль/л [2,15; 2,43] vs 2,46 ммоль/л [2,42; 2,54], $p<0,001$), альбумина (36,6 г/л [30,2; 41,2] vs 43,4 г/л [41,94; 45,2], $p<0,001$), креатинина (32,28 мкмоль/л [25; 38,6] vs 43,4 мкмоль/л [41,94; 45,2], $p=0,008$), остеокальцина (63,9 нг/мл [40,53; 84,5] vs 100,9 нг/мл [56,9;

141,1], p<0,001), Z-критерия DXA (-1,5 SD [-2,2; -0,4] vs -0,4 SD [-1,1; 0,6], p<0,001) и BMD (0,56 [0,46; 0,78] vs 0,83 [0,69; 1,01], p<0,001) (таб.13).

Таблица 13. Сравнительная характеристика показателей минерального и костного обмена в группе с ПБЭ и в группе с ДБЭ.

Показатель	**ДБЭ (n = 71) Me [Q1; Q3]**	**ПБЭ (n = 47) Me [Q1; Q3]**	**p, U-тест**
ПТГ, пг/мл	32,2 [21,12; 41]	40,3 [33,2; 50,12]	0,001*
Кальций общий, ммоль/л	2,28 [2,15; 2,43]	2,46 [2,42; 2,54]	0,001*
Альбумин, г/л	36,6 [30,2; 41,2]	43,4 [41,94; 45,2]	0,001*
Кальций, скорр. на альбумин, ммоль/л	2,38 [2,25; 2,48]	2,39 [2,34; 2,46]	0,190
Фосфор, ммоль/л	1,58 [1,45; 1,67]	1,64 [1,42; 1,78]	0,176
Магний, ммоль/л	0,82 [0,77; 0,87]	0,84 [0,8; 0,88]	0,216
Креатинин, мкмоль/л	32,28 [25; 38,6]	36,79 [31,89; 49,22]	0,008*
25(OH)D, нг/мл	22,1 [14,4; 39,08]	25,55 [16,74; 32,3]	0,524
Остеокальцин, нг/мл	63,9 [40,53; 84,5]	100,9 [56,9; 141,1]	0,001*
P1NP, нг/мл	441,8 [196,1; 864]	512,3 [321; 756,3]	0,709
CTx, нг/мл	1,32 [0,99; 1,64]	1,17 [0,9; 1,54]	0,110
ЩФ, ЕД/л	154,23 [115; 206,76]	186,9 [103,2; 280,17]	0,126
BMD	0,56 [0,46; 0,78]	0,83 [0,69; 1,01]	0,001*
Z-критерий DXA, SD	-1,5 [-2,2; -0,4]	-0,4 [-1,1; 0,6]	0,001*

*Примечание: *значимые отличия*

В связи с высоким процентом выявленной гипокальциемии по общему кальцию (39,4%), для более подробного анализа показателей минерального и костного обмена, нами проведено разделение группы пациентов с ДБЭ на подгруппы по уровню кальция: в подгруппу «1А» были включены пациенты с общим кальцием менее 2,2 ммоль/л (n=28, Me 2,13 ммоль/л [2,1; 2,16]), в подгруппу «1Б» с нормальным уровнем кальция (≥ 2,2 ммоль/л, n=43, Me 2,38 ммоль/л [2,3; 2,5]).

В подгруппе «1А» возраст детей был старше, чем в подгруппе «1Б» (8,75 лет [4,92; 12,38] vs 4,83 лет [2,83; 10,33], p=0,035, U-тест). По полу различий выявлено не было (p=0,201, тест χ^2 Пирсона).

У всех пациентов в подгруппе «1А» отмечалась недостаточность/дефицит витамина D и уровень 25(OH)D был значимо ниже, чем в подгруппе «1Б» (14,82 нг/мл [10,63; 24,34] vs 26,35 нг/мл [18,3; 43,77], p<0,001, U-тест). Также были ниже уровни фосфора (1,5 ммоль/л [1,37; 1,6] vs 1,63 ммоль/л [1,51; 1,75], p<0,001, U-тест), остеокальцина и CTx (Me остеокальцина 53,16 нг/мл [32,86; 64,61] vs 73,61 нг/мл [44,43; 111,9], p=0,001, U-тест; Me CTx 1,22 нг/мл [0,93; 1,38] vs 1,49 нг/мл [1,2; 1,83], p=0,015, U-тест) и ЩФ (122 Ед/л [78; 135,86] vs 178 Ед/л [139,31; 232,74], p=0,001, U-тест), а уровень P1NP между этими подгруппами не различался (p=0,617). Большее снижение МПК отмечалось также у пациентов в подгруппе «1А» (Me -2,05 SD [-2,6; -1,05] vs -1 SD [-2,1; -0,4], p=0,011). По уровню ПТГ, магния, креатинина, BMD подгруппы не отличались (p>0,05).

При проведении корреляционного анализа выявлена прямая связь средней силы между общим кальцием и альбумином (r=0,600, p=0,001), общим кальцием и ЩФ (r=0,550, p=0,001); прямая связь умеренной силы между общим кальцием и фосфором (r=0,456, p=0,001), общим кальцием и 25(OH)D (r=0,422, p=0,001), общим кальцием и Z-критерием DXA (r=0,340, p=0,004) и отрицательная слабая связь между общим кальцием и снижением МПК (r= -0,372, p=0,001), между 25(OH)D и ЩФ (r=0,317, p=0,007), между 25(OH)D и BMD (r=0,276, p=0,020).

Из анализа видно, что гипокальциемия напрямую зависела от уровня витамина D: у всех пациентов с гипокальциемией уровень 25(OH)D был ниже 30 нг/мл. Эти два фактора отрицательно влияли на минеральную плотность костной ткани, о чем говорит более выраженное снижение Z-критерия по данным DXA в подгруппе «1А».

Около 50% общего кальция плазмы связано с альбумином плазмы, остальной кальций находится в физиологически активном ионизированном свободном состоянии. В тех случаях, когда уровень альбумина плазмы низкий, уровень общего кальция плазмы оценивают, делая поправку на связывание кальция с белками. Учитывая высокий процент гипоальбуминемии (54,9%) – как важного фактора, влияющего на уровень истинного кальция в сыворотке крови, мы провели пересчет кальция на альбумин (формула указана выше): истинная

гипокальциемия после коррекции была выявлена у 7 пациентов (9,8%, Me кальция, скорректированного на альбумин 2,1 ммоль/л [1,97; 2,14], нормокальциемия – у 64 детей (90,2%, Me 2,30 ммоль/л [2,16; 2,46] (p=0,001).

Сравнение показателей в подгруппах, разделенных по уровню кальция, скорректированного на альбумин, учитывая ее малочисленность (n=7), не было корректно. Однако, стоит отметить, что при гипокальциемии достоверно выше был уровень ПТГ (46,25 пг/мл [32,1; 52,6] vs 31,55 пг/мл [20,26; 39,95], p=0,023) и CTx (0,993 нг/мл [0,789; 1,26] vs 1,34 нг/мл [1,065; 1,67], p=0,042), что также отражает влияние только истинной гипокальциемии на развитие вторичного гиперпаратиреоза и остеопороза (таб. 14).

Таблица 14. Сравнение показателей в подгруппах, разделенных по уровню кальция, скорректированного на альбумин.

Показатель	**Подгруппа с гипокальциемией по кальцию, скор. на альбумин (n=7) Me [Q1; Q3]**	**Подгруппа с нормокальциемией по кальцию, скор. на альбумин (n=64) Me [Q1; Q3]**	**p, U-test**
ПТГ, пг/мл	46,25 [32,1; 52,6]	31,55 [20,26; 39,95]	0,023*****
Альбумин, г/л	39,63 [37,4; 41,2]	35,78 [30,15; 41,365]	0,232
Фосфор, ммоль/л	1,46 [1,23; 1,57]	1,6 [1,465; 1,675]	0,064
Магний, ммоль/л	0,8 [0,74; 0,843]	0,825 [0,78; 0,89]	0,162
25(OH)D, нг/мл	21,29 [11,2; 45,18]	22,805 [14,53; 38,78]	0,678
Креатинин, мкмоль/л	36 [25,98; 53,6]	31,39 [24,8; 38,2]	0,345
ЩФ, Ед/л	119 [76,1; 154,23]	160,8 [120,6; 213,8]	0,059
P1NP, нг/мл	653 [123; 921]	436,65 [209,5; 862]	0,787
Остеокальцин, нг/мл	55,2 [27,67; 73,56]	65,25 [43,24; 84,95]	0,311
CTx, нг/мл	0,993 [0,789; 1,26]	1,34 [1,065; 1,67]	0,042*
BMD	0,654 [0,521; 0,896]	0,554 [0,443; 0,741]	0,186
Z-критерий DXA, SD	2,1 [-2,5; -1]	-1,35 [-2,2; -0,4]	0,297

*Примечание: *значимые отличия*

Кальций, скорректированный на альбумин, отрицательно коррелировал с ПТГ (r= -0,247, p=0,038), имел слабую прямую связь с фосфором (r=0,372,

p=0,001), с 25(OH)D (r=0,293, p=0,013) и с ЩФ (r=0,258, p=0,030), а также, слабую отрицательную связь с МПК (r= -0,280, p=0,018).

Таким образом, уровень кальция, скорректированного на альбумин, имеет принципиальное значение в распознании истинной гипокальциемии у больных ВБЭ.

Полученные нами результаты статистического анализа дали понять, что гипокальциемия – это один из пусковых факторов развития вторичного гиперпаратиреоза и вторичного остеопороза у пациентов с ДБЭ. Поэтому, при наличии истинной гипокальциемии необходимо, помимо препаратов витамина D, использовать кальциевые добавки.

При проведении корреляционного анализа до терапии Колекальциферолом, у остеокальцина отмечена положительная корреляция средней силы с CTx (r=0,600, p<0,001) с общим кальцием (r=0,521, p<0,001), слабой силы с кальцием, скорректированным на альбумин (r=0,250, p<0,036), умеренной силы с фосфором (r=0,398, p=0,001) и креатинином (r=0,336, p=0,004); умеренная положительная корреляция выявлена между CTx и общим кальцием (r=0,430, p<0,001), с альбумином и фосфором (r=0,333, p=0,005 и r=0,349, p=0,003, соответственно), а также с ЩФ и креатинином (r=0,361, p=0,002 и r=0,241, p=0,042, соответственно) (рис. 17-22).

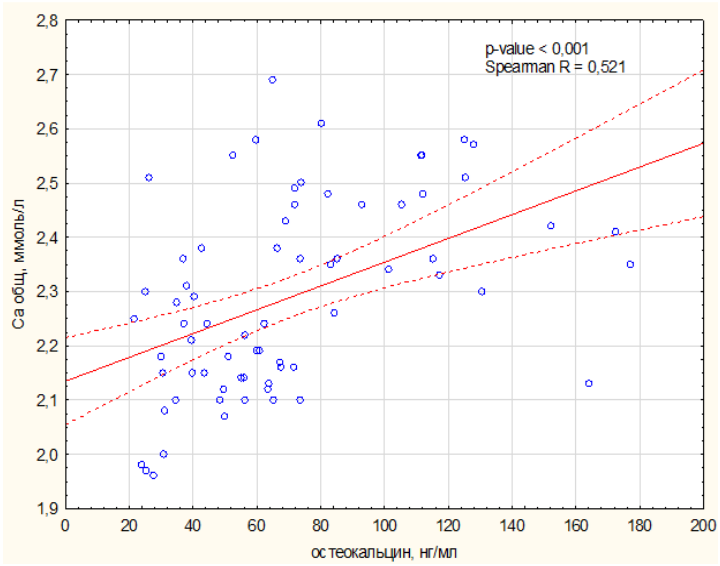


Рисунок 17. Корреляция общего кальция и остеокальцина у пациентов с ДБЭ до терапии Колекальциферолом

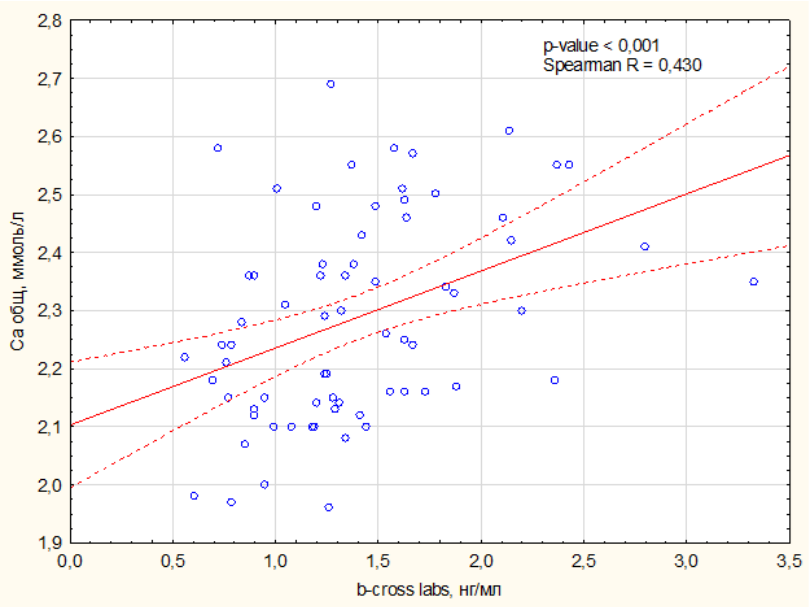


Рисунок 18. Корреляция общего кальция и CTx у пациентов с ДБЭ до терапии Колекальциферолом

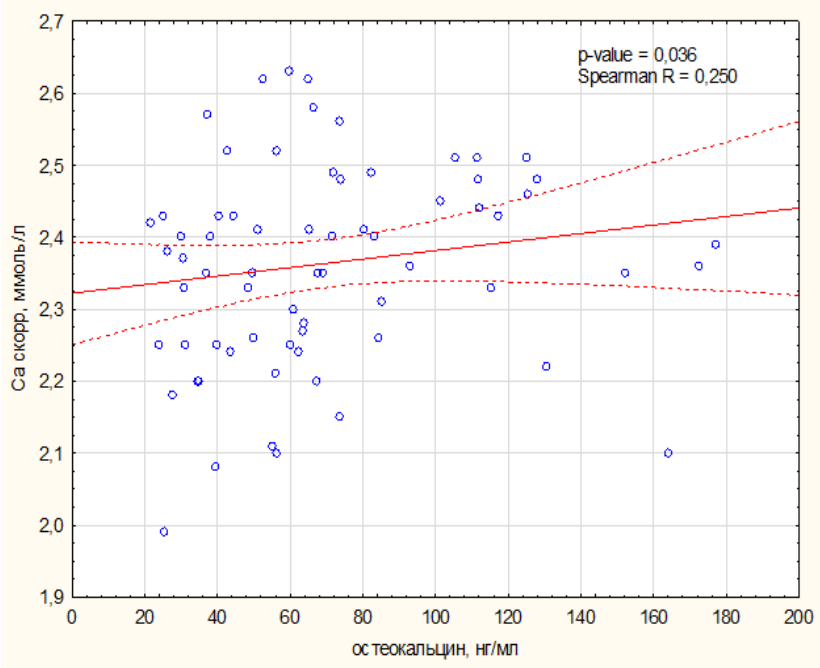


Рисунок 19. Корреляция кальция, скорректированного на альбумин с остеокальцином у пациентов с ДБЭ до терапии Колекальциферолом

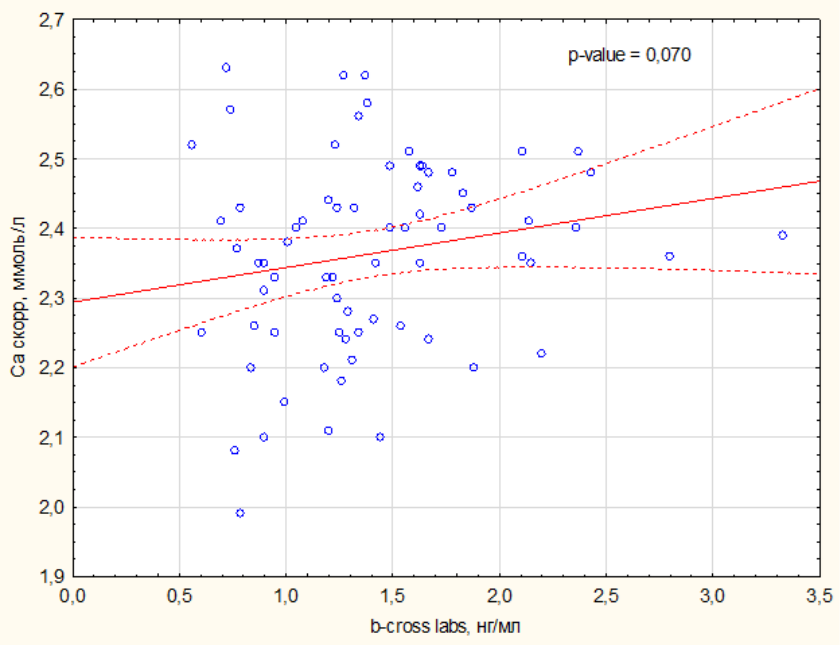


Рисунок 20. Корреляция кальция, скорректированного на альбумин с CTx у пациентов с ДБЭ до терапии Колекальциферолом

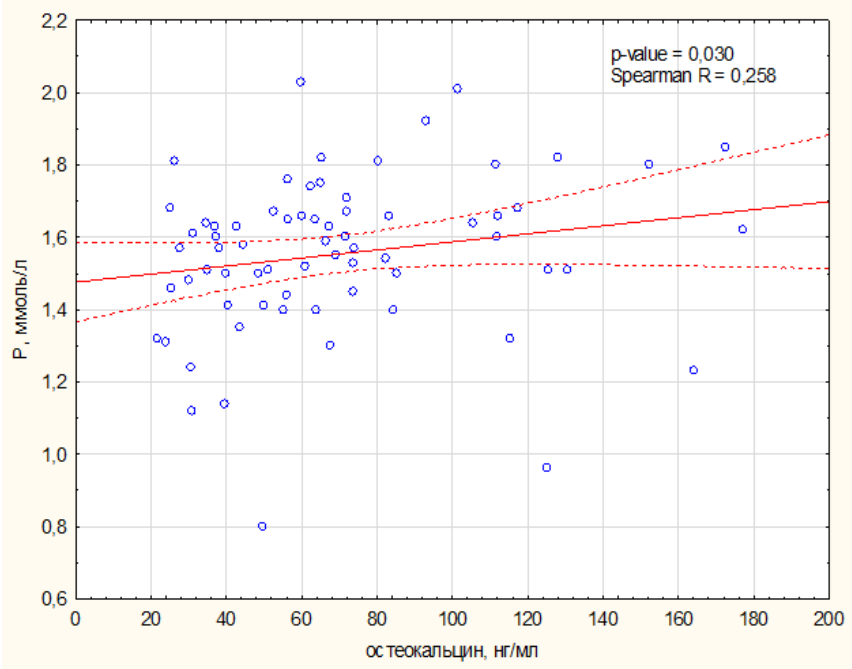


Рисунок 21. Корреляция фосфора и остеокальцина у пациентов с ДБЭ до терапии Колекальциферолом

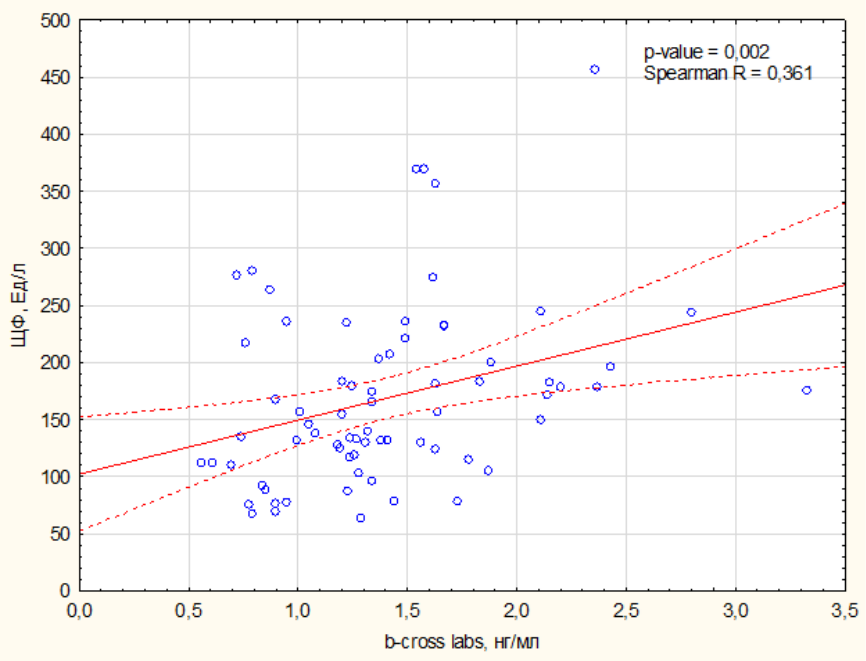


Рисунок 22. Корреляция ЩФ с СТх у пациентов с ДБЭ до терапии Колекальциферолом

Согласно проведенному анализу, уровень общего кальция и кальция, скорректированного на альбумин, положительно коррелировали с уровнем фосфора, 25(OH)D, ЩФ и отрицательно с МПК.

Таким образом, простая форма ВБЭ характеризуется менее выраженными нарушениями минерального и костного обмена, что обусловлено особенностями клинического течения заболевания. Также, вероятно в виду низкого процента дефицита витамина D у детей с ПБЭ и лучшего нутритивного статуса пациентов, отмечается достаточное усвоение таких элементов питания, как кальций, магний, фосфор, путем активного взаимодействия витамина D с рецепторами витамина D (VDR) в кишечнике. Данный механизм способен длительное время компенсировать недостаточность микроэлементов при нормальном уровне витамина D, что будет способствовать поддержанию нормального костного обмена.

У пациентов с ДБЭ в исследовании выявлен высокий процент снижения МПК: до уровня остеопении в 33,8%, до уровня остеопороза почти в 20%. Компрессионные переломы поясничного отдела позвоночника были выявлены в 2,8% случаев. Высокая частота субоптимальной обеспеченности витамином D (в

63,4% случаев), при сопутствующей гипокальциемии по общему кальцию (39,4% случаев) имели тесную корреляцию с маркерами костной резорбции, что говорит о более активных процессах костного обмена. При низком уровне кальция и витамина D также было показано наиболее выраженное снижение МПК. Выраженность нарушений костного обмена, также, как и недостаточная обеспеченность витамином D, нарастают с возрастом пациентов. Таким образом, необходима своевременная и индивидуальная по дозировкам терапия витамином D и при истинной гипокальциемии (исходя из уровня кальция, скорректированного на альбумин) – лечение препаратами кальция.

5.3 Взаимосвязь биомаркеров костного ремоделирования у детей с ДБЭ с нутритивным статусом и обеспеченностью витамином D

У пациентов в подгруппе «1А» (кальций общий менее 2,2 ммоль/л) (см. главу 2.2 «Дизайн исследования») отмечены более низкие показатели Z-score WAZ (-2,845 [-3,88; -1,47] vs -0,73 [-1,52; -0,11], p=0,001), а также Z-score HAZ и Z-score BAZ (таб. 15).

Таблица 15. Показатели нутритивного статуса в группе пациентов с ДБЭ, с разделением на подгруппы по уровню кальция.

Показатель	**Подгруппа «1А», (n=28) Me [Q1; Q3]**	**Подгруппа «1Б», (n=43) Me [Q1; Q3]**	**p, U-test**
Z-score WAZ	-2,845 [-3,88; -1,47]	-0,73 [-1,52; -0,11]	0,001*
Z-score HAZ	-2,245 [-3,15; -1,105]	-0,4 [-0,89; 0,24]	0,001*
Z-score BAZ	-2,705 [-4,25; -0,855]	-0,45 [-1,84; 0,11]	0,003*

*Примечание: *значимые отличия*

При делении группы с ДБЭ в зависимости от степени недостаточности питания (см. главу 2.2 «Дизайн исследования»: дети с Z-score BAZ <-2 – подгруппа «3А» (n=44, Me Z-score -0,205 [-0,865; 0,415]); дети с Z-score BAZ >-3/<-2 - «3Б» (n=7, Me Z-score -2,48 [-2,78; -2,22]); дети с Z-score BAZ < -3 - «3В» (n=20), Me Z-score -3,835 [-4,75; -3,615]), было выявлено, что в подгруппе «3В» пациенты были старше, чем в подгруппе «3Б» (11,88 лет [9,54; 12,79] vs 8,5 лет [7,25; 9,33], p<0,001) и чем в подгруппе «3А» (11,88 лет [9,54; 12,79] vs 4,13 лет

[2,29; 7,04], p=0,033), а также имели более низкий уровень магния, чем в подгруппе «3А» (0,78 ммоль/л [0,74; 0,84] vs 0,84 ммоль/л [0,79; 0,89], p=0,031) и общего кальция (2,16 ммоль/л [2,1; 2,33] vs 2,3 ммоль/л [2,23;2,48], p=0,001).

В подгруппе «3Б» уровень общего кальция также был ниже, чем, в подгруппе «3А» (p=0,003). У пациентов с тяжелой белково-энергетической недостаточностью медиана витамина D составила 16,37 нг/мл [11,81; 38,24], тогда как выраженный дефицит витамина D встречался чаще в подгруппе «3Б» (Me 9,36 нг/мл [9,11; 16,61], и уровень витамина D был в ней статистически значимо ниже, чем в подгруппе «3А» (24,6 нг/мл [19,625; 41,23], p=0,001) (рис. 23).

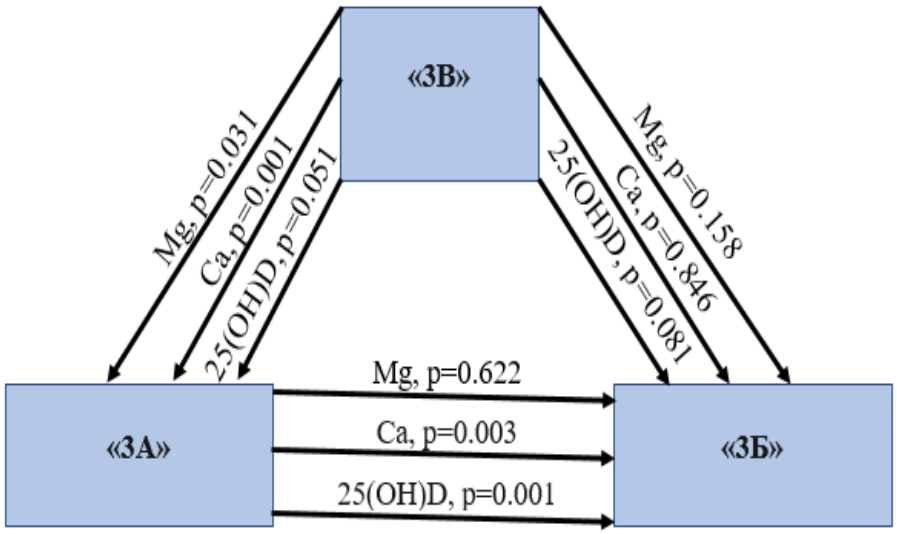


Рисунок 23. Сравнение подгрупп, разделенных в зависимости от степени недостаточности питания, по уровню магния, общего кальция и 25(OH)D

В подгруппе «3В» были более высокими уровни P1NP (555,05 нг/мл [325,2; 1100,78] vs 336,06 нг/мл [118,3; 712,215]), чем в подгруппе «3А» (p=0,007) и ПТГ (36 пг/мл [21,4; 43,87] vs 23 [16,9; 27,7]), чем в подгруппе «3Б» (p=0,213). Выраженное снижение Z-критерия DXA отмечалось в подгруппе «3В» по сравнению с подгруппой «3А» (-2,1 SD [-2,55; -1,65] vs -1 SD [-1,75; 0,35], p=0,003) (таб. 16). О повышении рисков переломов, в связи с этим, в подгруппе «3В» говорит более низкий уровень BMD по сравнению с подгруппой «3А» (0,499 [0,434; 0,625] vs 0,654 [0,494; 0,877], p=0,046).

Таблица 16. Характеристика показателей в подгруппах, разделенных по степени тяжести нутритивной недостаточности.

Признак	**Подгруппа «3А», Z-score BAZ <-2 (n=44) Me [Q1; Q3]**	**Подгруппа «3Б», Z-score BAZ>-3/<-2 (n=7) Me [Q1; Q3]**	**Подгруппа «3В», Z-score BAZ < -3 (n=20) Me [Q1; Q3]**
Возраст, лет	4,13 [2,29; 7,04]	8,5 [7,25; 9,33]	11,88 [9,54; 12,79]
Z-score WAZ	-0,57 [-1,1; 0,055]	-3,3 [-3,6; -2,66]	-3,9 [-4,505; -3,05]
Z-score HAZ	-0,345 [-1,005; 0,345]	-2,5 [-3,68; -1,31]	-2,63 [-3,735; -0,845]
Z-score BAZ	-0,205 [-0,865; 0,415]	-2,48 [-2,78; -2,22]	-3,835 [-4,75; -3,615]
P1NP, нг/мл	336,06 [118,3; 712,21]	523,1 [324,1; 1103]	555,05 [325,2; 1100,78]
Остеокальцин, нг/мл	72,1 [46,71; 111,75]	37,3 [30,12; 60,96]	60,15 [46,46; 71,81]
CTx, нг/мл	1,455 [1,115; 1,805]	0,949 [0,743; 1,41]	1,33 [1,03; 1,41]
25(OH)D, нг/мл	24,6 [19,62; 41,23]	9,36 [9,11; 16,61]	16,37 [11,81; 38,24]
ЩФ, Ед/л	176,425 [125,96; 218,9]	134,08 [112; 236,21]	130,56 [92; 169,5]
Креатинин, мкмоль/л	32,985 [27,64; 38,2]	25 [23; 33,04]	35,5 [23,69; 41,25]
BMD	0,654 [0,494; 0,877]	0,5 [0,461; 1,036]	0,499 [0,434; 0,625]
Z-критерий DXA, SD	-1 [-1,75; 0,35]	-2,2 [-2,4; -0,5]	-2,1 [-2,55; -1,65]
Костный возраст, отставание, мес.	17 [9; 25]	36 [24; 144]	36 [18; 48]

Таким образом, пациенты с тяжелой белковой-энергетической недостаточностью характеризуются более низким уровнем макро- и микроэлементов (магния, кальция, витамина D), и имеют более выраженное снижение МПК, Z-критерия по данным DXA, и, как следствие, повышенное костеобразование (высокий уровень P1NP).

При проведении корреляционного анализа среди исследуемых показателей, отмечена умеренная прямая корреляция Z-score WAZ с общим кальцием (r=0,441, p<0,001, тест Спирмена), с альбумином (r=0,617, p<0,001) и Z-критерием (r=0,343, p=0,003), слабая прямая корреляция Z-score WAZ с 25(OH)D (r=0,288, p=0,015), с ЩФ (r=0,261, p=0,028), и слабая обратная корреляция Z-score WAZ с P1NP (r= -0,272, p=0,022) и умеренная обратная корреляция Z-score WAZ с МПК (r= -0,322, p=0,006).

Аналогичная статистически значимая взаимосвязь прослеживалась с этими же показателями при оценке Z-score HAZ и Z-score BAZ. Выраженная БЭН приводит к распаду белка, преимущественно в мышечной ткани, уменьшается концентрация альбумина крови. Его уровень продемонстрировал статистически достоверную связь с основными антропомометрическими индексами: отмечена прямая корреляция средней силы между альбумином и Z-score BAZ (r=0,614, p=0,001), альбумином и Z-score WAZ (r=0,617, p=0,001), умеренная прямая между альбумином и Z-score HAZ (r=0,443, p=0,001) (рис. 24-40).

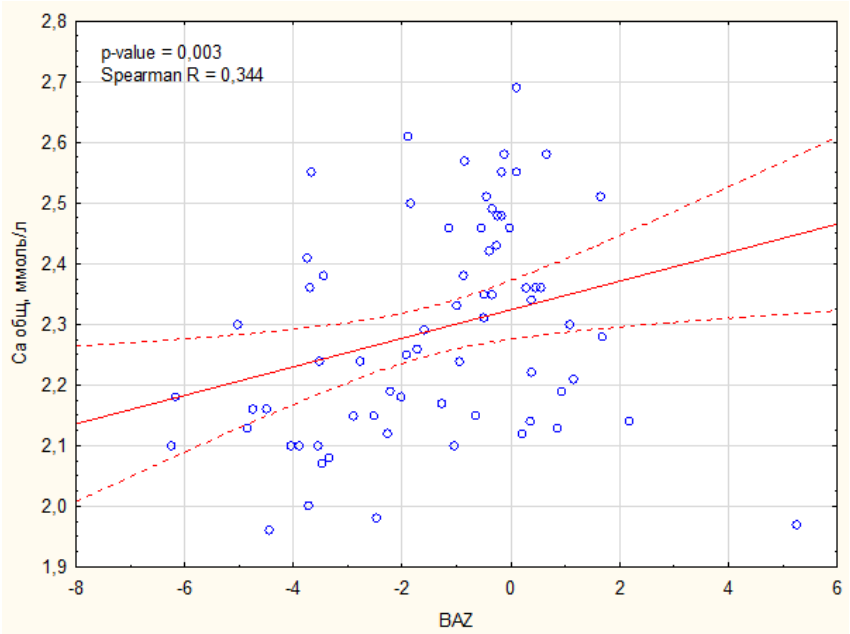


Рисунок 24. Корреляция Z-score BAZ с общим кальцием у пациентов с ДБЭ до терапии Колекальциферолом

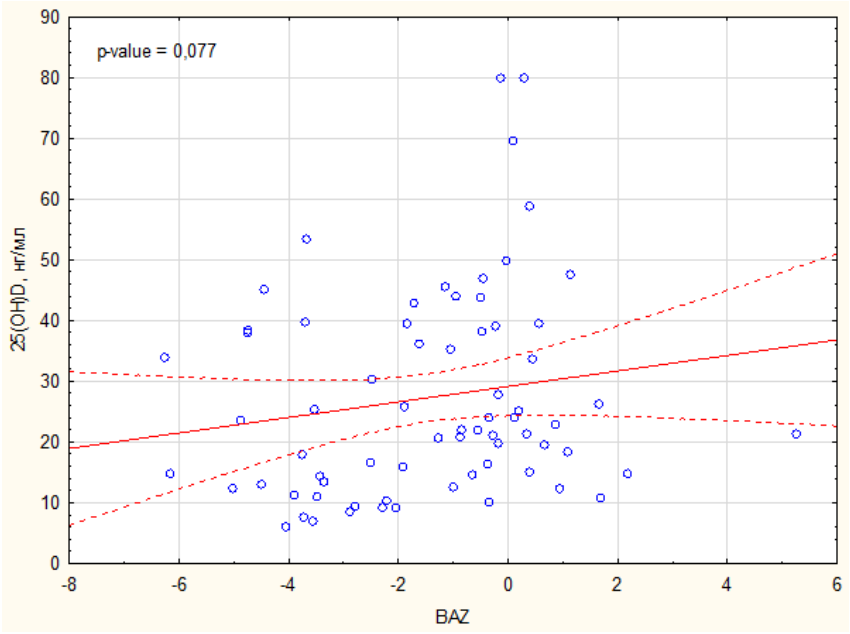


Рисунок 25. Корреляция Z-score BAZ с 25(OH)D у пациентов с ДБЭ до терапии Колекальциферолом

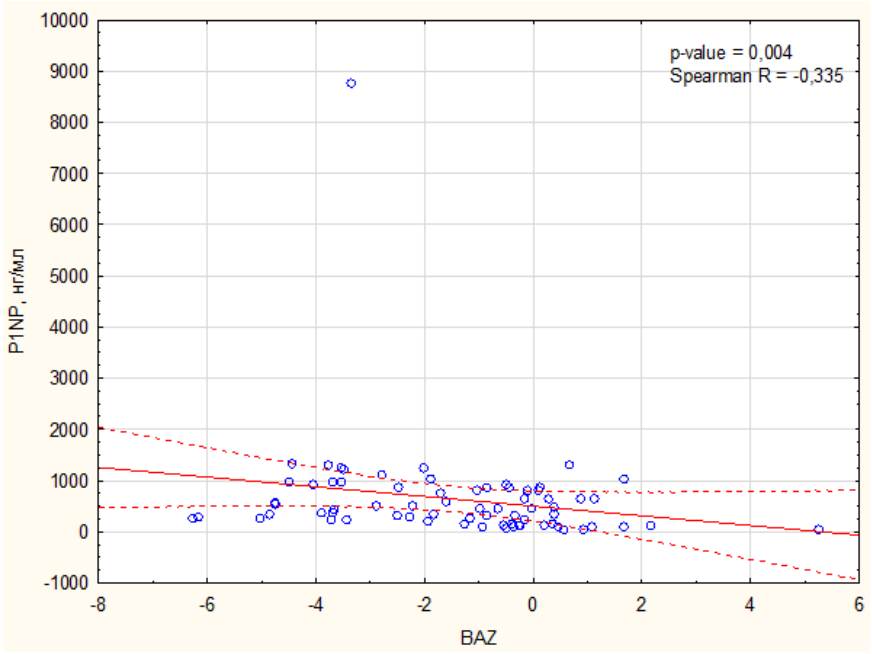


Рисунок 26. Корреляция Z-score BAZ с P1NP у пациентов с ДБЭ до терапии Колекальциферолом

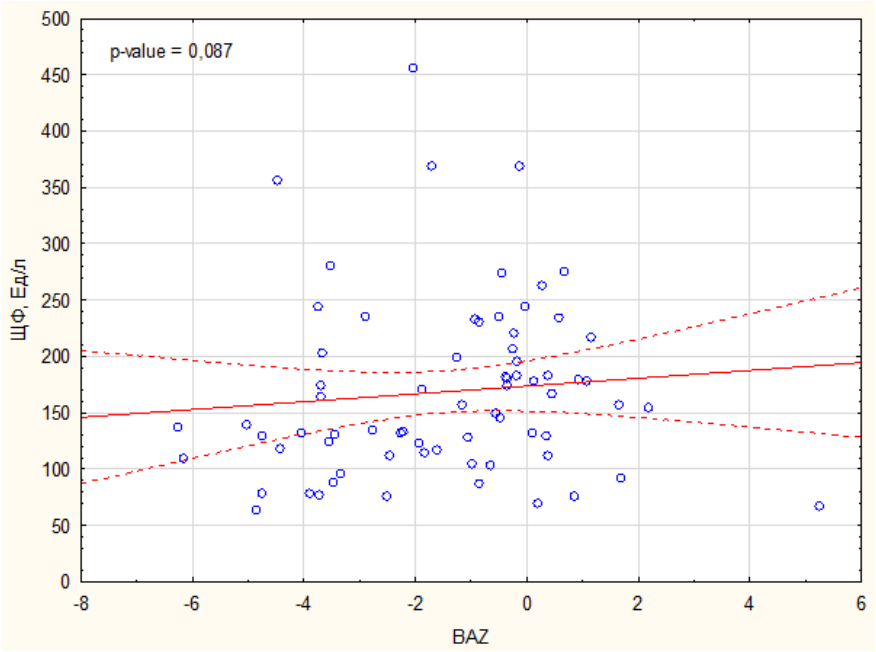


Рисунок 27. Корреляция Z-score BAZ с ЩФ у пациентов с ДБЭ до терапии Колекальциферолом

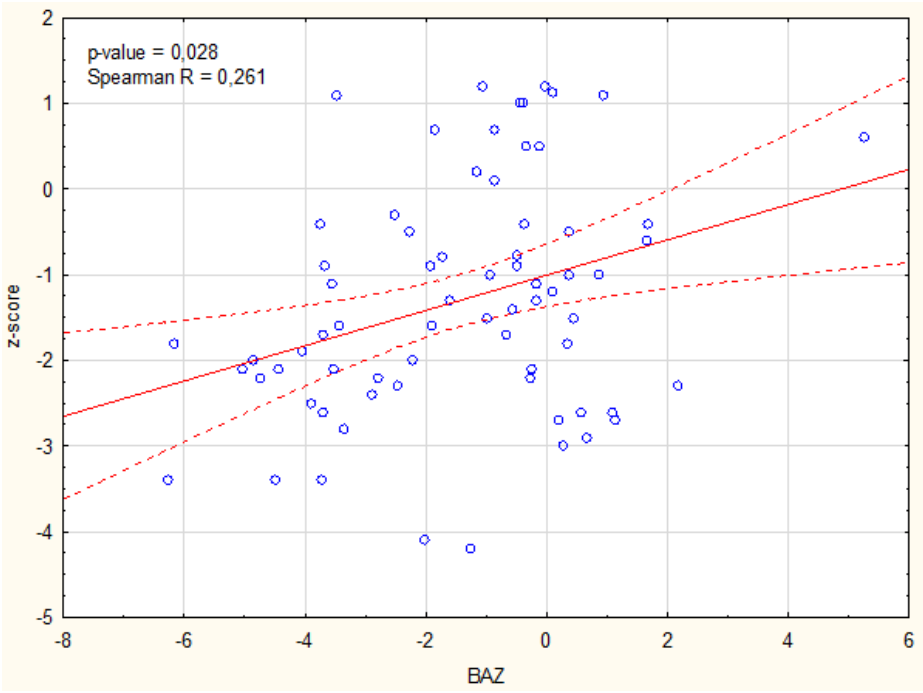


Рисунок 28. Корреляция Z-score BAZ с Z-критерием по данным DXA у пациентов с ДБЭ до терапии Колекальциферолом

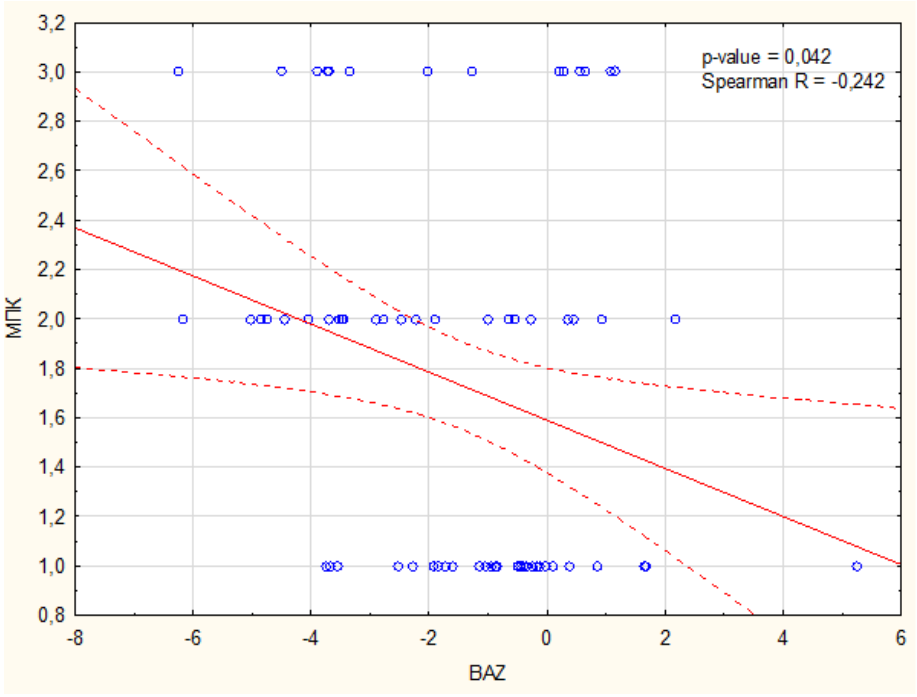


Рисунок 29. Корреляция Z-score BAZ с МПК у пациентов с ДБЭ до терапии Колекальциферолом

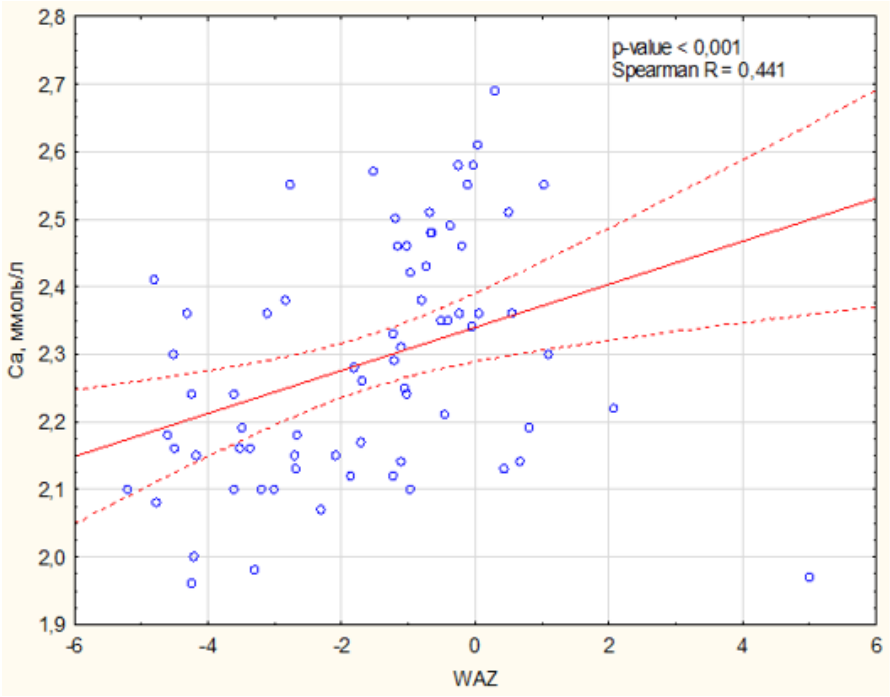


Рисунок 30. Корреляция Z-score WAZ с общим кальцием у пациентов с ДБЭ до терапии Колекальциферолом

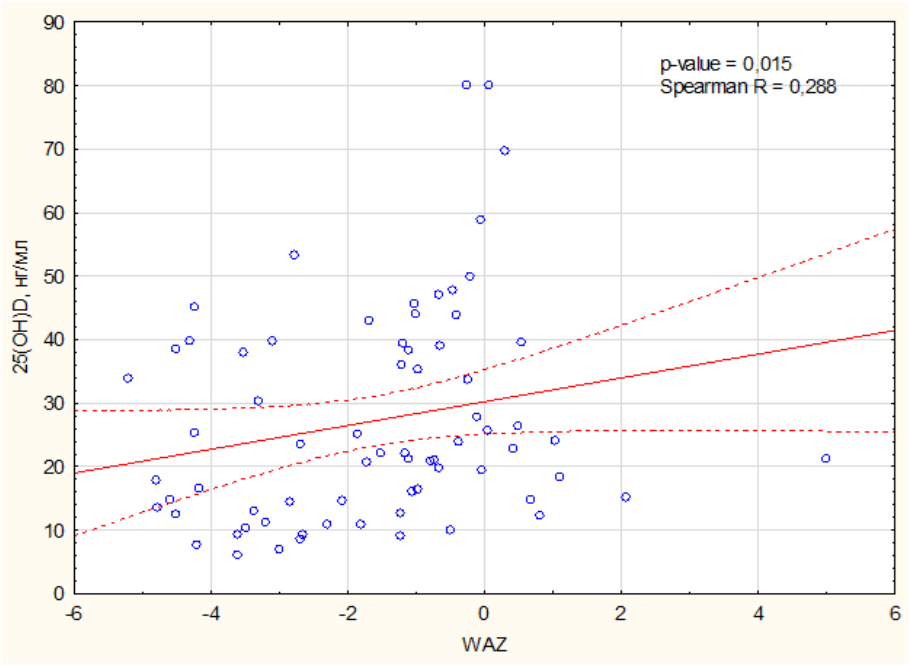


Рисунок 31. Корреляция Z-score WAZ с 25(OH)D у пациентов с ДБЭ до терапии Колекальциферолом

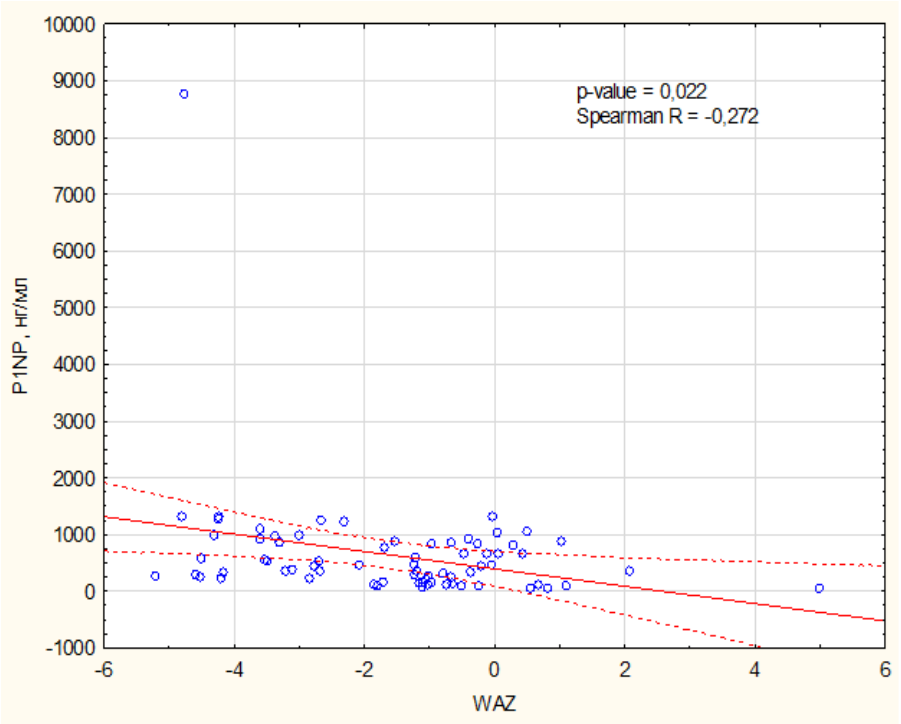


Рисунок 32. Корреляция Z-score WAZ с P1NP у пациентов с ДБЭ до терапии Колекальциферолом

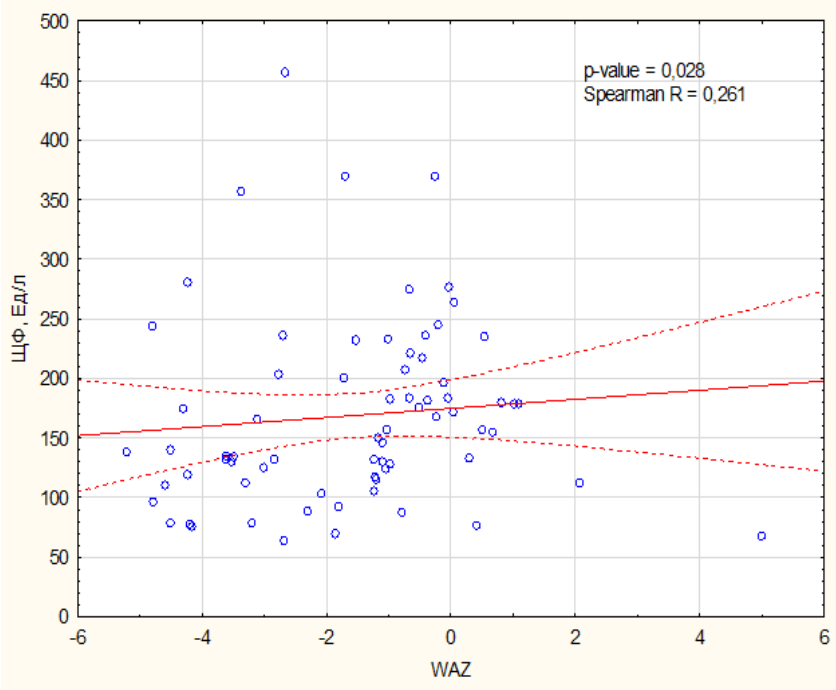


Рисунок 33. Корреляция Z-score WAZ с ЩФ у пациентов с ДБЭ до терапии Колекальциферолом

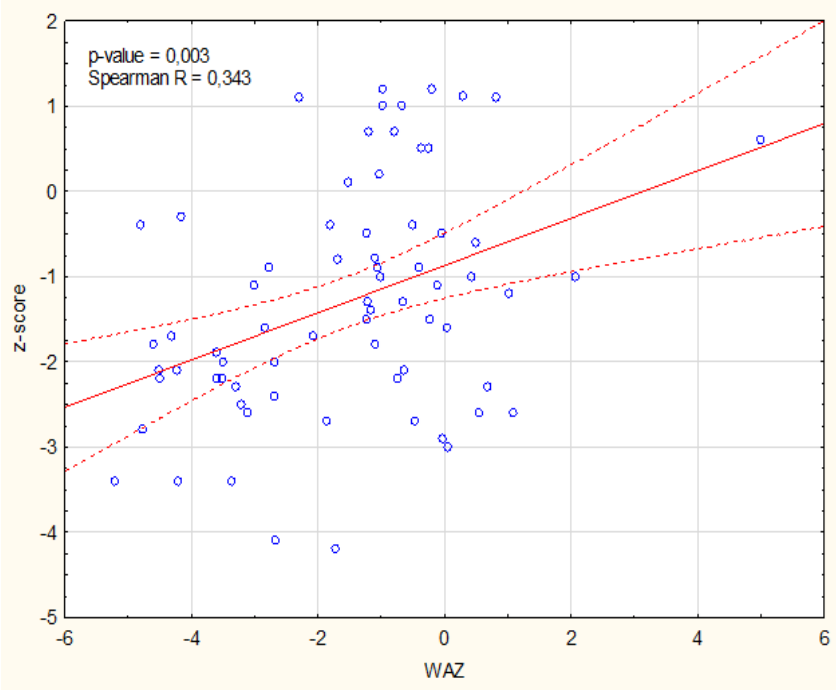


Рисунок 34. Корреляция Z-score WAZ с Z-критерием по данным DXA у пациентов с ДБЭ до терапии Колекальциферолом

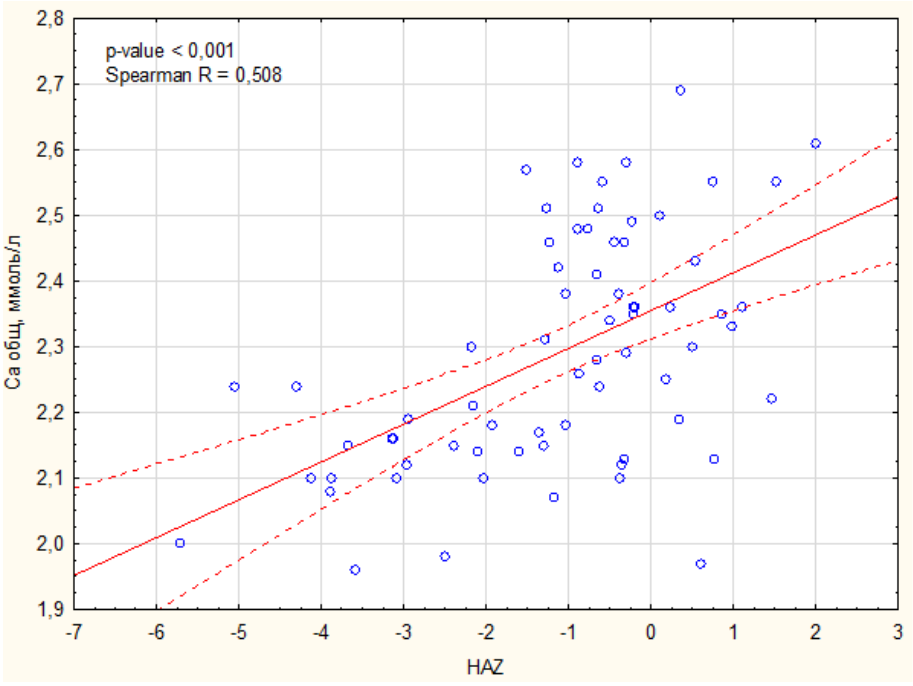


Рисунок 35. Корреляция Z-score HAZ с общим кальцием у пациентов с ДБЭ до терапии Колекальциферолом

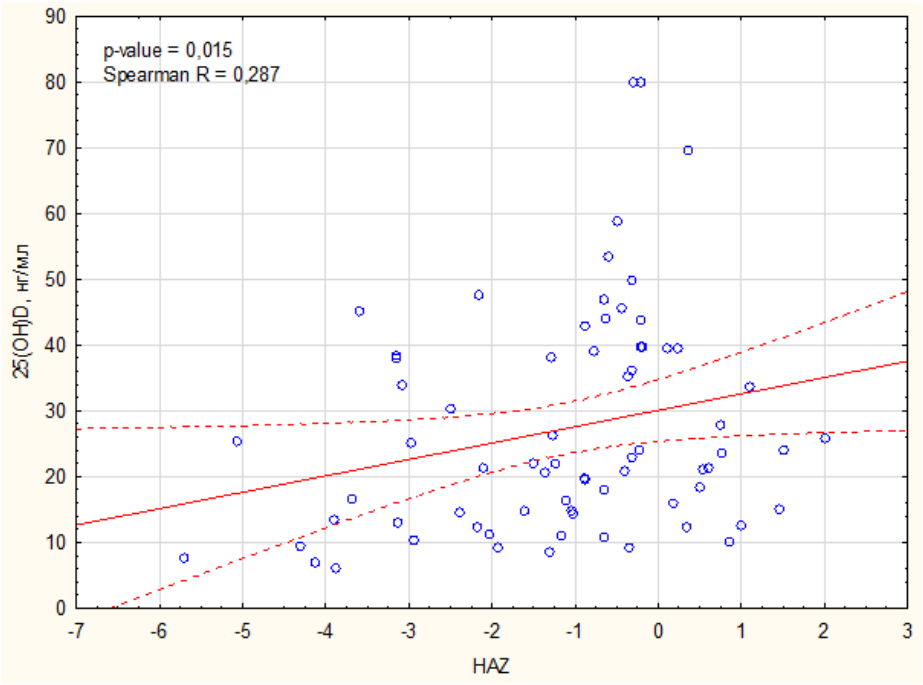


Рисунок 36. Корреляция Z-score HAZ с 25(OH)D у пациентов с ДБЭ до терапии Колекальциферолом

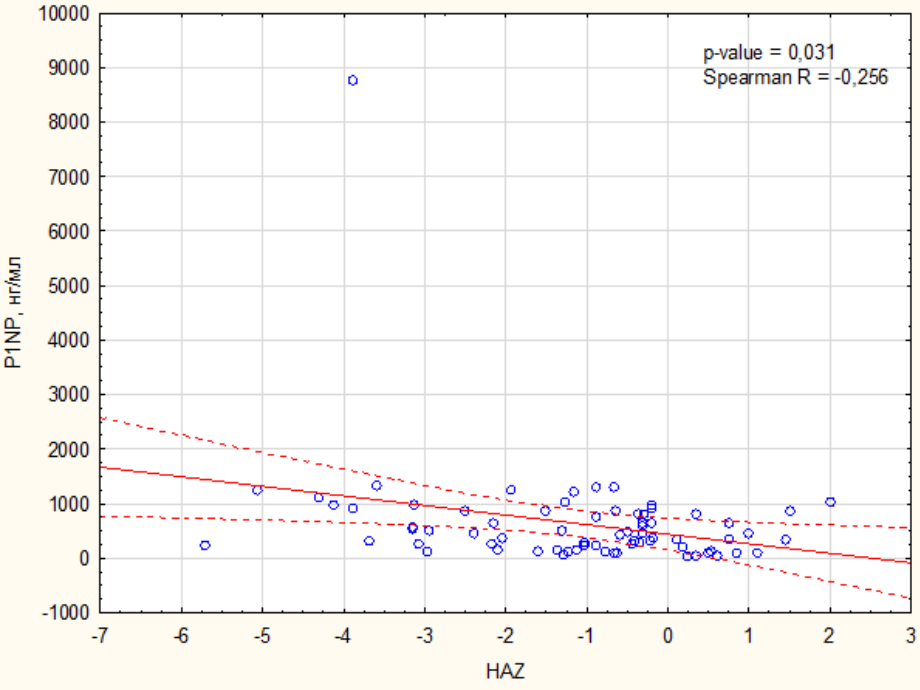


Рисунок 37. Корреляция Z-score HAZ с P1NP у пациентов с ДБЭ до терапии Колекальциферолом

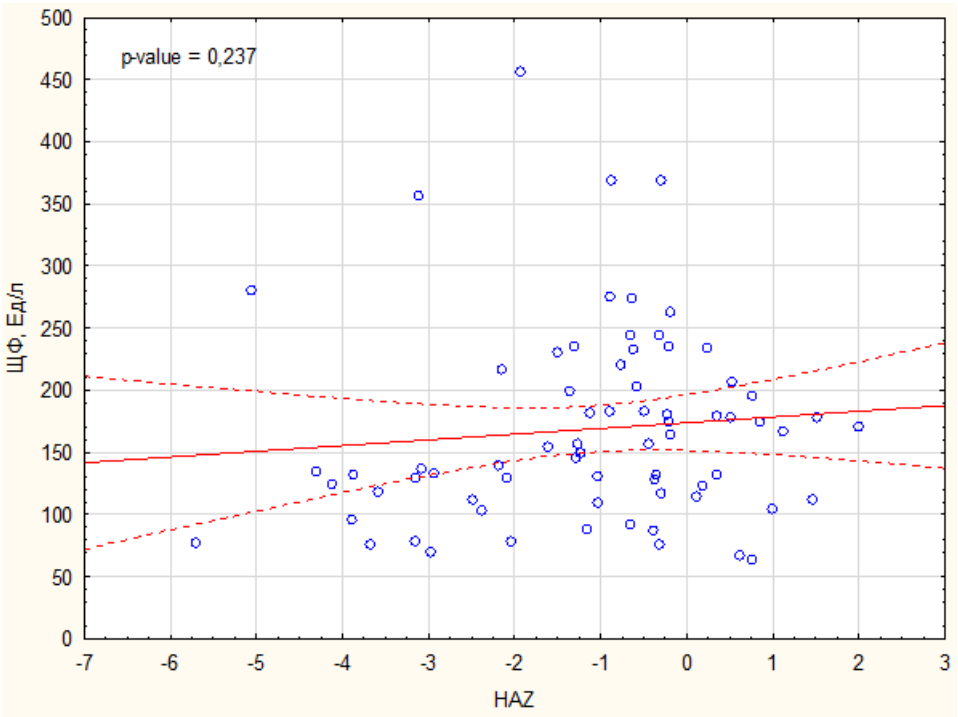


Рисунок 38. Корреляция Z-score HAZ с ЩФ у пациентов с ДБЭ до терапии Колекальциферолом

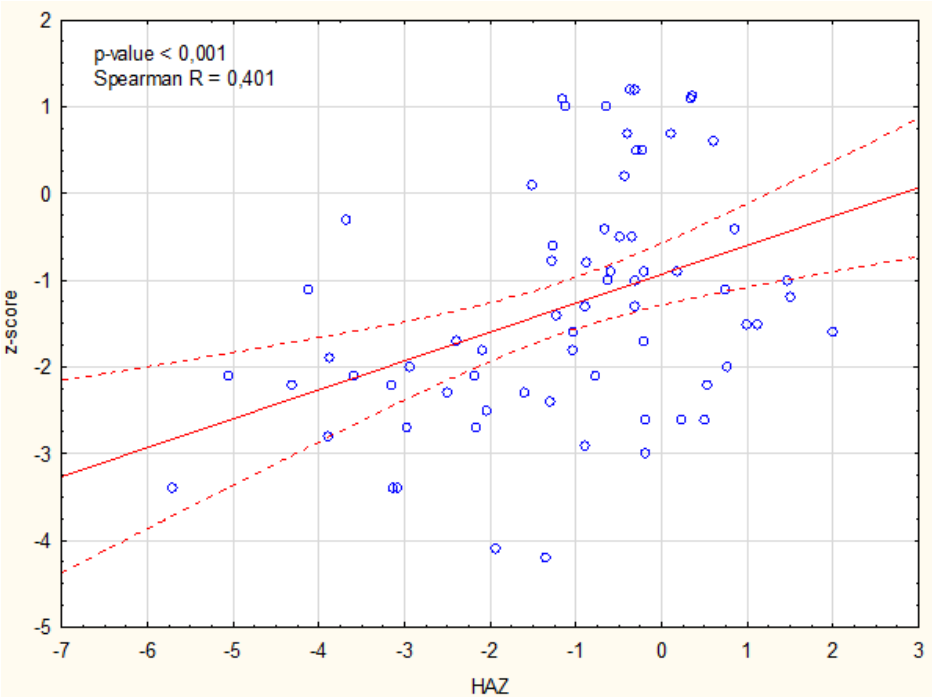


Рисунок 39. Корреляция Z-score HAZ и Z-критерий по данным DXA у пациентов с ДБЭ до терапии Колекальциферолом

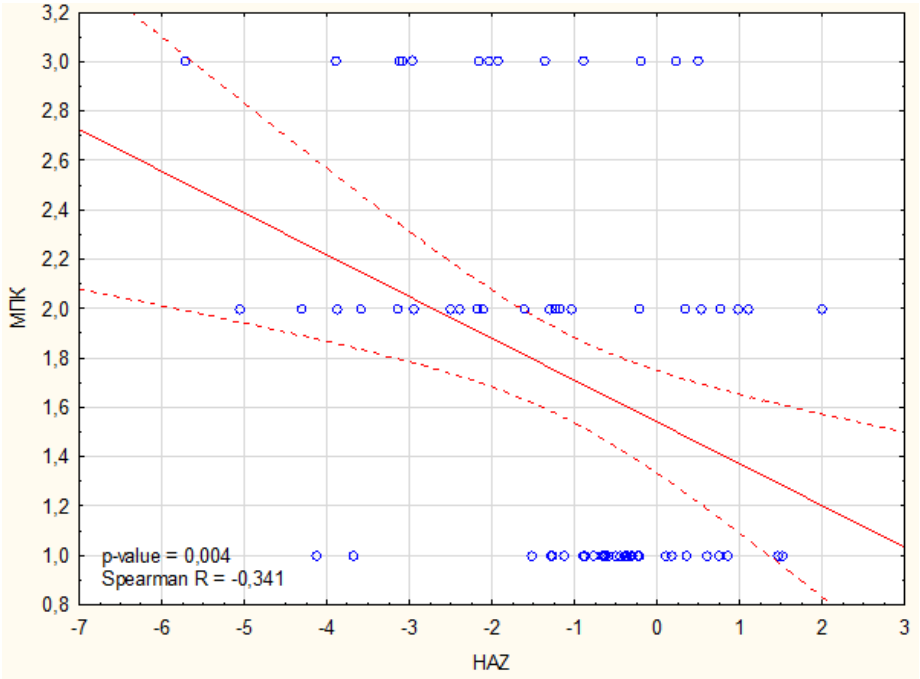


Рисунок 40. Корреляция Z-score HAZ с МПК у пациентов с ДБЭ до терапии Колекальциферолом

На рисунке 41 суммированы результаты корреляционного анализа показателей нутритивного статуса с составляющими минерального и костного обмена у пациентов с ДБЭ до терапии Колекальциферолом.

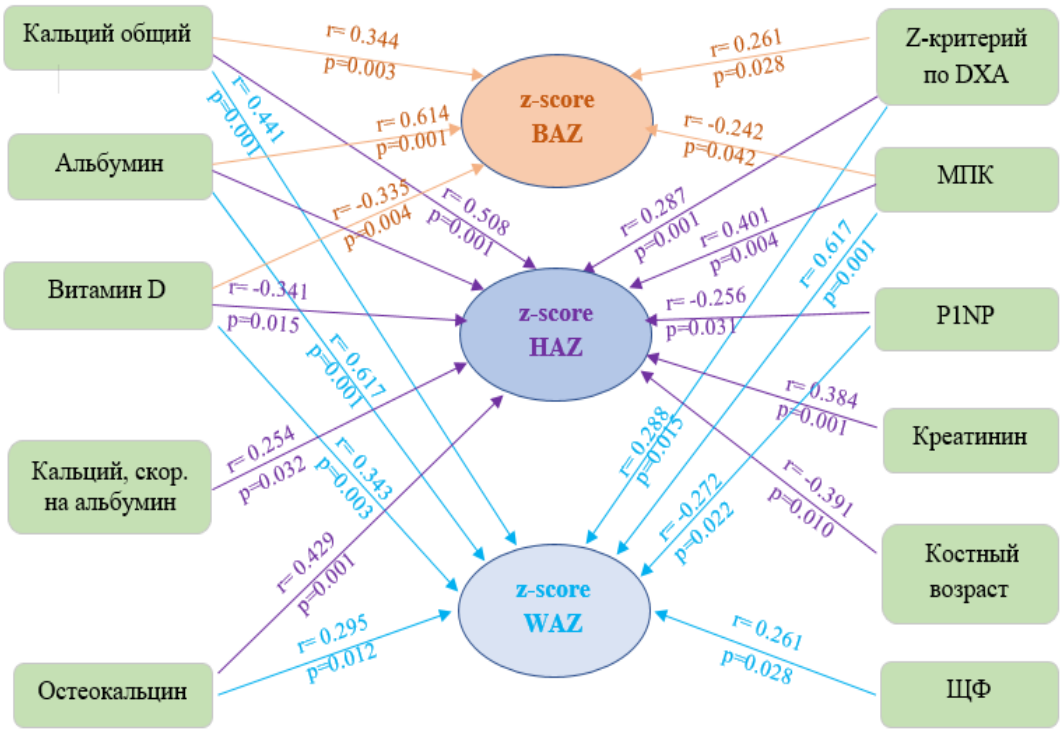


Рисунок 41. Корреляционный анализ: взаимосвязь Z-score BAZ, HAZ и WAZ с показателями минерального и костного обмена у пациентов с ДБЭ до терапии Колекальциферолом

Хотя в подгруппе с умеренной белково-энергетической недостаточностью («3Б») было всего 7 пациентов, стоит отметить, что у них уже были ниже показатели кальция и витамина D, чем у пациентов в подгруппе «3А», что говорит о необходимости как можно более раннего начала коррекции их дефицита с целью предотвращения последующих тяжелых осложнений.

Согласно исследованию, пациенты с тяжелой белково-энергетической недостаточностью (подгруппа «3В») были старше, чаще имели дефицит витамина D, гипоальбуминемию, гипокальциемию, гипомагниемию и снижение минеральной плотности костей со значимым повышением костеобразования, диагностированным с помощью лабораторных критериев (высокий уровень P1NP), а также при проведении рентгеновской денситометрии (Z-критерий DXA, BMD). Наиболее ранним лабораторным маркером активного костного обмена (костеообразование) в данном случае выступил P1NP.

5.4 Анализ состояния минерального и костного обмена у детей с ВБЭ, в зависимости от физической активности

Все пациенты с простой формой заболевания имели сравнительно адекватную физическую нагрузку и чаще бывали на улице. Поэтому не было необходимости подразделения детей с ПБЭ по этому признаку.

Группа детей с ДБЭ была разделена на подгруппы в зависимости от объема физической нагрузки.

Сравнительно адекватную физическую нагрузку имели 39 детей – эти дети самостоятельно передвигались, ежедневно (в течение 30-60 минут) проходили занятия с большой и умеренной интенсивностью (пробежка, ходьба, гимнастика) (подгруппа с нормальной физической активностью).

Передвигались самостоятельно, но в виду клинического течения заболевания редко и недолго (ходьба, лечебно-физическая культура, выполнение домашних дел, менее 30 мин в день) – 24 ребенка (подгруппа со сниженной физической активностью).

У 8 детей, которые передвигались на инвалидном кресле, объем физической нагрузки был резко снижен (подгруппа с резко сниженной физической активностью).

В подгруппе с резко сниженной физической нагрузкой уровень витамина D был самым низким и составил 13,92 нг/мл [10,9; 26,9], в подгруппе с низкой физической активностью - 25,49 нг/мл [13,95; 39,6], в подгруппе с нормальной физической активностью - 22,1 нг/мл [16,33; 39,55], хотя статистически значимой разницы между подгруппами по статусу витамина D нами не было выявлено ($p>0.05$).

В подгруппе с резко сниженной физической нагрузкой по сравнению с подгруппой с нормальной физической активностью, статистически значимо ниже были уровни общего кальция, альбумина, остеокальцина, Z-критерия по данным DXA. Также в подгруппе с резко сниженной физической нагрузкой, но без статистической значимости были ниже уровни фосфора, креатинина, CTx, ЩФ, BMD, и выше уровни ПТГ и P1NP (рис. 42-44).

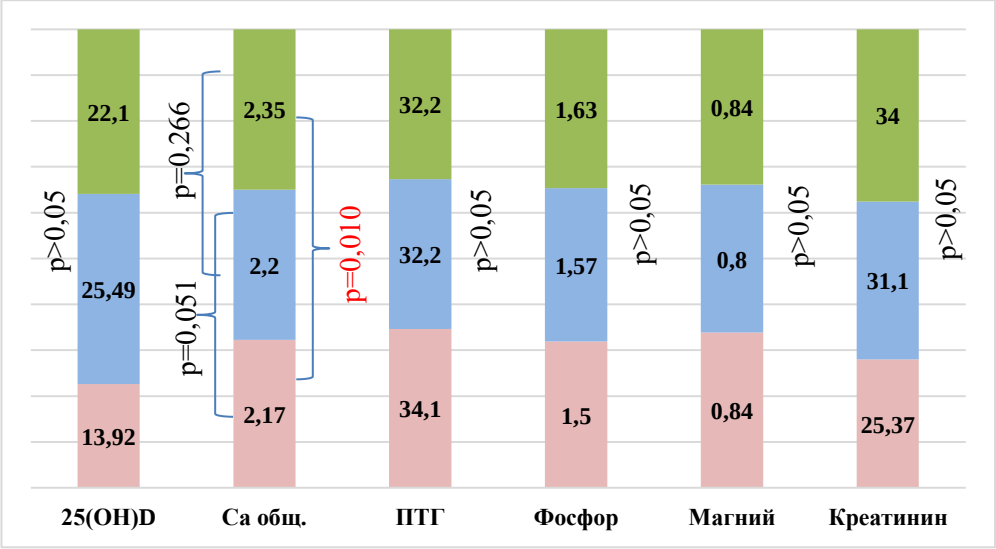


Рисунок 42. Сравнение показателей минерального обмена у пациентов с ДБЭ в зависимости от физической активности

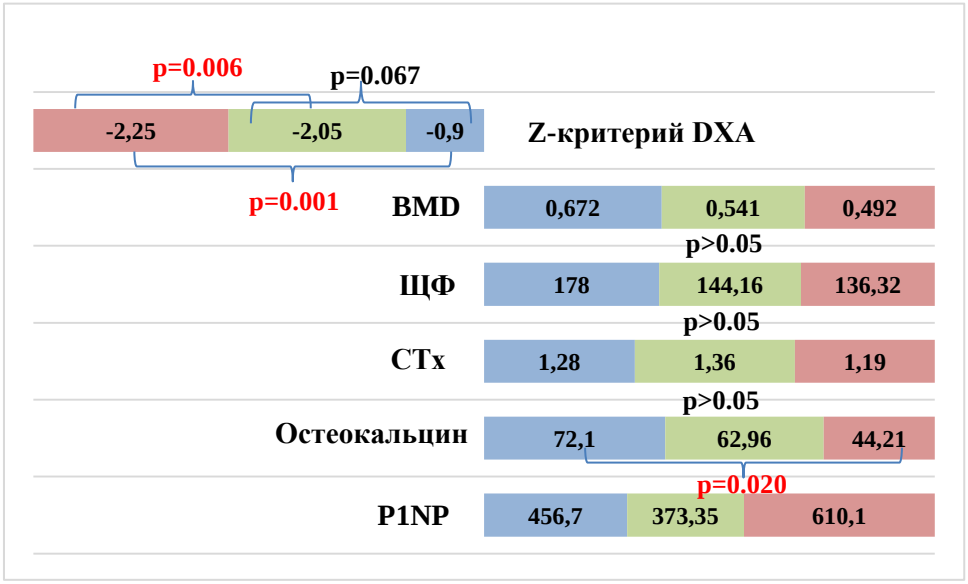


Рисунок 43. Сравнение показателей минерального обмена у пациентов с ДБЭ в зависимости от физической активности

В подгруппе с резко сниженной физической нагрузкой был значимо ниже Z-score антропометрических показателей: медиана Z-score WAZ составила -3,48 [-4,55; -2,99] (p=0.001 при сравнении подгруппы с резко сниженной физической нагрузкой с подгруппой с нормальной физической нагрузкой и с подгруппой с низкой физической активностью), Z-score HAZ -2,34 [-3,11; -1,49] (p=0,009 при сравнении подгруппы с резко сниженной физической нагрузкой с подгруппой с нормальной физической нагрузкой; p=0,024 при сравнении подгруппы с резко сниженной физической нагрузкой с подгруппой с низкой физической активностью), Z-score BAZ -4,68 [-5,6; -2,63] (p=0,001 при сравнении подгруппы с резко сниженной физической нагрузкой с подгруппой с нормальной физической нагрузкой и с нормальной физической нагрузки) (рис. 44).

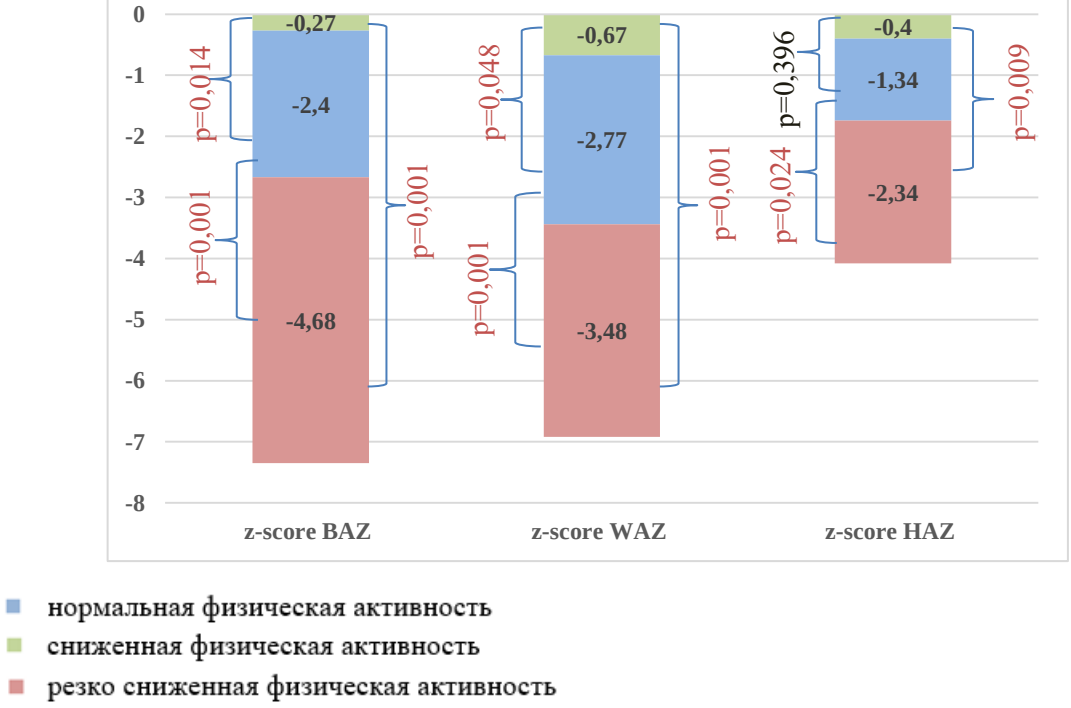


Рисунок 44. Z-score BAZ, WAZ и HAZ в зависимости от физической активности, медианы

При анализе МПК в подгруппе с резко сниженной физической активностью у всех Z-критерий был меньше -2,0 SD: остеопения выявлена у 5 пациентов (62,5%), остеопороз у 3 детей (37,5%) (таб. 17).

Таблица 17. Минеральная плотность костной ткани у детей с ДБЭ, в зависимости от физической активности.

МПК	Подгруппа с резко сниженной физической активностью n=8	Подгруппа со сниженной физической активностью n=24	Подгруппа с нормальной физической активностью n=39
В пределах ожидаемых по возрасту значений	0	8 (33,3%)	25 (64,1%)
Остеопения	5 (62,5%)	11 (45,8%)	8 (20,5%)
Остеопороз	3 (37,5%)	5 (20,8%)	6 (15,4%)

В подгруппе с резко сниженной физической активностью достоверно чаще встречался остеопороз (p=0,008, тест χ^2 Пирсона).

Как видно из анализа, маломобильные тяжелые пациенты, состояние которых характеризовалось низким нутритивным статусом, имели ниже уровень кальция, 25(OH)D и у них чаще встречалось выраженное снижение минеральной плотности костей (остеопения в 62,5% случаев, остеопороз в 37,5%).

Известно, что малоподвижный образ жизни нарушает перемещение витамина D из кожи в кровь [10], однако у больных с такой тяжелой многофакторной патологией как дистрофическая форма ВБЭ, вклад гиподинамиии трудно оценить на фоне действия таких факторов как резкое снижение нутритивного статуса.

ГЛАВА 6. АНАЛИЗ МИНЕРАЛЬНОГО И КОСТНОГО ОБМЕНА ПОСЛЕ КОРРЕКЦИИ СТАТУСА ВИТАМИНА D

Материалы данной главы были опубликованы в статье Прониной И.Ю., Макаровой С.Г., Мурашкина Н.Н. с соавт. [42] и в сборнике тезисов [43].

6.1 Коррекция обеспеченности витамином D и динамика клинико-лабораторных показателей у пациентов с ВБЭ на фоне коррекции

Всем пациентам назначался Колекальциферол, учитывая возраст, в дозе, согласно общепринятым рекомендациям [45]. Лечебная доза Колекальциферола при недостаточности витамина D составила 2000 МЕ/сут на 1 месяц, при дефиците витамина D – 3000 МЕ/сут на 1 месяц, при глубоком дефиците – 4000 МЕ/сут. В связи с тем, что в ряде случаев объем специализированных продуктов, получаемых детьми, был достаточно большой, суточная доза Колекальциферола рассчитывалась с учетом количества витамина D, получаемого со смесью. Через 1 месяц терапии уровень витамина D достиг целевой (более 30 нг/мл), в связи с чем пациентам было рекомендовано продолжить терапию в поддерживающей дозе (приложение 5).

При обследовании через 6 месяцев оценивалась комплаентность в отношении выполнения рекомендаций по приему витамина D и рассчитывалась среднесуточная доза Колекальциферола за 6 месяцев.

6.1.1 Обеспеченность витамином D у пациентов с ПБЭ на фоне коррекции

Через 1 месяц терапии у пациентов с ПБЭ уровень витамина D достиг целевого (более 30 нг/мл), в связи с чем было рекомендовано продолжить терапию в поддерживающей дозе. При обследовании через 6 месяцев у детей с ПБЭ профилактические дозы были эффективны (уровень 25(OH)D у всех был более 30 нг/мл), поэтому дальше в расчет эту категорию детей не брали.

6.1.2 Обеспеченность витамином D и динамика клинико-лабораторных показателей у пациентов с ДБЭ на фоне коррекции

Всем пациентам с ДБЭ на 6 месяцев назначался Колекальциферол согласно общепринятым рекомендациям [45]. Через *6 месяцев проведен анализ соблюдения рекомендаций.*

Пациентов с ДБЭ можно было разделить на 3 группы. Было выявлено, что у части детей рекомендации не были выполнены полностью. Так, 8 пациентов (11,2%) принимали препарат в течение 1 месяца, далее не постоянно принимали препарат или совсем не принимали в связи с ухудшением состояния ребенка, боязнью аллергических реакций или недооценкой данного вида вмешательства. Медиана суточной дозы витамина D у пациентов, которые пропускали прием витамина D, составила 250 МЕ [150; 400]. В последующий анализ эффективности терапии данные этих пациентов не включались.

38 пациентов (53,6%) получали витамин D преимущественно за счет лечебной смеси (более 50% среднесуточной дозы). Среднесуточная доза за 6 месяцев в этой подгруппе составила 1100 МЕ [700; 1500].

25 пациентов (35.2%) получали витамин D преимущественно за счет препарата (более 50% среднесуточной дозы). Среднесуточная доза за 6 месяцев в этой подгруппе составила: Me 2000 МЕ [1000; 3000] (таб.18).

Таблица 18. Витамин D у пациентов с ДБЭ в зависимости от способа его получения.

Способ получения витамина D	**Среднесуточная рассчетная (за 6 мес) доза Колекальциферола**	**25(OH)D до, нг/мл**	**25(OH)D после, нг/мл**	**p, U-test**
Преимущественно в составе смеси	1100 МЕ [700; 1500]	16,4 [10.2; 26,1]	19,1 [16,2; 27,8]	0,101
Преимущественно в составе препарата	2000 МЕ [1000;3000]	11,23 [7,6; 18,3]	20,1 [17,1; 31,1]	0,021*

*Примечание: *значимые отличия*

Статистически значимое повышение 25(OH)D было получено у детей, преимущественно получавших витамин D за счет медикаментозного препарата

(p=0,021, таб. 19), что наиболее вероятно объясняется более высокой дозой саплементации.

Таблица 19. Показатели нутритивного статуса и костного обмена исходно и на фоне комплексного лечения, включая Колекальциферол, через 6 месяцев у пациентов с ДБЭ.

Показатели	**Исходно, до терапии Колекальциферолом Me [Q1; Q3]**	**Через 6 месяцев на фоне терапии Колекальциферолом Me [Q1; Q3]**	**p, тест Вилкоксона**
Z-score WAZ	-1,19 [-3,2; -0,25]	-0,77 [-2,16; -0,2]	0,617
Z-score HAZ	-1,53 [-3,2; -0,41]	-1,07 [-1,93; -0,29]	0,765
Z-score BAZ	-0,99 [-3,48; 0,09]	-1,44 [-3,38; -0,29]	0,005*
P1NP, нг/мл	436,65 [196,1; 864]	409,15 [156,1; 695]	0,001*
Остеокальцин, нг/мл	65,17 [42,86; 85,4]	70,1 [56,3; 96,04]	0,014*
CTx, нг/мл	1,315 [0,9715; 1,635]	1,3 [0,965; 1,585]	0,264
ЩФ, Ед/л	147,53 [113,65; 211,78]	136,55 [108,35; 211,88]	0,057
BMD	0,563 [0,456; 0,777]	0,721 [0,542; 0,896]	0,001*
Z-критерий DXA, SD	-1,5 [-2,2; -0,4]	-1,3 [-2,3; -0,2]	0,024*

*Примечание: *значимые отличия*

Статистически значимо ниже стал уровень фосфора после лечения (1,58 ммоль/л [1,45; 1,67] до vs 1,51 ммоль/л [1,3; 1,68] после, p=0,012). Уровень ПТГ незначительно увеличился, как и уровень альбумина (p>0,05, рис. 45).

В целом, среди всех пациентов с ДБЭ через 6 месяцев терапии отмечена статистически значимый рост 25(OH)D у 62% детей (33,16 нг/мл [23,44; 41,2] после лечения vs 22,1 нг/мл [14,4; 39,08] до лечения, p=0,002), при этом, уровень общего и скорректированного на альбумин кальция стал несколько ниже, чем до терапии (2,23 ммоль/л [2,13; 2,35] vs 2,28 ммоль/л [2,15; 2,43], p=0,008 и 2,29 ммоль/л [2,18; 2,41] vs 2,38 ммоль/л [2,25; 2,48], p<0,001, тест Вилкоксона) (рис. 46-47). У 27 пациентов с ДБЭ (38%) витамин D сохранялся менее 30 нг/мл.



Рисунок 45. Показатели минерального обмена: сравнение до и на фоне терапии Колекальциферолом у пациентов с ДБЭ

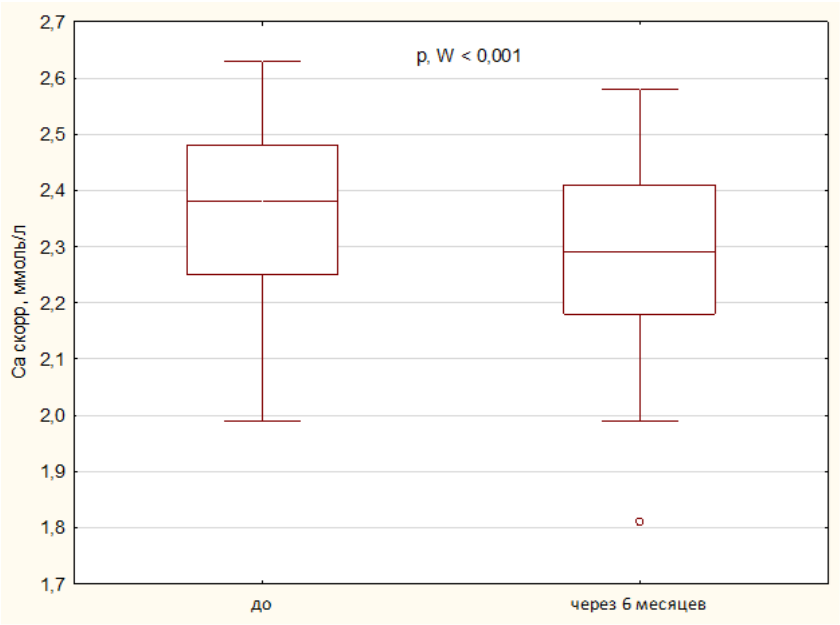


Рисунок 46. Кальций, скорректированный на альбумин до лечения и на фоне приема Колекальциферола через 6 месяцев у пациентов с ДБЭ

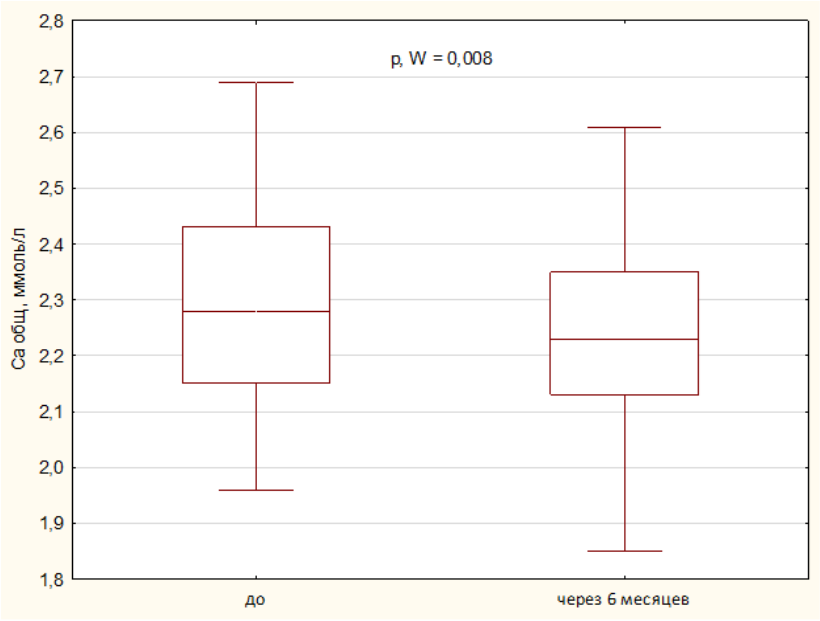


Рисунок 47. Общий кальций до лечения и на фоне приема Колекальциферола через 6 месяцев у пациентов с ДБЭ

На фоне лечения Колекальциферолом статистически значимо снизились уровни P1NP (409,15 нг/мл [156,1; 695] после лечения vs 436,65 нг/мл [196,1; 864] до лечения, p<0,001), а также выраженность снижения МПК (Z-критерий DXA -1,3SD [-2,3; -0,2] vs -1,5 SD [-2,2; -0,4], p=0,024), при одновременном росте остеокальцина (70,1 нг/мл [56,3; 96,04] vs 65,17 нг/мл [42,86; 85,4], p=0,001), BMD 0,721 [0,542; 0,896] vs 0,563 [0,456; 0,777], p=0,001, тест Вилкоксона) (рис. 48-50).

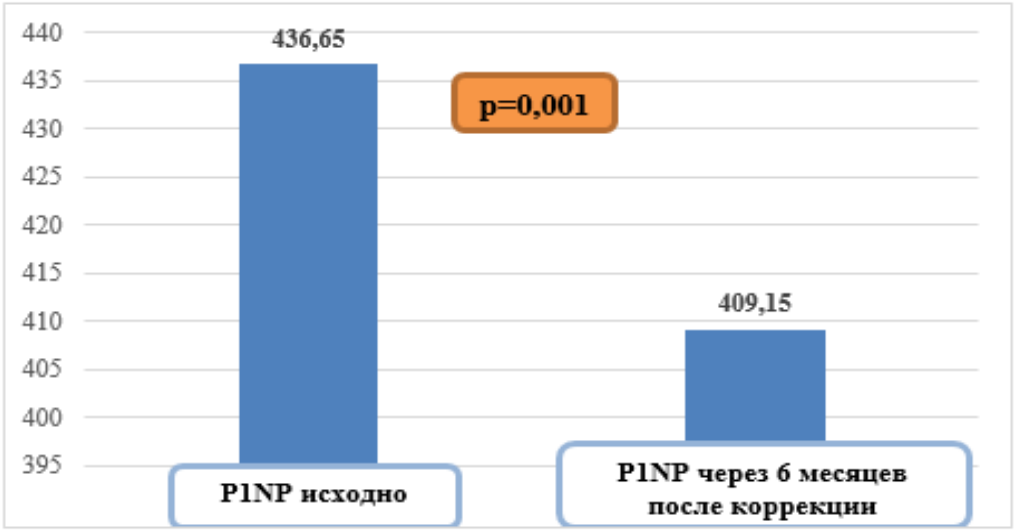


Рисунок 48. P1NP до и через 6 месяцев лечения Колекальциферолом у пациентов с ДБЭ

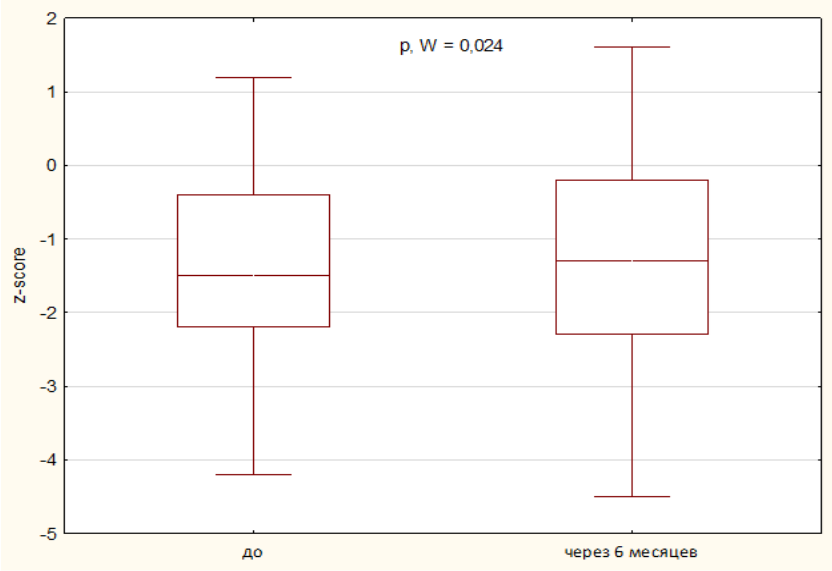


Рисунок 49. Z-критерий DXA до и через 6 месяцев лечения Колекальциферолом у пациентов с ДБЭ

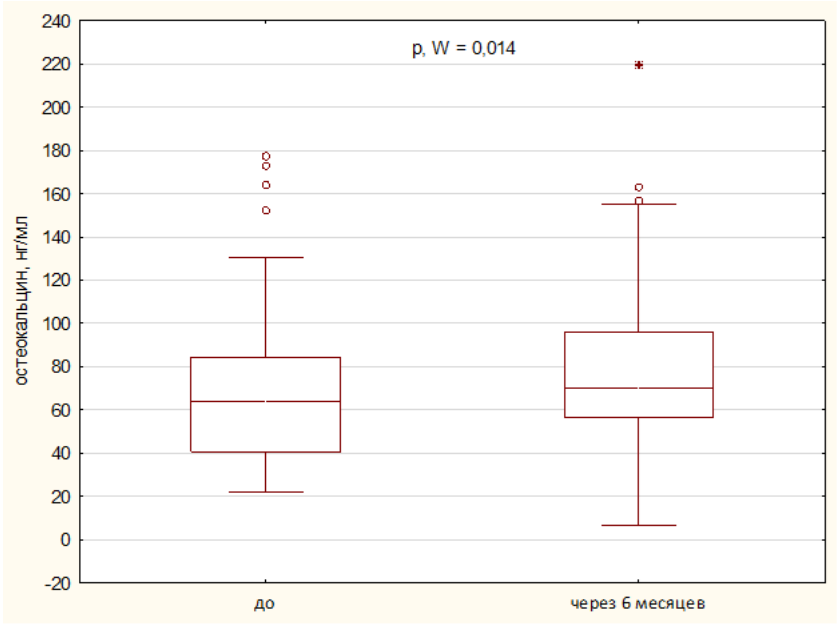


Рисунок 50. Остеокальцин до и через 6 месяцев лечения Колекальциферолом у пациентов с ДБЭ

На фоне комплексного лечения, включающего терапию Колекальциферолом, так же, как и до лечения, сохранялась положительная корреляция Z-score BAZ, HAZ, WAZ с общим кальцием, альбумином, однако она стала слабее, чем до терапии. Статистически значимой корреляции антропометрических показателей с уровнем 25(OH)D через 6 месяцев терапии

отмечено не было (p=0.896, p=0.534, p=0.753 для Z-score BAZ, HAZ и WAZ, соответственно). Отмечено усиление положительной связи Z-score BAZ, HAZ, WAZ с Z-критерием DXA (p<0,05), отрицательной корреляция с МПК (r= -0,439, p<0,001; r= -0,552, p<0,001; r= -0,501, p<0,001, соответственно), с P1NP (r= -0,287, p=0,016 ; r= -0,310, p=0,009; r= -0,315, p=0,008), и костным возрастом (r= -0,629, p=0,001 ; r= -0,573, p=0,002; r= -0,568, p=0,002 тест Спирмена). Также через 6 месяцев терапии появилась положительная корреляция средней силы Z-score BAZ с остеокальцином и ЩФ (рис. 51).

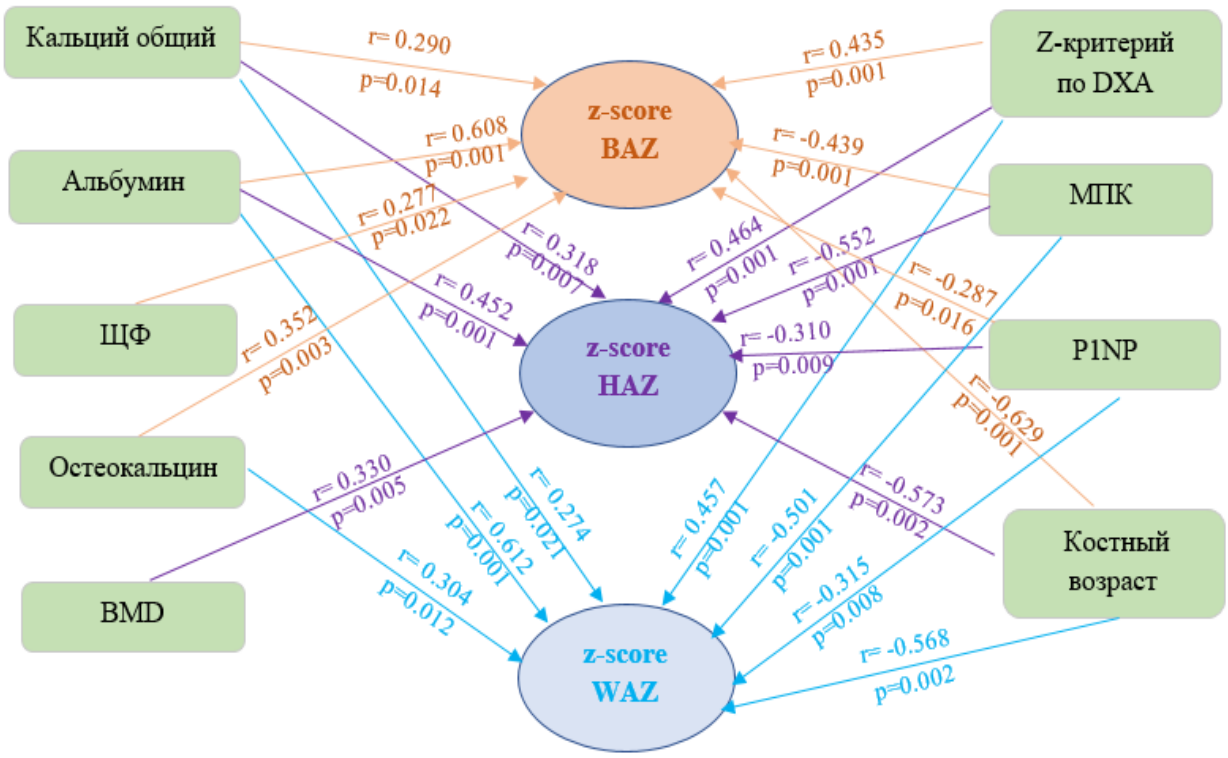


Рисунок 51. Корреляционный анализ: взаимосвязь Z-score BAZ, HAZ и BAZ с показателями у пациентов с ДБЭ на фоне терапии Колекальциферолом через 6 месяцев

Таким образом, через полгода терапии Колекальциферолом выявлено положительное влияние препарата на маркеры костеобразования, в виде их увеличения и на маркеры костеразрушения, в виде их снижения, что сказалось и на данных инструментальных исследований: отмечается улучшение МПК, костного возраста, повышение Z-критерия по DXA. Отсутствие статистически

значимой связи антропометрических показателей с ПТГ и с 25(OH)D после терапии говорит о снижении их влияния на костный обмен при условии их нормализации. Следовательно, улучшение показателей костного обмена можно добиться при адекватной саплементации витамина D, независимо от нутритивного статуса.

Как уже упоминалось выше, назначение препаратов витамина D может быть достаточно и для восполнения кальциевого депо (в костях). Ослабление корреляционной связи антропометрических показателей с уровнем кальция после терапии Колекальциферолом подтверждает этот факт. Таким образом, не требуется назначение препаратов кальция одновременно с витамином D все пациентам. Можно косвенно говорить о том, что чем выше Z-score BAZ, тем активнее костный метаболизм и тем активнее идет постройка костной ткани.

Прямая взаимосвязь была выявлена между P1NP и кальцием, скорректированным на альбумин (r=0,256, p=0,032), P1NP и ЩФ (r=0,296, p=0,015); с остеокальцином сохранялась положительная корреляция у CTx, общего кальция, альбумина, фосфора, ЩФ и креатинина (p<0,05), а также появилась у ПТГ (r=0,242, p=0,049), BMD (r=0,355, p=0,003) и Z-критерием DXA (r=0,395, p=0,001), и отрицательная у МПК (r= -0,375, p=0,002). Также следует отметить отрицательную взаимосвязь между ПТГ и кальцием, скорректированным на альбумин (r= -0,257, p=0,031), ПТГ и 25(OH)D (r= -0,339, p=0,004), общим кальцием и МПК (r= -0,252, p=0,034), альбумином и МПК (r= -0,368, p=0,002); положительную взаимосвязь между общим кальцием и ЩФ (r= 0,244, p=0,045), фосфором и ЩФ (r= 0,275, p=0,023), магнием и ЩФ (r= 0,276, p=0,023), 25(OH)D с BMD (r= 0,275, p=0,020) (рис. 52-66).

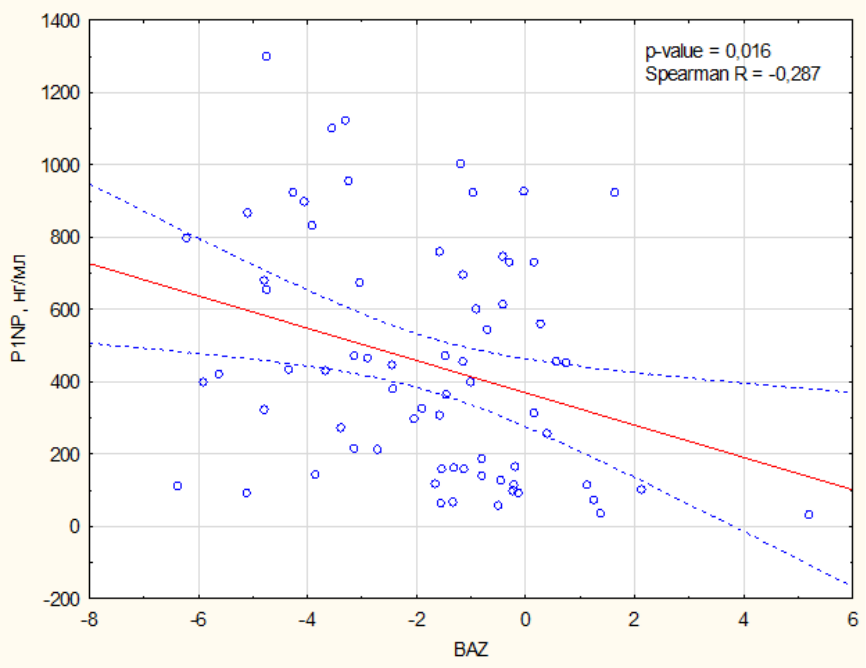


Рисунок 52. Корреляция Z-score BAZ с P1NP у пациентов с ДБЭ на фоне терапии Колекальциферолом через 6 месяцев

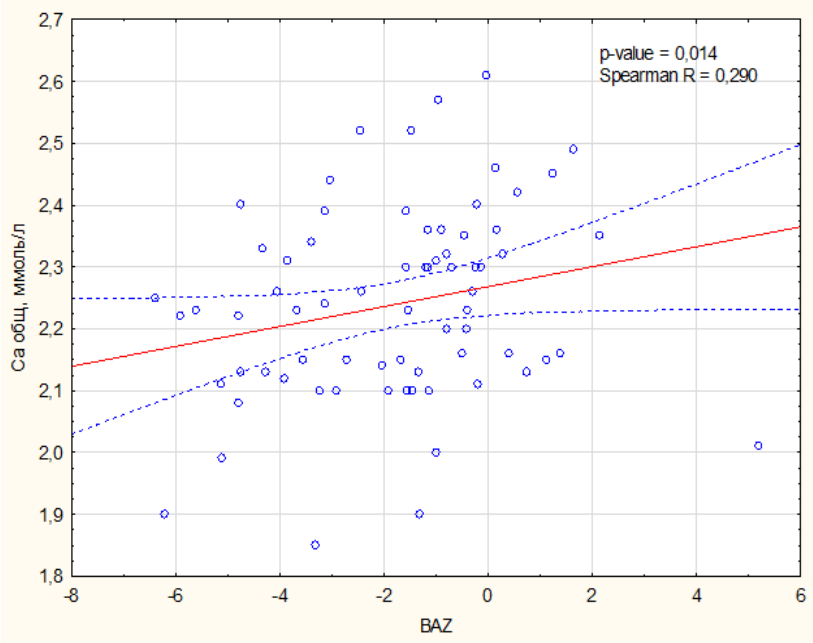


Рисунок 53. Корреляция Z-score BAZ с общим кальцием у пациентов с ДБЭ на фоне терапии Колекальциферолом через 6 месяцев

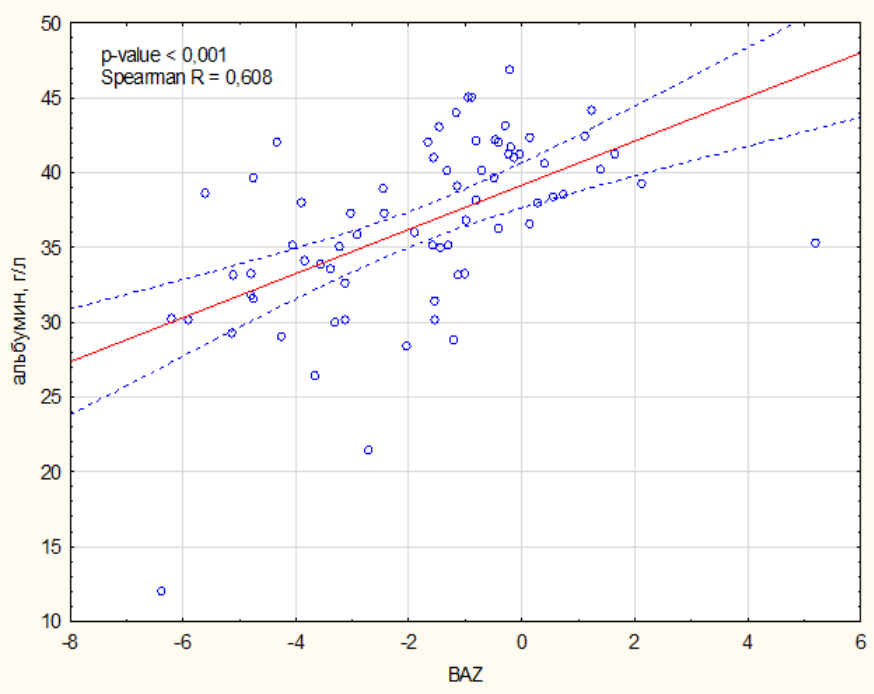


Рисунок 54. Корреляция Z-score BAZ с альбумином у пациентов с ДБЭ на фоне терапии Колекальциферолом через 6 месяцев

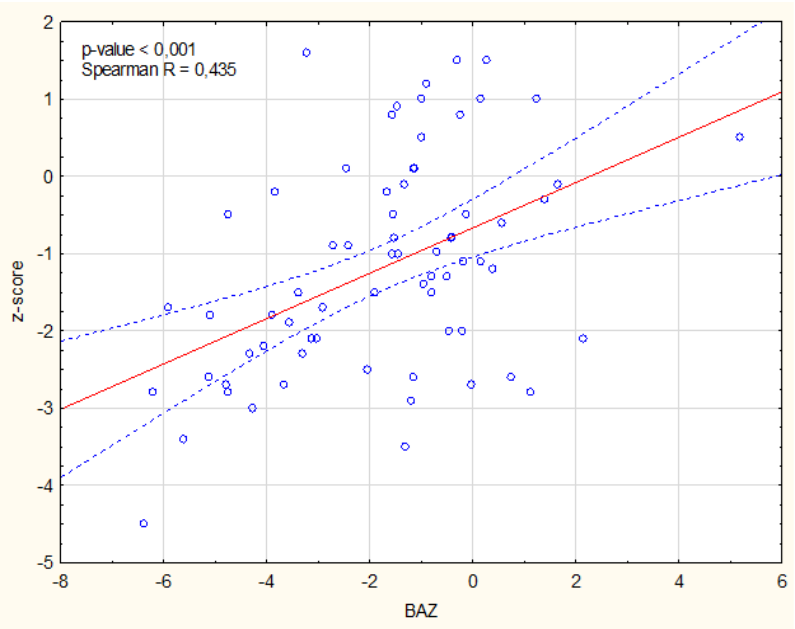


Рисунок 55. Корреляция Z-score BAZ с Z-критерием по DXA у пациентов с ДБЭ на фоне терапии Колекальциферолом через 6 месяцев

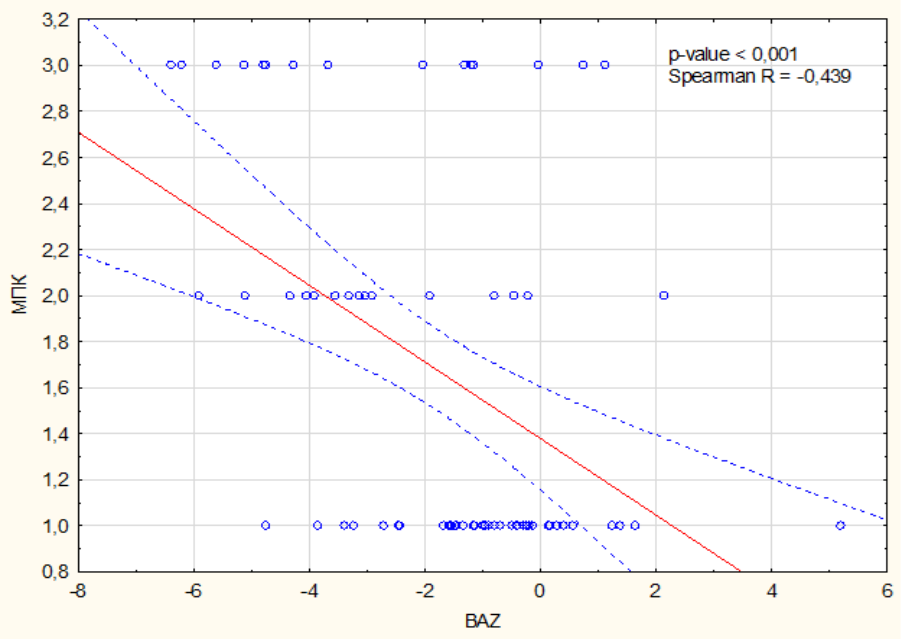


Рисунок 56. Корреляция Z-score BAZ с МПК у пациентов с ДБЭ на фоне терапии Колекальциферолом через 6 месяцев

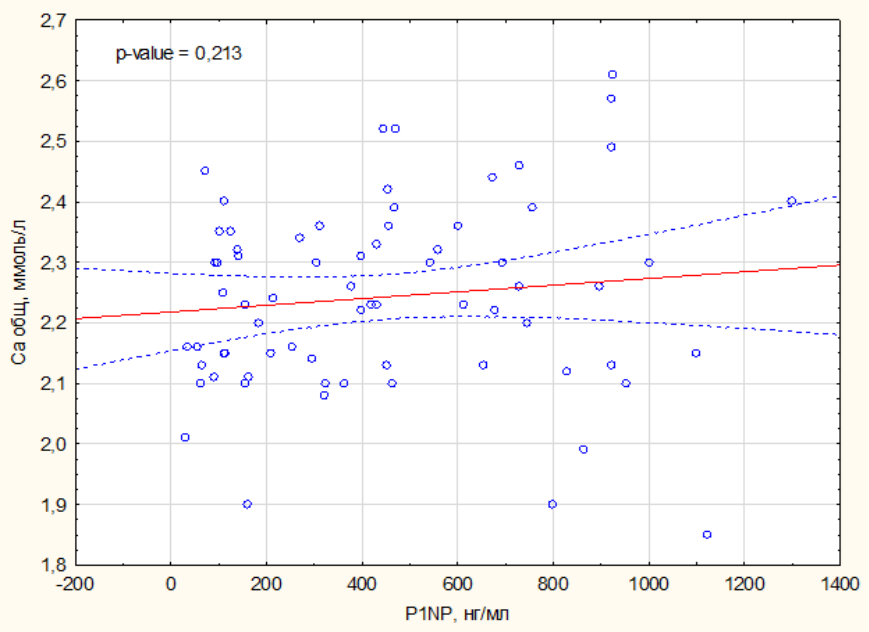


Рисунок 57. Корреляция общего кальция с P1NP у пациентов с ДБЭ на фоне терапии Колекальциферолом через 6 месяцев

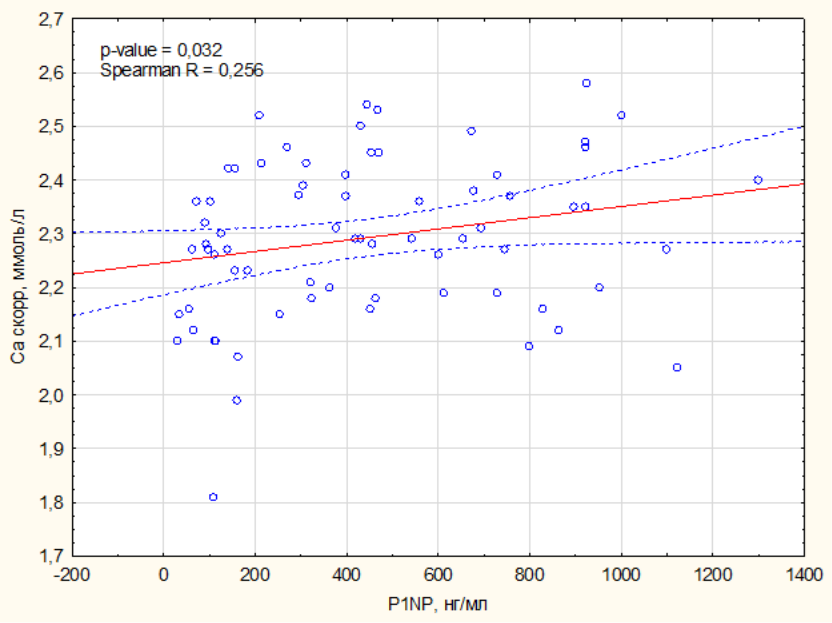


Рисунок 58. Корреляция кальция, скорректированного на альбумин с P1NP у пациентов с ДБЭ на фоне терапии Колекальциферолом через 6 месяцев

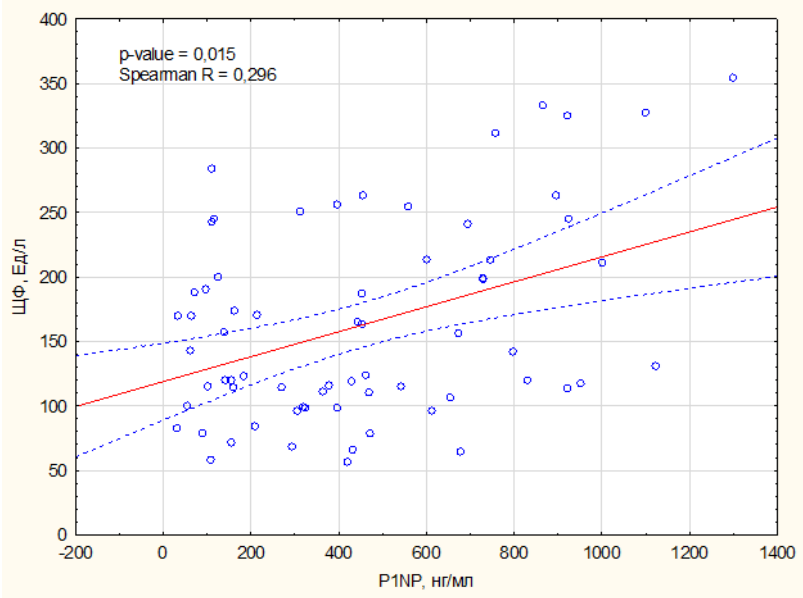


Рисунок 59. Корреляция ЩФ с P1NP у пациентов с ДБЭ на фоне терапии Колекальциферолом через 6 месяцев

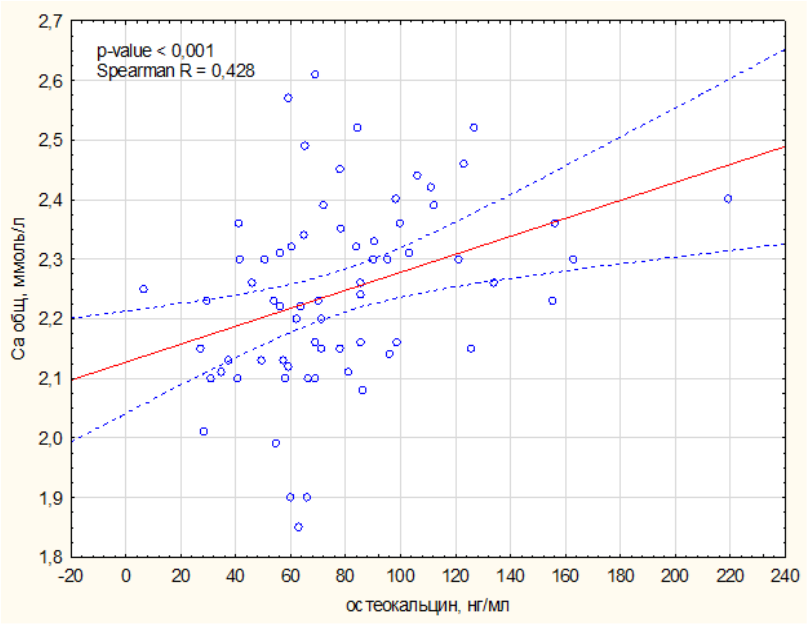


Рисунок 60. Корреляция общего кальция с остеокальцином у пациентов с ДБЭ на фоне терапии Колекальциферолом через 6 месяцев

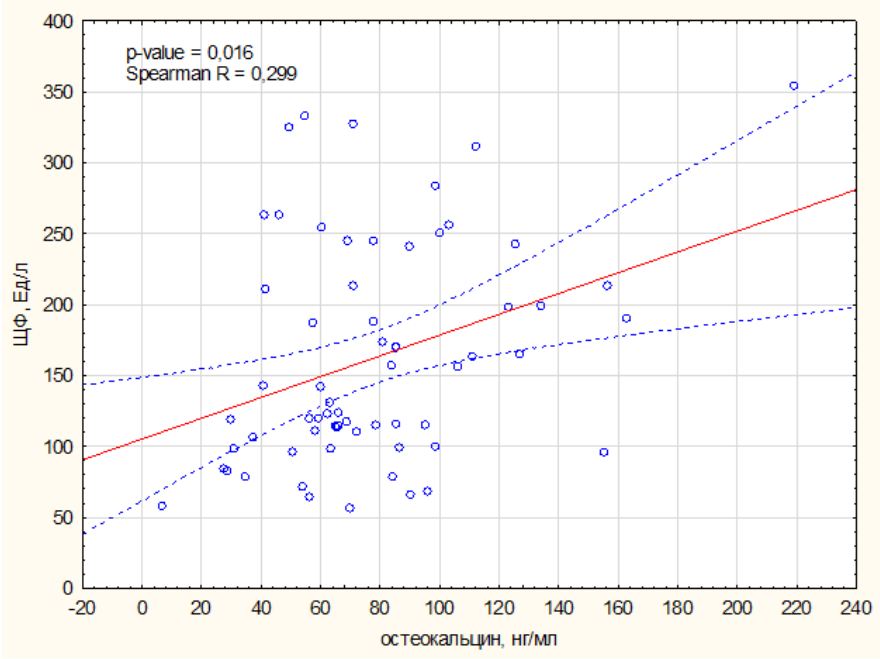


Рисунок 61. Корреляция ЩФ с остеокальцином у пациентов с ДБЭ на фоне терапии Колекальциферолом через 6 месяцев

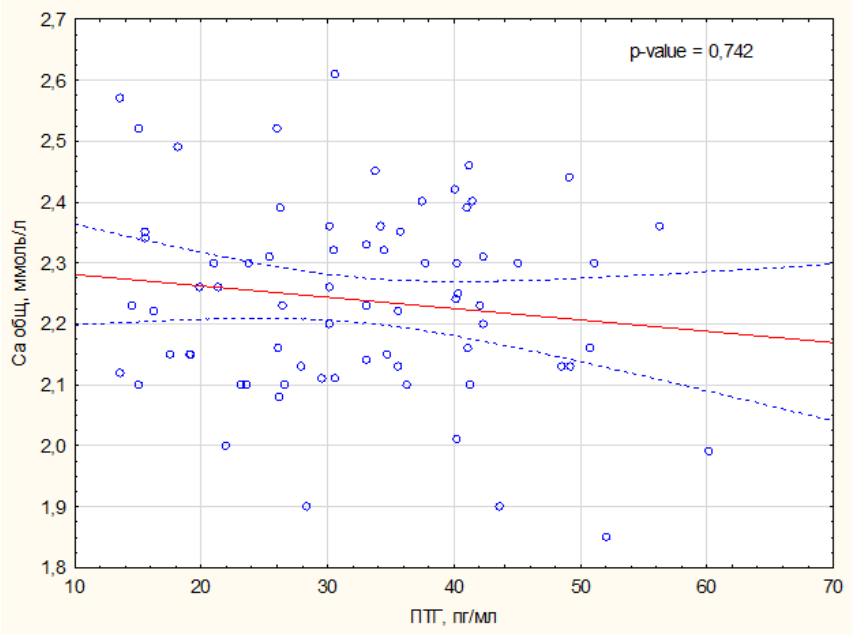


Рисунок 62. Корреляция общего кальция и ПТГ у пациентов с ДБЭ на фоне терапии Колекальциферолом через 6 месяцев

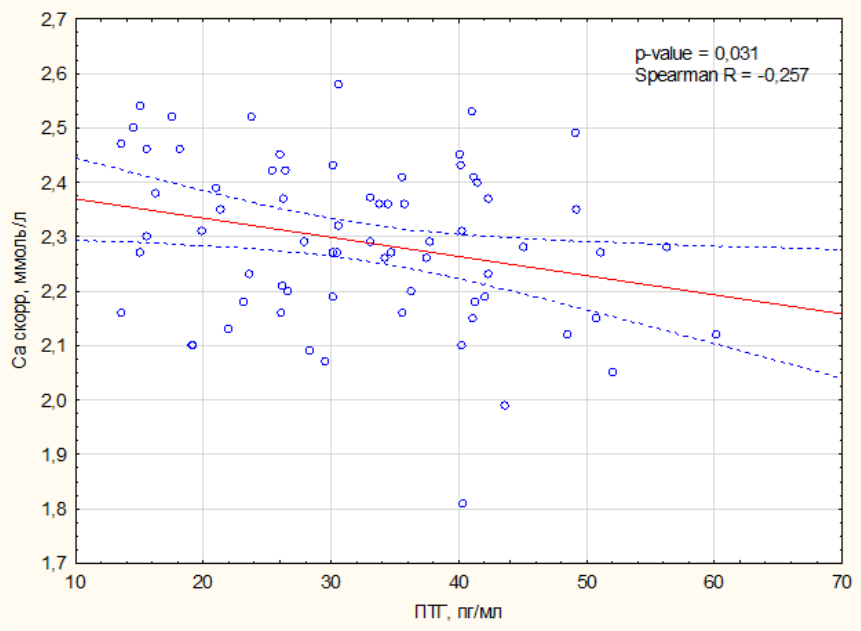


Рисунок 63. Корреляция кальция, скорректированного на альбумин с ПТГ у пациентов с ДБЭ на фоне терапии Колекальциферолом через 6 месяцев

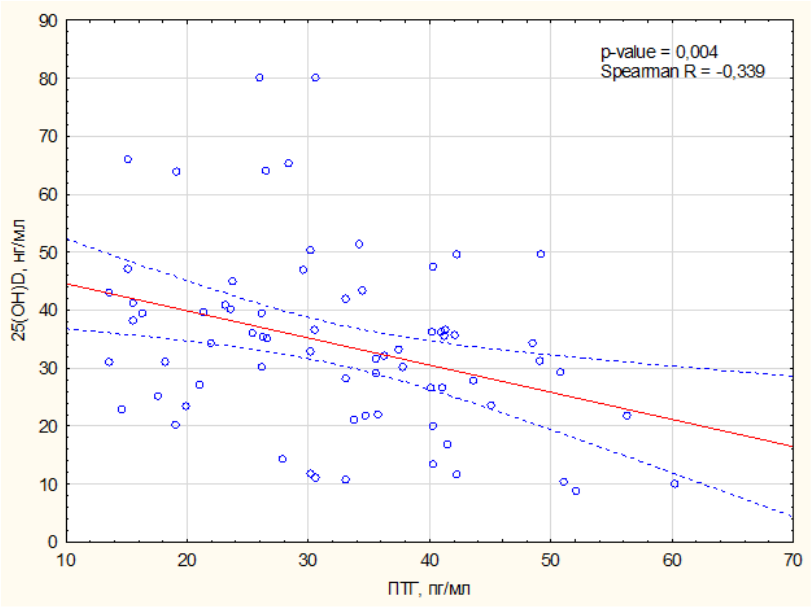


Рисунок 64. Корреляция 25(OH)D с ПТГ у пациентов с ДБЭ на фоне терапии Колекальциферолом через 6 месяцев

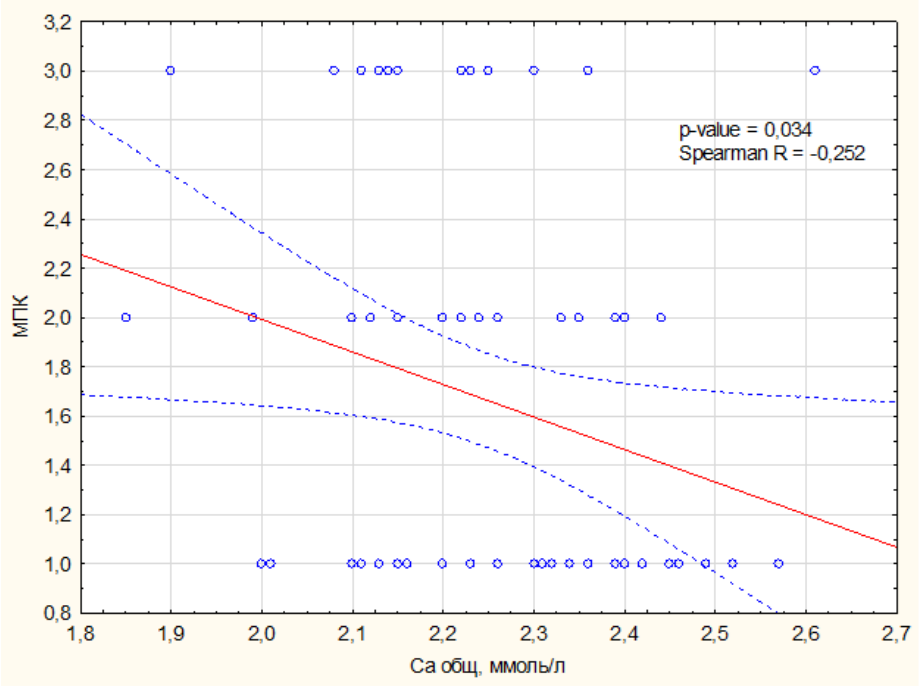


Рисунок 65. Корреляция МПК с общим кальцием у пациентов с ДБЭ на фоне терапии Колекальциферолом через 6 месяцев

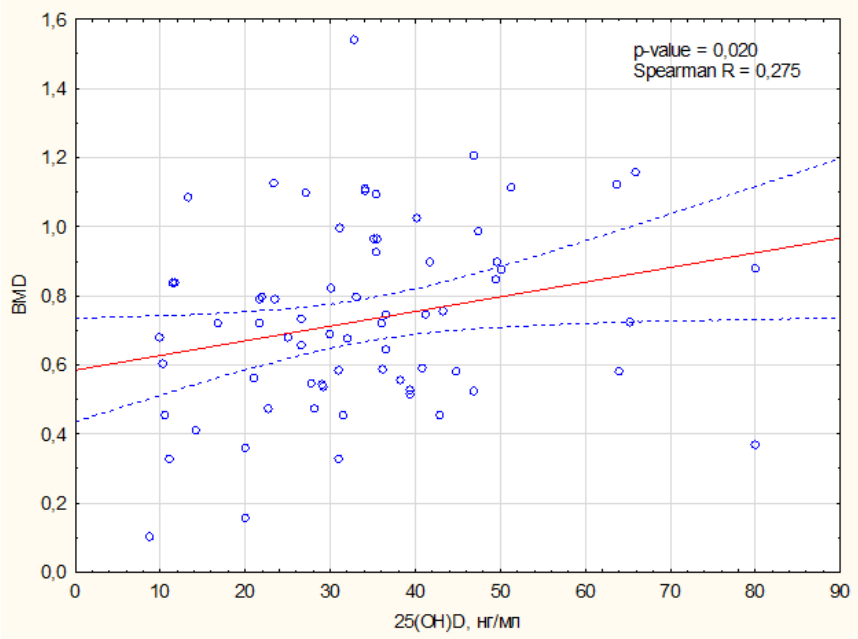


Рисунок 66. Корреляция BMD с 25(OH)D у пациентов с ДБЭ на фоне терапии Колекальциферолом через 6 месяцев

Таким образом, на фоне терапии Колекальциферолом отмечена положительная динамика в виде нормализации уровня витамина D у большей части пациентов (62%). Учитывая сохранение низкого уровня витамина D у 38% пациентов, становится очевидным, что применяемые нами профилактические дозы Колекальциферола были недостаточными более чем у трети пациентов.

Увеличение минеральной плотности костной ткани было напрямую взаимосвязано с нормализацией уровня витамина D и уровня кальция. Незначительное снижение кальция крови на фоне лечения можно объяснить активным костеообразованием, когда нормализация витамина D и его связь с рецепторами витамина D на костной ткани привели к движению ионов кальция в кость.

Обязательным условием для профилактики вторичного остеопороза у детей с ДБЭ является назначение Колекальциферола и, при истинной гипокальциемии (рассчитанной по специальной формуле с коррекцией на альбумин), препаратов кальция (рис. 67).

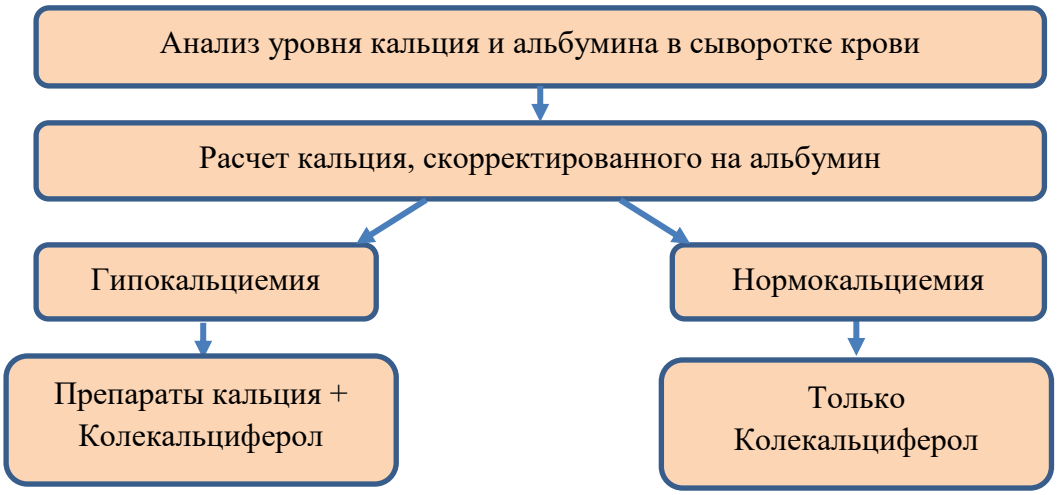


Рисунок 67. Алгоритм назначения медикаментозного лечения в зависимости от уровня кальция и альбумин в сыворотке крови

6.2 Показатели минерального и костного обмена у детей с ДБЭ в подгруппах, разделенных по уровню кальция после терапии Колекальциферолом

Проведенный анализ в подгруппах выявил, что в подгруппе пациентов с гипокальциемией («1А») витамина D давалось несколько больше, чем в подгруппе с нормокальциемией («1Б») - 1750 МЕ [1000; 3000] vs 1500 МЕ [1000; 2500], p=0,266), хотя вначале исследования дозы Колекальциферола не зависели от уровня кальция.

Уровень витамина D при этом в обеих подгруппах достиг субнормального или нормального уровня (31,65 нг/мл [21,545; 39,85] в «1Б» vs 34,2 нг/мл [25,1; 43,35] в «1А», p=0,484).

В подгруппе «1Б» через 6 месяцев уровни альбумина, магния, фосфора, 25(OH)D, креатинина, ЩФ, остеокальцина были выше, чем в подгруппе «1А» (альбумин 39,62 г/л [35,1; 42,04] vs 34,115 г/л [30,16; 37,63], p<0,001; магний 0,83 ммоль/л [0,77; 0,88] vs 0,81 ммоль/л [0,72; 0,87], p=0,525; фосфор ммоль/л 1,58 [1,3; 1,76] vs 1,405 ммоль/л [1,25; 1,59], p=0,033; креатинин 38,58 мкмоль/л [29,77; 44,6] vs 35,9 мкмоль/л [29,6; 44,73], p=0,700; ЩФ 180,19 Ед/л [115,25; 243,7] vs 114,5 Ед/л [89,3; 127,55], p=0,001; остеокальцин 84,1нг/мл [60,45; 103,2] vs 62,7

нг/мл [49,5; 77,93], p=0,007). Z-score WAZ, HAZ и BAZ были менее снижены в подгруппе «1Б» (p<0.05).

Сравнение показателей в динамике выявило, что в подгруппе «1А» через 6 месяцев статистически значимо повысился уровень витамина D (с 14,82 нг/мл [10,63; 24,34] до 31,66 нг/мл [21,55; 39,85], p=0,001), альбумина (с 31,77 г/л [28,19; 36,35] до 34,12 г/л [30,16; 37,63], p=0,013), креатинина (с 29,03 мкмоль/л [23,41; 36,8] до 35,9 мкмоль/л [29,6; 44,73], p=0,005), остеокальцина (с 53,16 нг/мл [31,2; 65,33] до 62,7 нг/мл [49,5; 77,93], p=0,038), BMD (с 0,5 [0,42; 0,67] до 0,59 [0,52; 0,87], p=0,039). Улучшился показатель HAZ (с -2,245 [-3,15; -1,105] до -1,89 [-3,01; -1,11], p=0,026).

В подгруппе «1Б» через 6 месяцев снизился ПТГ (p>0.05), а также P1NP (с 431,5 нг/мл [152,1; 860] до 377,7 нг/мл [126; 695], p=0,171) и Z-критерия DXA (с -1,0 SD [-2,1; -0,4] до -0,9 SD [-1,9; -0,1], p=0,478).

Увеличился уровень 25(OH)D (с 26,35 нг/мл [18,3; 43,77] до 34,2 нг/мл [25,1; 43,35], p=0,237), остеокальцина (с 74 нг/мл [52,64; 111,9] до 84,1 нг/мл [60,45; 103,2], p=0,145) и BMD (с 0,65 [0,49; 0,84] до 0,75 [0,59; 0,96], p=0,001) (таб. 20).

Таблица 20. Подгруппы по уровню кальция: общая характеристика показателей минерального и костного обмена, а также показателей нутритивного статуса до и на фоне терапии Колекальциферолом.

Показатель	Терапия Колекальциферолом	Подгруппа пациентов с гипокальциемией «1А» (n=28), Me [Q1; Q3]	Подгруппа пациентов с нормокальциемией «1Б» (n=43), Me [Q1; Q3]	p1, U-test
ПТГ, пг/мл	До	32,15 [21,95; 46,52]	32,3 [20; 40,1]	0,548
	После	33,46 [24,9; 41,7]	30,5 [21; 40,3]	0,400
	p2, U-test	0,946	0,352	
Альбумин, г/л	До	31,77 [28,18; 36,35]	40 [34,2; 43,29]	0,001*
	После	34,115 [30,16; 37,63]	39,62 [35,1; 42,04]	0,001*
	p2, U-test	0,013*	0,754	
Кальций общий, ммоль/л	До	2,13 [2,1; 2,16]	2,38 [2,3; 2,5]	0,001*
	После	2,14 [2,09; 2,23]	2,3 [2,16; 2,39]	0,001*
	p2, U-test	0,194	0,001*	
Кальций, скорр. на альбумин, ммоль/л	До	2,26 [2,2; 2,35]	2,43 [2,36; 2,51]	0,001*
	После	2,23 [2,15; 2,36]	2,31 [2,26; 2,43]	0,040
	p2, U-test	0,728	0,001*	
Фосфор, ммоль/л	До	1,5 [1,37; 1,60]	1,63 [1,51; 1,75]	0,001*
	После	1,40 [1,25; 1,59]	1,58 [1,3; 1,76]	0,033*
	p2, U-test	0,099	0,060	
Магний, ммоль/л	До	0,80 [0,74; 0,84]	0,84 [0,79; 0,89]	0,050
	После	0,81 [0,72; 0,87]	0,83 [0,77; 0,88]	0,525
	p2, U-test	0,802	0,325	

Таблица 20. Продолжение				
Показатель	**Терапия Колекальциферолом**	**Подгруппа пациентов с гипокальциемией «1А» (n=28), Me [Q1; Q3]**	**Подгруппа пациентов с нормокальциемией «1Б» (n=43), Me [Q1; Q3]**	**p1, U-test**
25(OH)D, нг/мл	До	14,82 [10,63; 24,34]	26,35 [18,3; 43,77]	0,001*
	После	31,65 [21,545; 39,85]	34,2 [25,1; 43,35]	0,484
	p2, U-test	0,001*	0,237	
Креатинин, мкмоль/л	До	29,025 [23,41; 36,8]	34 [27,18; 42,24]	0,107
	После	35,9 [29,6; 44,73]	38,58 [29,77; 44,6]	0,700
	p2, U-test	0,005*	0,016*	
ЩФ, Ед/л	До	122,005 [78; 135,86]	178 [139,31; 232,74]	0,001*
	После	114,5 [89,3; 127,55]	180,19 [115,25; 243,7]	0,001*
	p2, U-test	0,065	0,361	
P1NP, нг/мл	До	488,9 [247,65; 892,5]	431,5 [152,1; 860]	0,617
	После	430 [160,2; 798]	377,7 [126; 695]	0,447
	p2, U-test	0,171	0,001*	
Остеокальцин, нг/мл	До	53,155 [32,88; 64,61]	73,61 [44,43; 111,9]	0,001*
	После	62,7 [49,5; 77,93]	84,1 [60,45; 103,2]	0,007*
	p2, U-test	0,038*	0,145	
CTx, нг/мл	До	1,22 [0,9245; 1,375]	1,49 [1,2; 1,83]	0,015*
	После	1,2 [0,93; 1,52]	1,33 [1,03; 1,64]	0,349
	p2, U-test	0,581	0,103	
BMD	До	0,501 [0,4225; 0,665]	0,654 [0,494; 0,84]	0,079
	После	0,586 [0,515; 0,8705]	0,745 [0,585; 0,963]	0,072
	p2, U-test	0,039*	0,001*	

Таблица 20. Продолжение				
Показатель	**Терапия Колекальциферолом**	**Подгруппа пациентов с гипокальциемией «1А» (n=28), Me [Q1; Q3]**	**Подгруппа пациентов с нормокальциемией «1Б» (n=43), Me [Q1; Q3]**	**p1, U-test**
Z-критерий DXA, SD	До	-2,05 [-2,6; -1,05]	-1 [-2,1; -0,4]	0,011*
	После	-2,1 [-2,7; -1,15]	-0,9 [-1,9; -0,1]	0,004*
	p2, U-test	0,478	0,014*	
Z-score WAZ	До	-2,845 [-3,88; -1,47]	-0,73 [-1,52; -0,11]	0,001*
	После	-3,15 [-3,695; -1,525]	-1 [-2,18; -0,2]	0,001*
	p2, U-test	0,648	0,352	
Z-score HAZ	До	-2,245 [-3,15; -1,105]	-0,4 [-0,89; 0,24]	0,001*
	После	-1,89 [-3,01; -1,11]	-0,67 [-1,2; 0,63]	0,001*
	p2, U-test	0,026*	0,254	
Z-score BAZ	До	-2,705 [-4,25; -0,855]	-0,45 [-1,84; 0,11]	0,003*
	После	-3,265 [-4,765; -1,21]	-0,95 [-1,66; -0,13]	0,001*
	p2, U-test	0,056	0,621	

*Примечания: *значимые отличия; p1 – сравнение показателей между подгруппами пациентов с гипокальциемией и нормокальциемией; p2 – сравнение показателей в одной подгруппе до и на фоне терапии.*

Таким образом, у пациентов с ДБЭ при исходно нормальном уровне кальция, через 6 месяцев приема поддерживающих доз Колекальциферола статистически значимо снизились P1NP и уровень Z-критерия по DXA, тогда как при уровне общего кальция менее 2,2 ммоль/л этих улучшений выявлено не было.

В связи с чем необходимо еще раз отметить важность выявления истинной гипокальциемии и своевременного назначения препаратов кальция одновременно с Колекальциферолом для достижения нормализации костного обмена. В данном исследовании с целью коррекции гипокальциемии использовалась только пищевая компонента, чтобы исключить из анализа влияние кальциевых препаратов на костный обмен.

6.3 Анализ показателей минерального и костного обмена в разных возрастных подгруппах на фоне терапии

Для подробной оценки влияния приема Колекальциферола на показатели минерального и костного обмена в зависимости от возраста, группа детей с ДБЭ была разделена на возрастные подгруппы. Следует отметить, что всем пациентам были назначены лечебные дозы Колекальциферола в зависимости от уровня 25(OH)D в течение 1 месяца, с достижением его субнормальных и нормальных уровней и с последующим переходом на профилактические дозы в зависимости от возраста.

Возрастная подгруппа 1-3 года характеризовалась чаще нормальным уровнем 25(OH)D (Me 36,9 нг/мл [20,83; 45,50], альбумина (40,45 г/л [37,2; 42,09]), магния (0,859 ммоль/л [0,82; 0,898]) и ЩФ (181,3 Ед/л [130,13; 224,77]).

В подгруппе 1-3 года после 1 месяца применения лечебных доз Колекальциферола использовались профилактические дозы, в связи с чем у некоторых пациентов сохранялся уровень витамина D менее 30 нг/мл. Некоторое снижение уровня кальция через 6 месяцев, вероятно, обусловлено его активным перемещением в органы мишени (кости, мышцы) после устранения дефицита витамина D.

На фоне приема Колекальциферола в дозе в среднем 1500 МЕ в сутки [1000; 1750], через 6 месяцев статистически значимого изменения в уровне витамина D не отмечено (36,75 нг/мл [20,83; 45,5] до и 35,51 нг/мл [29,7; 46,97] после, p=0,379). Статистически значимо снизился как общий кальций (с 2,33 ммоль/л [2,2; 2,49] до 2,22 ммоль/л [2,12; 2,36], p=0,044), так и кальций, скорректированный на альбумин (с 2,38 ммоль/л [2,22; 2,47] до 2,27 ммоль/л [2,15; 2,36], p=0,027), хотя выраженной гипокальциемии в данной подгруппе отмечено не было. Также снизился уровень магния (с 0,86 ммоль/л [0,82; 0,9] до 0,84 ммоль/л [0,78; 0,87], p=0,021) и МПК по Z-критерию DXA (с -1,0 SD [-1,75; 0,85] до -0,79 SD [-1,55; 0,95], p=0,003), при повышении уровня BMD (с 0,72 [0,5; 0,9] до 0,82 [0,62; 1,04], p=0,006) и P1NP (с 352,36 нг/мл [113; 811,2] до 453 нг/мл [126; 612,1], p=0,036) (таб. 21).

Таблица 21. Характеристика пациентов в возрасте 1-3 года до и на фоне лечения Колекальциферолом.

Показатель	**Исходно (n=16) Me [Q1; Q3]**	**Через 6 месяцев (n=16) Me [Q1; Q3]**	**p, Wilcoxon Matched Pairs Test**
P1NP, нг/мл	352,36 [113; 811,2]	453 [126; 612,1]	0,036*
Кальций, ммоль/л	2,33 [2,2; 2,49]	2,22 [2,12; 2,36]	0,044*
Кальций, скорр. на альбумин, ммоль/л	2,38 [2,22; 2,47]	2,27 [2,15; 2,36]	0,027*
Магний, ммоль/л	0,86 [0,82; 0,9]	0,84 [0,78; 0,87]	0,021*
BMD	0,72 [0,5; 0,9]	0,82 [0,62; 1,04]	0,006*
Z-критерий DXA, SD	-1 [-1,75; 0,85]	-0,79 [-1,55; 0,95]	0,003*

*Примечание: *значимые отличия*

У детей в возрасте 3-7 лет исходный уровень витамина D составил 25,71 нг/мл [21,31; 45,6], отмечалась нормокальциемия: общий кальций 2,42 ммоль/л [2,26; 2,48], кальций, скорректированный на альбумин 2,43 ммоль/л [2,35; 2,49]. На фоне приема Колекальциферола в дозе в среднем 1600 МЕ в сутки [1200; 1800], через 6 месяцев уровень витамина D вошел в референсный интервал и достиг в среднем 35,37 нг/мл [29,19; 42,89]. Подробная характеристика показателей у пациентов данной подгруппы представлены в таблице 22.

Таблица 22. Характеристика пациентов в возрасте 3-7 лет исходно и на фоне лечения Колекальциферолом.

Показатель	Исходно (n=17) Me [Q1; Q3]	Через 6 месяцев (n=17) Me [Q1; Q3]	p, Wilcoxon Matched Pairs Test
P1NP, нг/мл	326,12 [162,33; 471,7]	313 [156,2; 444,2]	0,031*
Кальций, ммоль/л	2,42 [2,26; 2,48]	2,3 [2,2; 2,39]	0,023*
Кальций, скорр. на альбумин, ммоль/л	2,43 [2,35; 2,49]	2,31 [2,23; 2,42]	0,006*
BMD	0,64 [0,53; 0,99]	0,84 [0,6; 1,02]	0,010*

*Примечание: *значимые отличия*

Также, как и в подгруппе детей 1-3 года, в подгруппе 3-7 лет отмечалось снижение уровня кальция, однако он сохранялся в референсном диапазоне – общий кальций до терапии 2,42 ммоль/л [2,26; 2,48], после - 2,3 ммоль/л [2,2; 2,39], p=0,023; кальций, скорректированный на альбумин 2,43 ммоль/л [2,35; 2,49] до, и 2,31 ммоль/л [2,23; 2,42] после, p=0,006). P1NP, в подгруппе 3-7 лет, в отличие от подгруппы 1-3 года, несколько снизился (с 326,12 нг/мл [162,33; 471,7] до 313 нг/мл [156,2; 444,2], p=0,031).

В подгруппе 7-12 лет исходный средний уровень витамина D в сыворотке крови составил 16 нг/мл [12,43; 26,35], при этом уровень ПТГ и кальция были в пределах референсных интервалов (ПТГ 32,1 пг/мл [20; 41], общий кальций 2,25 ммоль/л [2,14; 2,36], кальций, скорректированный на альбумин 2,38 ммоль/л [2,25; 2,48]). На фоне приема Колекальциферола в дозе в среднем 1800 МЕ в сутки [1150; 2500] уровень 25(OH)D статистически значимо повысился (до 31 нг/мл [22,02; 36,6], p=0,010). Отмечено также увеличение уровня креатинина (с 35,2 мкмоль/л [23,56; 41,5] до 42,8 мкмоль/л [29,77; 46,2], p=0,005), магния (с 0,78 ммоль/л [0,73; 0,82] до 0,8 ммоль/л [0,75; 0,87], p=0,171). Уровень P1NP статистически значимо снизился (с 457,8 нг/мл [253,9; 986,56] до 430 нг/мл [215,1; 654,1], p=0,008), при одновременном снижении CTx (с 1,32 нг/мл [0,95; 1,63] до 1,2 нг/мл [1; 1,41], p=0,136) и увеличении остеокальцина (с 56,4 нг/мл [30,61;

73,61] до 70,1 нг/мл [63,6; 95,4], p=0,007), BMD (с 0,5 [0,41; 0,65] до 0,59 [0,45; 0,82], p=0,026) (таб. 23).

Таблица 23. Характеристика пациентов в возрасте 7-12 лет (подгруппа «4В») исходно и на фоне лечения Колекальциферолом.

Показатель	Исходно (n=23) Me [Q1; Q3]	Через 6 месяцев (n=23), Me [Q1; Q3]	p, Wilcoxon Matched Pairs Test
P1NP, нг/мл	457,8 [253,9; 986,56]	430 [215,1; 654,1]	0,008*
Остеокальцин, нг/мл	56,4 [30,61; 73,61]	70,1 [63,6; 95,4]	0,007*
25(OH)D, нг/мл	16 [12,43; 26,35]	31 [22,02; 36,6]	0,010*
ЩФ, Ед/л	139,31 [104,8; 196,3]	117,53 [106,23; 170,5]	0,029*
Креатинин, мкмоль/л	35,2 [23,56; 41,5]	42,8 [29,77; 46,2]	0,005*
BMD	0,5 [0,41; 0,65]	0,59 [0,45; 0,82]	0,026*

*Примечание: *значимые отличия*

В возрастной подгруппе 12-18 лет медиана 25(OH)D составила 17,9 нг/мл [9,36; 33,8], при низконормальном уровне общего кальция (2,16 ммоль/л [2,1; 2,28] и нормального уровня кальция, скорректированного на альбумин (2,35 ммоль/л [2,2; 2,4]), при уровне ПТГ 66,47 пг/мл [37,3; 73,56]. Были высокими P1NP (Me 564 нг/мл [100,3; 1103]), ЩФ (131,02 Ед/л [91,91; 167]).

Для детей в данной подгруппе была характерна тяжелая белково-энергетическая недостаточность – медианные показатели антропометрических индексов составили: для Z-score WAZ -3,6 [-4,23; -1,8], для Z-score HAZ -3,15 [-4,13; -0,66], для Z-score BAZ -3,73 [-4,49; -0,36]).

На фоне приема Колекальциферола в дозе в среднем 2000 МЕ/сут [1500; 3500] уровень 25(OH)D увеличился, но без статистической значимости (с 17,9 нг/мл [9,36; 33,8] до 30,06 нг/мл [16,75; 39,45], p=0,191), а уровни кальция и фосфора статистически значимо снизились (кальций, скорректированный на альбумин с 2,35 ммоль/л [2,2; 2,4] до 2,16 ммоль/л [2,1; 2,35], p=0,023, фосфор с 1,57 ммоль/л [1,5; 1,6] до 1,4 ммоль/л [1,32; 1,58], p=0,018).

Также отмечено статистически значимое снижение HAZ (с -3,15 [-4,13; -0,66] до -3,01 [-3,8; -0,2], p=0,047).

Уровень P1NP был достаточно высоким у детей в этой подгруппе (564 нг/мл [100,3; 1103]), однако на фоне лечения достоверных изменений не выявлено (798 нг/мл [92,5; 1001], p=0,198) (таб. 24).

Таблица 24. Характеристика пациентов в возрасте 12-18 лет исходно и на фоне лечения Колекальциферолом.

Показатель	**Исходно (n=15) Me [Q1; Q3]**	**Через 6 месяцев терапии (n=15) Me [Q1; Q3]**	**p, Wilcoxon Matched Pairs Test**
Z-score HAZ	-3,15 [-4,13; -0,66]	-3,01 [-3,8; -0,2]	0,047*****
Кальций, скорр. на альбумин, ммоль/л	2,35 [2,2; 2,4]	2,16 [2,1; 2,35]	0,023*****
Фосфор, ммоль/л	1,57 [1,5; 1,6]	1,4 [1,32; 1,58]	0,018*****

*Примечание: *значимые отличия*

В подгруппе 12-18 лет была достигнута нормализация 25(OH)D только у 5 пациентов (5/15, 33,4%), что говорит о недостаточности применяемых доз Колекальциферола в данной возрастной подгруппе.

При сравнении показателей минерального и костного обмена в зависимости от возраста мы выявили, что у пациентов старше 7 лет недостаточно использовать в качестве поддерживающих только профилактические дозы Колекальциферола: несмотря на более высокие используемые дозы у пациентов в возрасте 12-18 лет, уровень витамина D через 6 месяцев терапии не достиг статистически значимой положительной динамики (таб. 25).

Таблица 25. Характеристика возрастных групп на фоне терапии Колекальциферолом через 6 месяцев.

Показатель	**1-3 года n=16**	**3-7 лет n=17**	**7-12 лет n=23**	**12-18 лет n=15**
	Me [Q1; Q3]	**Me [Q1; Q3]**	**Me [Q1; Q3]**	**Me [Q1; Q3]**
Суточная доза Колекальциферола, МЕ	1500 [1000; 1750]	1600 [1200; 1800]	1800 [1150; 2500]	2000 [1500; 3500]
25(OH)D до лечения, нг/мл	36,745 [20,8; 45,5]	25,71 [21,31;	16 [12,43; 26,35]	17,9 [9,36; 33,8]

		45,6]		
25(OH)D на фоне лечения, нг/мл	35,51 [29,4; 46,97]	35,37 [27,2; 42,9]	31 [22,02; 36,6]	30,06 [16,75; 39,45]
p, U-test	0,379	0,619	0,010*	0,191

При сравнении показателей в подгруппах в зависимости от возраста, на фоне 6 месяцев терапии Колекальциферолом статистически значимо ниже в подгруппе 12-18 лет были уровни общего кальция, альбумина, магния и кальция, скорректированного на альбумин по сравнению с подгруппой 3-7 (p=0.012, p=0.023, p=0.015 и p=0.028, соответственно).

Среди показателей костного обмена в возрасте 12-18 лет обращает на себя внимание наиболее высокий уровень P1NP, однако статистической значимости по сравнению с другими подгруппами не выявлено (рис. 68).

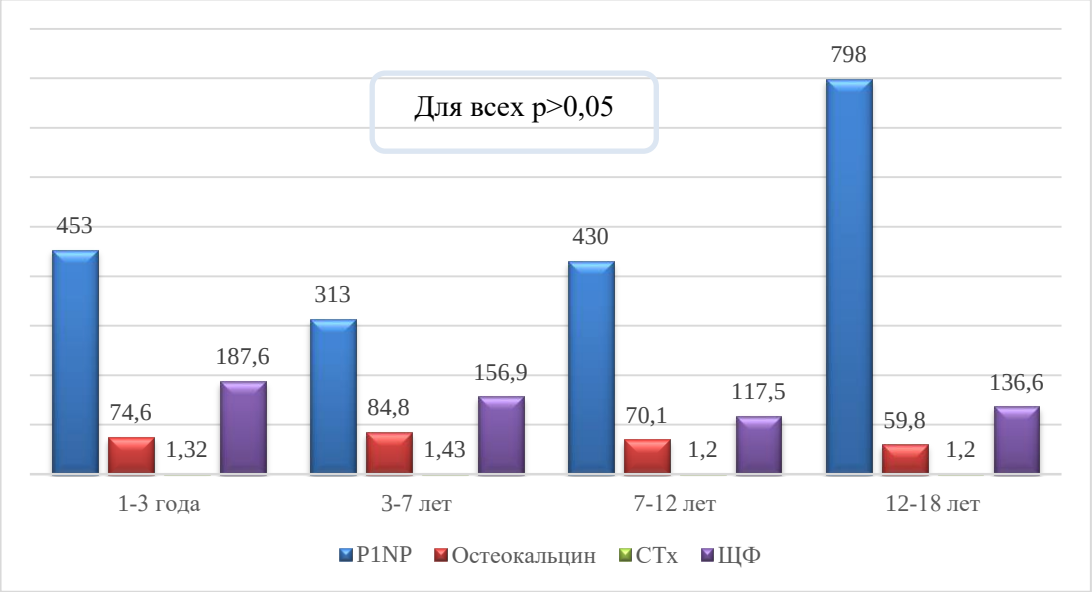


Рисунок 68. Показатели костного обмена в возрастных подгруппах на фоне терапии Колекальциферолом через 6 месяцев

Таким образом, в каждой возрастной подгруппе отмечается положительная динамика на фоне терапии Колекальциферолом как в отношении минерального обмена, так и в качестве важного фактора, корректирующего костный обмен. При применении у детей с ДБЭ поддерживающих доз согласно общепринятым рекомендациям [45], у 38% пациентов уровень витамина D сохранялся ниже 30 нг/мл. В исследовании прослеживается зависимость статуса витамина D от возраста, исходного уровня кальция, выраженности повышения маркеров

костеобразования (P1NP) и степени выраженности БЭН (по Z-score BAZ). Таким образом, у детей старшего возраста, также при более низком уровне кальция, низком статусе витамина D, белково-энергетической недостаточности и при остеопорозе требуется применение более высоких доз Колекальциферола. Это требует проведения анализа с разработкой персональной схемы терапии витамином D.

6.4 Разработка оптимальных персонализированных тактик: коррекции статуса витамина D у детей с ДБЭ

С целью определения эффективности использования различных доз Колекальциферола, были выделены показатели (возраст, уровень 25(OH)D, кальций общий, кальций, скорректированный на альбумин, Z-score BAZ, P1NP) для проведения линейного регрессионного анализа. При проведении анализа соответствия данных закону нормального распределения (критерий Шапиро-Уилка) было выявлено ненормальное распределение признаков среди пациентов с ДБЭ (n=71, p>0.05, критерий Шапиро-Уилка). В связи с этим, а также учитывая малочисленность выборки, что объясняется редкостью заболевания, выполнение регрессионного анализа не представлялось возможным.

Проведена оценка безопасности длительного приема Колекальциферола. Через 6 месяцев достигнутый уровень витамина D в среднем не превышал 70 нг/мл (медиана 50 нг/мл [46; 65]). Нежелательных явлений и побочных эффектов нами выявлено не было.

Для сравнительного анализа были сформированы 2 группы: в первую вошли пациенты, у которых через 6 месяцев терапии уровень витамин D оставался менее 30 нг/мл, во 2 группу – пациенты, у которых был достигнут витамин D 30 нг/мл и более. При проведении сравнительного анализа среди значимых параметров, статистически значимо группы отличались по используемой дозе Колекальциферола (p=0,001, критерий χ^2). С целью выявления линейных зависимостей концентрации витамина D после насыщения от значений исходных факторов, был выполнен корреляционный анализ. Наблюдалась статистически значимая умеренная положительная корреляция 25(OH)D через 6 месяцев с

используемой профилактической дозой витамина D (r=0.46, p=0.001), отрицательная умеренная статистически значимая корреляции 25(OH)D через 6 месяцев с возрастом (r=-0.31, p=0.008) и на уровне статистических тенденций – 25(OH)D через 6 месяцев с исходной концентрацией 25(OH)D (r=0.25, p=0,032) (рис. 69).

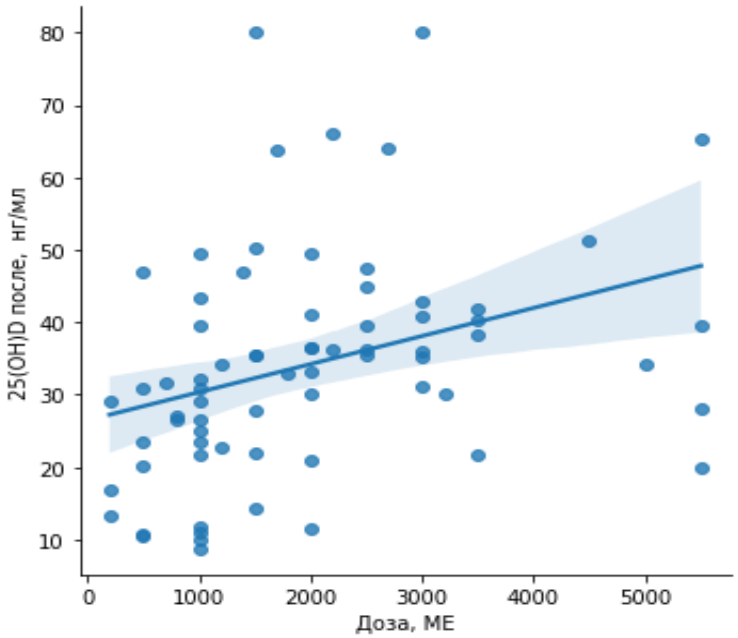


Рисунок 69. Зависимость уровня 25(OH)D от дозы Колекальциферола через 6 месяцев терапии

С целью определения оптимальной дозы витамина D для достижения референсного интервала для разных возрастных подгрупп было построено дерево-решений, использующее в качестве предикторов факторы, показавшие значимость в корреляционном анализе. Для построения были исключены пациенты, не достигшие референсного интервала. В результате размер выборки составил 43 человека. Разработанная модель выбора дозы Колекальциферола основана на прогнозировании сохранения стабильного уровня витамина D на протяжении минимум 3 месяцев после применения лечебных доз (согласно общепринятым рекомендациям [45]).

Так, в возрасте 1-3 года при достижении уровня 25(OH)D 30 нг/мл необходимо использовать дозу, не менее 1500 МЕ на протяжении 3 месяцев, а при значениях в диапазоне 20-30 нг/мл – не менее 1800 МЕ (рис. 70).

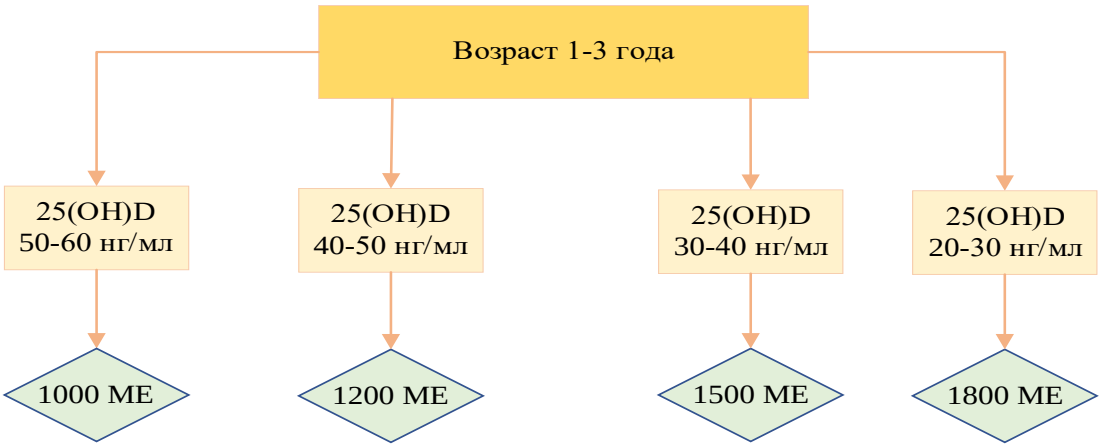


Рисунок 70. Необходимые профилактические дозы Колекальциферола для поддержания нормального уровня витамина D у детей с ДБЭ в возрасте 1-3 года

В возрасте 3-7 лет при достижении уровня 25(OH)D 30 нг/мл необходимо использовать дозу, не менее 1500 МЕ на протяжении 3 месяцев (рис. 71).

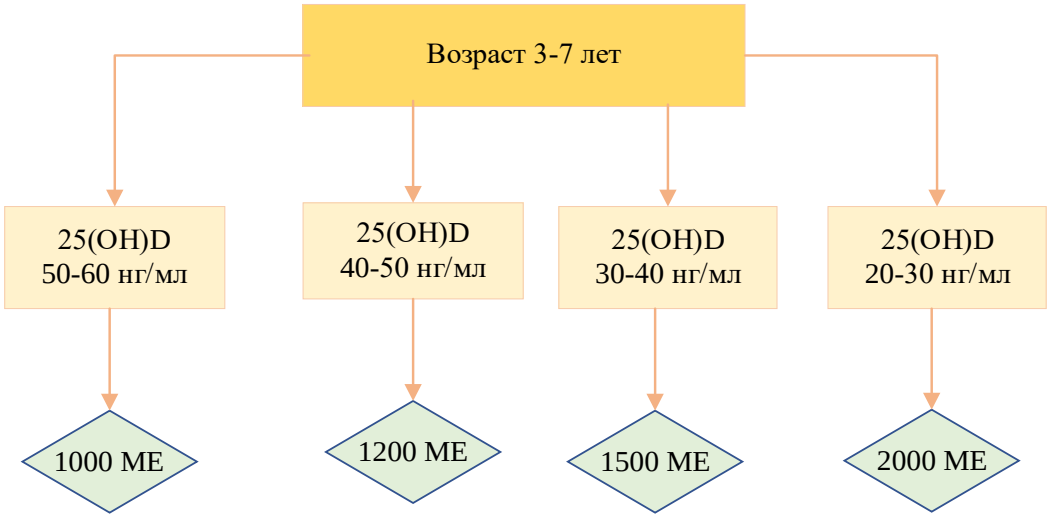


Рисунок 71. Необходимые профилактические дозы Колекальциферола для поддержания нормального уровня витамина D у детей с ДБЭ в возрасте 3-7 лет

В возрасте 7-12 лет модель прогнозирует оптимальные дозы Колекальциферола для поддержания уровня витамина D более 30 нг/мл не менее 2500 МЕ (рис. 72).

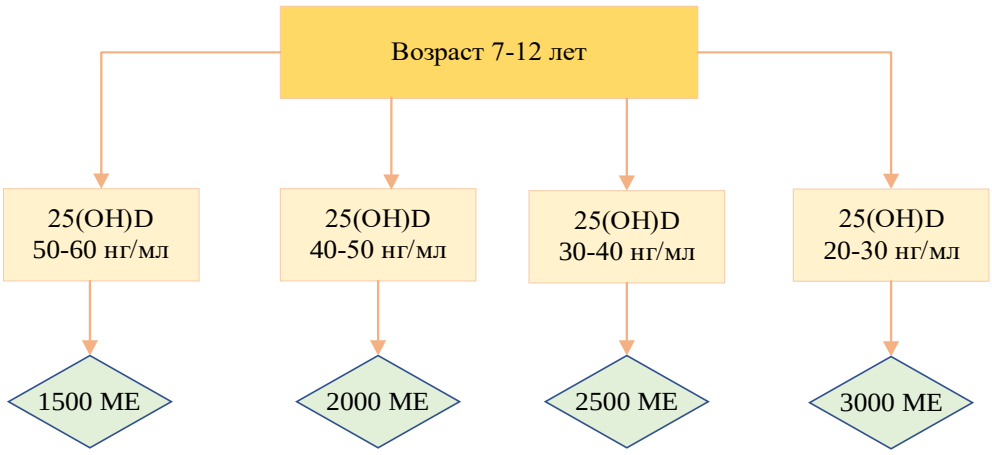


Рисунок 72. Необходимые профилактические дозы Колекальциферола для поддержания нормального уровня витамина D у детей с ДБЭ в возрасте 7-12 лет

И наконец, у детей с ДБЭ в возрасте 12-18 лет необходимо использовать дозы Колекальциферола для поддержания уровня витамина D более 30 нг/мл не менее 3000 МЕ (рис. 73).

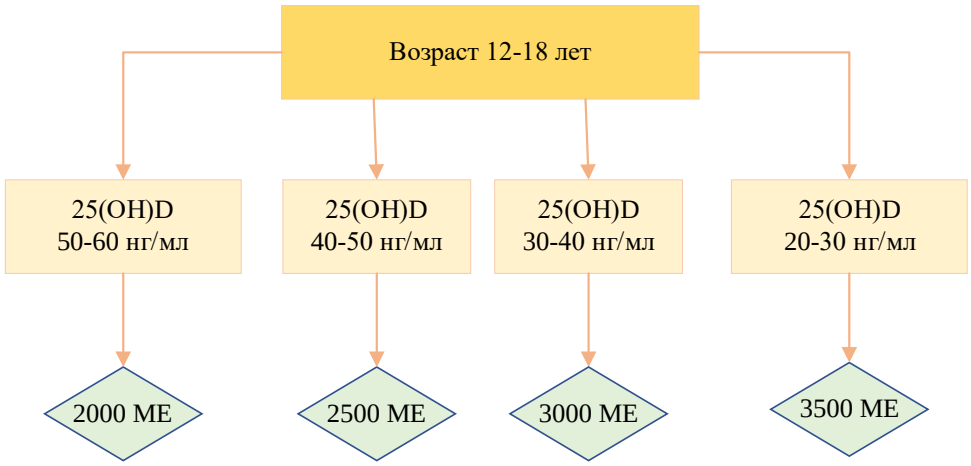


Рисунок 73. Необходимые профилактические дозы Колекальциферола для поддержания нормального уровня витамина D у детей с ДБЭ в возрасте 12-18 лет

Таким образом, учитывая высокую потребность в витамине D во всех возрастных подгруппах, а особенно в возрасте 7-12 и 12-18 лет, через 1 месяц применения насыщающих лечебных доз Колекальциферола необходимо контролировать уровень 25(OH)D с определением последующих доз на основании разработанной нами модели рекомендуемых доз.

ГЛАВА 7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врожденный буллезный эпидермолиз – это группа редких генетически детерминированных заболеваний с нарушением межклеточных соединений на разной глубине кожи, с чем связано образование пузырей на коже и слизистых. В зависимости от формы ВБЭ и, соответственно, от тяжести клинических проявлений, у пациентов в разной степени присутствует белково-энергетическая недостаточность.

В связи с дисбалансом между поступлением и усваиваемостью макро- и микроэлементов, а также имеющейся при этом высокой потребностью в энергетическом ресурсе, дети с ВБЭ имеют значительные нарушения роста и развития. Для детей с ДБЭ, в отличие от детей с ПБЭ, характерно выраженное, статистически значимое снижение всех антропометрических индексов. В настоящем исследовании тяжелая недостаточность питания (Z-score BAZ ниже -3) была выявлена почти в 50% случаев при ДБЭ. Аналогичные данные были получены в работе Р.В. Епишева [15].

Известно, что поражение кожных покровов препятствует синтезу витамина D. Поэтому в нашем исследовании у детей с ВБЭ ожидаемо не было выявлено сезонных различий в концентрации 25(OH)D.

Витамин D необходим для всасывания кальция в кишечнике, что обеспечивает минерализацию костной ткани. Его дефицит сказывается на нарушении микроархитектоники костной ткани и приводит к задержке роста, патологическим переломам и костным деформациям. Помимо этого, хронический воспалительный процесс, сопровождающий множественные эрозии при ВБЭ, повышает активность остеокластов, в связи с чем резорбция костной ткани превалирует над ее формированием.

Известно, что витамин D принимает непосредственное участие в метаболических процессах в мышечной ткани: в синтезе миоглобина и осуществлении мышечных сокращений. Так, при острых и хронических спортивных травмах он оказывал благотворное действие на скорость регенерации мышечных волокон, в связи с чем пациенты быстрее возвращались к привычным

нагрузкам [12, 76]. Он стимулирует мышечную активность, повышает силу и выносливость мышц, в целом повышая тонус организма. Таким образом, при низком нутритивном статусе, низкой обеспеченности витамином D и сопутствующей гиподинамии замыкается порочный круг, приводящий к нарушению метаболизма витамина D, усваиваемости микроэлементов, в частности кальция и магния, прогрессированию миастении и остеопороза (рис.74).



Рисунок 74. «Порочный круг» развития нарушения метаболизма витамина D, дефицита макро- и микронутриентов, миастении, остеопороза

В настоящем исследовании недостаточность и дефицит витамина D встречались в 64,4% случаев среди всех детей с ВБЭ, что согласуется с данными крупного ретроспективного исследования Reimer A. и соавт., включавшего 200 пациентов, по результатам которого у 67% больных наблюдался низкий статус витамина D [114]. Известно, что имеющаяся недостаточность витамина D у детей с ВБЭ зависит от возраста (чем старше пациент, тем больше снижается 25(OH)D и формы заболевания. Так, при ДБЭ наблюдается более низкий статус витамина D, в связи с чем чаще встречается его дефицит (уровень ниже 20 нг/мл).

При анализе химического состава рационов детей с использованием программы «Nutrilogic», рекомендованной Российским союзом нутрициологов и диетологов, в настоящем исследовании было установлено, что в группе детей с

ДБЭ рацион в большинстве случаев не соответствовал даже возрастным нормам потребления макро- и микронутриентов.

При анализе потребляемых продуктов – источников витамина D, на примере употребления рыбы пациентами в возрасте 3-13 лет было выявлено, что 7,4% практически не употребляют ее в пищу, у 9,3% детей рыба присутствовала в рационе 1 раз в месяц, у 22,4% - несколько раз в месяц, у 35% - 1 раз в неделю. Таким образом, устранить дефицит витамина D невозможно только с помощью диетической компоненты. Необходима оценка уровня обеспеченности и назначение индивидуального медикаментозного лечения.

Нарушение адекватного поступления витамина D с продуктами питания, а также ограничение его синтеза на солнце связано с белково-энергетической недостаточностью в первом случае и с недостаточным пребыванием детей с ДБЭ на солнце. Дополнительным фактором низкого статуса витамина D является малоподвижный образ жизни, который не позволяет осуществить следующие после синтеза этапы метаболизма витамина D, в частности его «переход» из эпидермиса в кровоток, который возможен только при активной физической нагрузке. Также, характерная для детей с ВБЭ гиподинамия значительно снижает регулирующее действие Колекальциферола на обмен кальция, что подтверждается данными исследований, показавших, что подвижность является важным показателем прочности костей у детей [45, 68, 108, 112]. Несмотря на то, что 1,25(OH)2D является конечным и активным метаболитом витамина D и по специфике своего действия приравнивается к гормону, все же 25(OH)D считается наиболее точным индикатором уровня витамина D в организме человека, отражающим как интенсивность его образования в коже (эндогенное накопление), так и поступление с пищей (экзогенное). 25(OH)D характеризуется также более длительным периодом полувыведения (около 3 недель), по сравнению с 1,25(OH)2D в циркулирующей крови (несколько часов).

Учитывая высокий процент гипоальбуминемии среди обследованных больных (54,9%) – как важного фактора, влияющего на уровень истинного кальция в сыворотке крови, проведен пересчет кальция на альбумин. У пациентов

с недостаточным уровнем витамина D, как и ожидалось, были выявлены более низкие уровни кальция, что подтверждает взаимосвязь низкого кальция с низким статусом витамина D у пациентов с ДБЭ [15, 94]. В разные возрастные периоды потребность в кальции для роста и поддержания нормальной минерализации костной ткани отличается. В период пубертата достаточное поступление кальция особено важно для роста костей. Дополнительное назначение препаратов кальция следует рассматривать при наличии гипокальциемии именно по кальцию, скорректированному на альбумин, как истинному значению, исключающему влияние различных факторов (в том числе, уровня альбумина, зависящего от состояния метаболизма в условиях белково-энергетической недостаточности у пациентов с ДБЭ).

В настоящем исследовании показано, что маркеры формирования костной ткани (остеокальцин, ЩФ и P1NP), и маркеры ее резорбции (CTx) зависят от статуса 25(OH)D, уровень их ниже в случае недостаточности и дефицита витамина D. Это сказывалось напрямую на МПК: уровни Z-критерия по данным DXA чаще соответствовали остеопорозу. Снижение МПК до уровня остеопении у детей с ДБЭ отмечено в 33,8% случаев, остеопороз выявлен у 14 детей (19,7%), что согласуется с результатами зарубежных исследований [92, 97, 115, 134]. У детей с ПБЭ продемонстрированы нормальные показатели кальция, фосфора и ПТГ, в связи с чем у большинства не было снижения МПК (87,2%). У детей с дистрофическим врожденным буллезным эпидермолизом компрессионные переломы поясничного отдела позвоночника выявлены в 2,8% случаев.

При применении профилактических доз Колекальциферола, рекомендованных для детского населения [45] у пациентов с ДБЭ не всегда удается достичь нормализации как витамина D, так и других показателей. В проведенном исследовании уровень кальция статистически значимо становился ниже через полгода терапии во всех исследуемых подгруппах, хотя подразумевается, что за счет увеличения активной формы витамина D будет усиливаться абсорбция кальция в кишечнике и, тем самым, достигаться нормокальциемия. Вероятно, высокий процент сопутствующих костных

нарушений в виде остеопении/остеопороза может объяснить тенденцию к снижению кальция крови на фоне лечения движением ионов кальция в костную ткань на фоне лечения Колекальциферолом.

Кроме положительной динамики антропометрических индексов на фоне комплексного лечения и нутритивной поддержки, в ходе исследования устранялась выраженность недостаточности питания, а также костных нарушений.

Для определения эффективных доз Колекальциферола в исследовании выполнен корреляционный анализ, показавший взаимосвязь уровня 25(OH)D через 6 месяцев с используемой профилактической дозой витамина D, с возрастом и с исходной концентрацией 25(OH)D. На этом основании была построена логистическая модель по методу «дерево-решений» и определены индивидуальные профилактические дозы Колекальциферола в возрастных подгруппах (рис. 75).

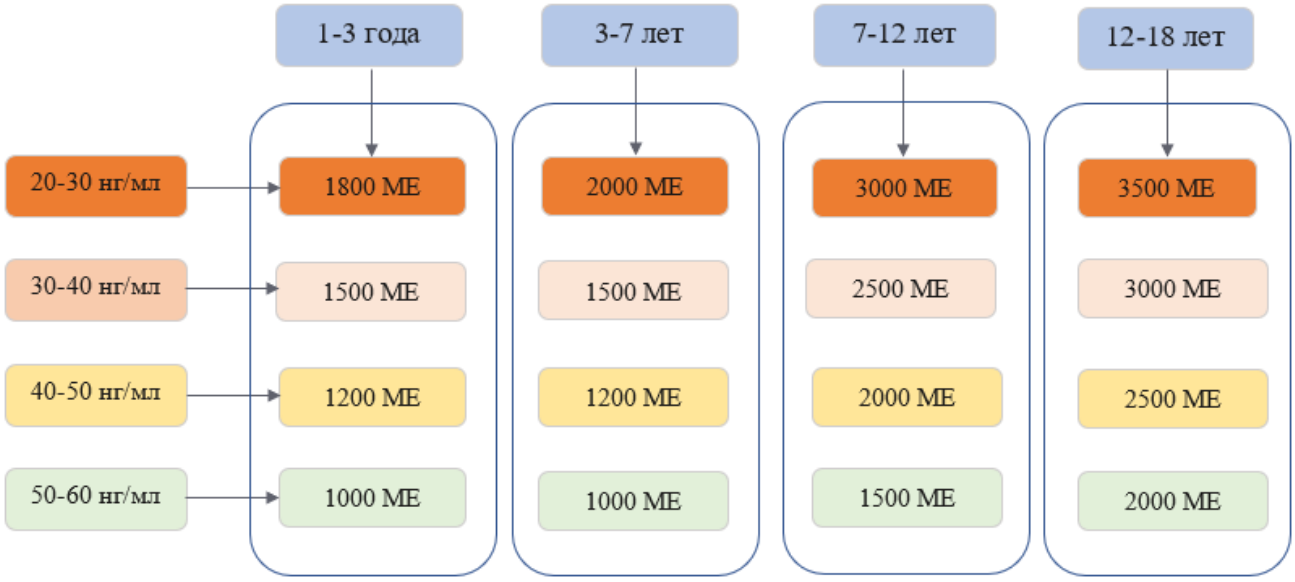


Рисунок 75. Индивидуальные профилактические дозы Колекальциферола в зависимости от возраста

Использование разработанных в исследовании схем терапии с бóльшими профилактическими дозами Колекальциферола и на постоянной основе поможет достичь наилучших результатов в поддержании нормального статуса витамина D, устранении гипокальциемии и предотвращении костных осложнений.

ВЫВОДЫ

1. Субоптимальная обеспеченность витамином D отмечается у 64,4% детей с врожденным буллезным эпидермолизом: недостаточность - у 29,7%, дефицит - у 26,3%, глубокий дефицит - у 8,5% пациентов. При дистрофической форме заболевания чаще, чем при простой, встречаются состояния дефицита и глубокого дефицита витамина D ($p=0,001$), а также отмечается зависимость уровня 25(OH)D от нутритивного статуса ($r = –0,335$, $p=0,004$) и возраста пациентов ($r = –0,437$, $p<0,001$). Сезон обследования и пол пациентов не влияют на концентрацию 25(OH)D ($p=0,223$ и $p=0,632$, соответственно) у детей с врожденным буллезным эпидермолизом.

2. Статистически значимые различия показателей фосфорно-кальциевого обмена и маркеров костного метаболизма выявлены в зависимости от формы заболевания – у детей с дистрофической формой значимо ниже уровень кальция, альбумина, креатинина, остеокальцина, Z-критерия и минеральная плотность костной ткани ($p<0,05$ для всех показателей) по сравнению с пациентами с простой формой, у которых не отмечено значимых нарушений фосфорно-кальциевого обмена. Значение минеральной плотности костной ткани статистически значимо ниже у детей с гиповитаминозом D ($p=0,019$).

3. Снижение минеральной плотности костной ткани встречается значимо чаще у детей дистрофической формой заболевания, чем с простой ($p<0,005$). У детей с дистрофической формой остеопороз выявлен в 33,8%, компрессионные переломы поясничного отдела позвоночника - в 2,8% случаев. Наличие тяжелой белково-энергетической недостаточности сопряжено с гипокальциемией, гипоальбуминемией, дефицитом витамина D и развитием остепороза. Наиболее ранним маркером активного костного обмена является P1NP. Наиболее выраженные нарушения минерального и костного обмена выявлены в возрастной категории 12-18 лет.

4. На фоне терапии Колекальциферолом статистически значимо нормализуются уровни P1NP ($p<0,001$) и минеральная плотность костной ткани (Z-критерий DXA, $p=0,024$). Увеличение минеральной плотности костной ткани

напрямую связано с достигнутым уровнем витамина D и уровнем кальция. При назначении стандартных доз витамина D у больных с дистрофической формой заболевания в 40% случаев не достигается оптимальный уровень обеспеченности 25(OH)D. Выявлена прямая корреляция для Z-score BAZ с Z-критерием по DXA как до терапии витамином D (r=0,261, p=0,028), так и после (r=0,435, p=0,001), а также обратная корреляция с минеральной плотностью костной ткани (до терапии r= -0,242, p=0,042; после терапии r= -0,439, p=0,001).

5. Анализ линейных зависимостей конечного уровня 25(OH)D от других показателей через 6 месяцев терапии Колекальциферолом, выявленная положительная корреляция уровня 25(OH)D с используемой среднесуточной дозой витамина D (r=0.46, p=0.001) и отрицательная корреляция 25(OH)D с возрастом (r=-0.31, p=0.008) позволяют построить логистическую модель определения оптимальной профилактической дозы витамина D для достижения референсного интервала и обосновать назначение более высоких поддерживающих доз витамина D детям с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза в зависимости от возраста.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Коррекцию статуса витамина D необходимо осуществлять в комплексе мероприятий, направленных на улучшение нутритивного статуса. При уровне витамина D менее 30 нг/мл необходимо назначать Колекальциферол в лечебных дозах, рекомендуемых в Национальной программе «Недостаточность витамина D у детей и подростков РФ: современные подходы к коррекции», 2021 г.
2. Для достижения оптимальных значений витамина D, кальция и предотвращения костных нарушений, недостаточно применять детские смеси и/или лечебные продукты, обогащенные витамином D. Кормление ребенка смесями, без дополнительной фармакологической терапии, не позволяет покрыть потребности в витамине D. Диетическая компонента витамина D в составе специализированных продуктов более 500 МЕ/сут должна учитываться при определении суточной дозы Колекальциферола и назначении его в виде препарата.
3. Всем пациентам с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза необходимо проводить оценку минерального и костного обмена, в частности: анализ крови на 25(OH)D (не реже 1 раза в 6 мес.); кальций общий, альбумин, с расчетом кальция, скорректированного на альбумин, магний, фосфор, креатинин, щелочную фосфатазу (не реже 1 раза в 6 мес.); остеокальцин, С-концевой телопептид коллагена 1 типа, P1NP (не реже 1 раза в год или по показаниям).
4. После применения лечебных доз Колекальциферола (согласно Национальной программе «Недостаточность витамина D у детей и подростков РФ: современные подходы к коррекции», 2021 г., у пациентов с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза, по достижении нормального уровня обеспеченности витамином D, рекомендуется продолжить терапию в профилактических дозах на основании разработанной логистической модели в зависимости от уровня 25(OH)D и возраста ребенка: при уровне витамина D менее 20 нг/мл необходимо продолжить прием лечебных доз согласно Национальной программе «Недостаточность витамина D у детей и подростков

РФ: современные подходы к коррекции», 2021 г. При оптимальном уровне витамина D требуется продолжить лечение профилактическими дозами (рис. 76).

Возраст / 25(OH)D	1-3 года	3-7 лет	7-12 лет	12-18 лет
Менее 20	*Продолжение приема лечебных доз согласно нац. программе*			
20-30 нг/мл	1800 МЕ	2000 МЕ	3000 МЕ	3500 МЕ
30-40 нг/мл	1500 МЕ	1500 МЕ	2500 МЕ	3000 МЕ
40-50 нг/мл	1200 МЕ	1200 МЕ	2000 МЕ	2500 МЕ
50-60 нг/мл	1000 МЕ	1000 МЕ	1500 МЕ	2000 МЕ

Рисунок 76. Рекомендуемые профилактические дозы Колекальциферола для детей с ДБЭ в зависимости от уровня 25(OH)D и возраста

5. Истинная гипокальциемия у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза (по уровню кальция, скорректированного на альбумин) встречается всего в 10% случаев, в связи с чем, назначение препаратов кальция важно рассматривать индивидуально, только при подтверждении истинной гипокальциемии до нормализации показателя. Основным методом лечения и профилактики гипокальциемии является назначение препаратов витамина D (рис. 77).

Для удобства можно воспользоваться онлайн-калькулятором на сайте ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»: https://www.endocrincentr.ru/raschet-koncentracii-kalciya.

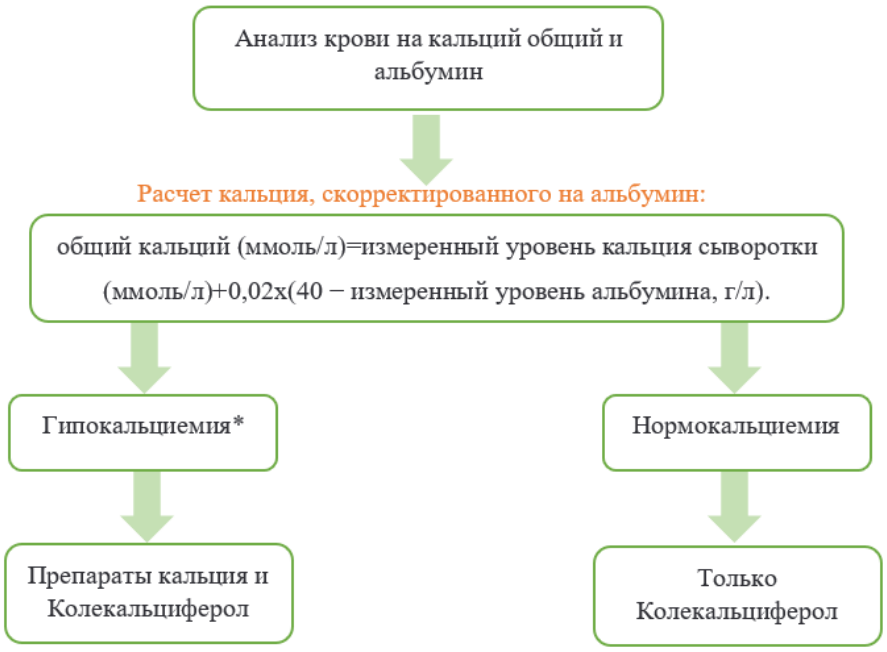


Рисунок 77. Алгоритм коррекции гипокальциемии у детей с дистрофической формой ВБЭ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агранович О.Е., Буклаев Д.С., Тихоненко Т.И. Дистрофический буллезный эпидермолиз в сочетании с врожденными контрактурами верхних и нижних конечностей // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. – 2015. –№ 4. – Vol. 3. – P. 51-59.

2. Альбанова В.И., Карамова А.Э., Чикин В.В. с соавт. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных врожденным буллезным эпидермолизом // Москва. – 2015 г.

3. Баранов И.И., Дорофейков В.В., Захарова И.Н. с соавт. Междисциплинарное руководство по профилактике и лечению дефицита витамина D в прегравидарном периоде, во время беременности и после родов // ООО «Эко-Вектор». – 2020. – С. 79.

4. Беляева И.А., Намазова-Баранова Л.С., Тарзян Э.О. с соавт. Особенности физического развития и состава тканей тела недоношенных детей, получавших различные виды вскармливания (при выписке из стационара 2-го этапа выхаживания) // Вестник РАМН. – 2014. – Т. 69. – № 5–6. – С. 71–80.

5. Беляева И.В. Николаев А.В., Яблонский П.К. Кателицидины, витамин D и туберкулез // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2013. – Сер. 11. – Вып. 3. – С. 3-18.

6. Врожденный буллезный эпидермолиз // Клинические рекомендации. Москва. – 2020 г.

7. Громова О.А., Торшин И.Ю, Захарова И.Н. Витамин D – смена парадигмы // ГЕОТАР-Медиа. – 2017. – С. 576.

8. Громова О.А., Торшин И.Ю., Захарова И.Н. с соавт. О дозировании витамина D у детей и подростков// Вопросы современной педиатрии. 2015. –Том 14. – № 1. – С. 38-47.

9. Громова О.А. Торшин И.Ю., Спиричев В.Б. Полногеномный анализ сайтов связывания рецептора витамина D // Медицинский совет. – 2016. – № 01. – С. 12-21.

10. Дефицит витамина D у взрослых: Диагностика, лечение и профилактика // Клинические рекомендации. – Москва. – 2015 г.

11. Дж. Файн, Х. Хинтнер. Буллезный эпидермолиз // Практика // Перевод с англ. Ю.Ю. Коталевской. – 2014. – С. 357.

12. Дмитриев А., Калиничев А. Витамин D: роль в спорте и спортивной медицине (обзор литературы) // Наука в олимпийском спорте. – 2017. – №1.

13. Долбня С.В. Региональные аспекты обеспеченности витамином D детей от 0 до 3 лет, проживающих на Юге России, в период минимальной инсоляции // Дисс. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – Ставрополь. – 2016 г.

14. Долбня С.В., Курьянинова В.А., Громова О.А. Эффективность профилактики гиповитаминоза D у детей первого года жизни: роль вскармливания, влияние дозы и длительности применения препаратов холекальциферола // ПЕДИАТРИЯ. – 2016. – Том 95. – № 6. – С. 62-69.

15. Епишев Р.В. Нутритивная поддержка детей с врожденным буллезным эпидермолизом // Дисс. на соискание степени канд. мед. наук. – М. – ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. – 2018. – С. 160.

16. Жуковский М.А., Бухман А.И. Сроки окостенения скелета кисти и дистального отдела предплечья у детей и подростков г. Москвы // Детская эндокринология: Руководство для врачей. – Медицина. – 1995. – С. 40.

17. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э. с соавт. Результаты многоцентрового исследования «РОДНИЧОК» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России // ПЕДИАТРИЯ. –2015. – Том 94. – № 1. – С. 62-67.

18. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Яблочкова С.В. Современный взгляд на метаболизм и Физиологические эффекты витамина D в организме человека // Вестник АГИУВ. – 2013. – №2. – С. 27-31.

19. Карамова А.Э. Чикин В.В., Альбанова В.И. с соавт. Плоскоклеточный рак кожи, развившийся у больной рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – № 3. – Р. 83-89.

20. Киселева Н.Г., Таранушенко Т.Е., Голубенко Н.К. Диагностика остеопороза в детском возрасте // Медицинский совет. – 2020. – № 1. – С. 186-193.

21. Кисельникова Л.П., Алексеева И.А., Щеплягина Л.А. Оценка обеспеченности кальцием детей подросткового возраста с высокой активностью кариеса // Российская стоматология. – 2013. – № 2. – Р. 31-34.

22. Кубанов А.А., Альбанова В.И., Карамова А.Э. с соавт. Распространенность врожденного буллезного эпидермолиза у населения РФ //Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – №3. – С. 21-30.

23. Куликова К.С. Клинико-гормональные и молекулярно-генетические характеристики рахитоподобных заболеваний // Дисс. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – Москва. – 2016.

24. Лесняк О.М., Торопцова Н.В. Диагностика, лечение и профилактика остеопороза в общей врачебной практике // Клинические рекомендации. Российский семейный врач. – 2014. №4. С. 4-17.

25. Литвицкий П.Ф., Мальцева Л.Д. Нарушения обмена белков, аминокислот и нуклеиновых кислот // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Vol. 14. – №1. – Р. 95-107.

26. Макарова С. Г., Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н. с соавт. Коррекция нутритивного статуса в комплексной терапии детей, страдающих дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза // Педиатрическая фармакология. – 2016. – Vol. 13. – № 6. – Р. 577-586.

27. Мальцев С.В., Шакирова Э.М., Сафина Л.З. с соавт. Оценка обеспеченности витамином D детей и подростков // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2014. – Vol. 93. – № 5. – Р. 32-38.

28. Малявская С.И., Кострова Г.Н., Голышева Е.В. с соавт. Обеспеченность витамином D детей и коррекция его дефицита в различных возрастных группах населения Арктической зоны РФ // Практическая медицина. – 2017. – Vol. 5. – № 106. – Р. 41-44.

29. Мартинчик А.Н., Батурин А.К., Баева В.С. с соавт. Альбом порций продуктов и блюд: Демонстрационный источник // Институт питания РАМН. – 1995. – С. 64.

30. Махнева Н.В., Андреева Т.Е., Наумова Е.Д. с соавт. Случай тяжелого генерализованного рецессивно-дистрофического врожденного буллезного эпидермолиза // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2012. – № 3. – С. 12-17.

31. Мельниченко Г.А. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. с соавт. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // Проблемы Эндокринологии. – 2017. – Vol. 63. – № 6. – С. 392-426.

32. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С. с соавт. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия // Проблемы Эндокринологии. – 2021. – Т.67. – №4. – С. 94-124.

33. Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г., Епишев Р.В. с соавт. Оценка нутритивного дисбаланса у детей с врожденным буллезным эпидермолизом // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2018. – № 1. – С. 61-65.

34. Мурашкин Н.Н., Намазова-Баранова Л.С. Буллезный эпидермолиз: руководство для врачей // ПедиатрЪ. – 2019. – С. 444.

35. Одинаева Н.Д., Захарова И.Н., Кондратьева Е.И. с соавт. Сезонные колебания уровня витамина D у детей и взрослых при различных заболеваниях // Вопросы детской диетологии. – 2022. – Том 20. – No2. – С. 29-37.

36. Петрушкина А.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации // Остеопороз и остеопатии. – 2018. – Т. 21. – № 3. – С. 15-20.

37. Пигарова Е.А., Петрушкина А.А. Неклассические эффекты витамина D // Остеопороз и остеопатии. – 2017. – Т. 20. – №3. – С. 90-101.

38. Пинегин Б.В. Роль антимикробного пептида LL-37 в патогенезе псориаза // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2012. – № 5. – С.32-37.

39. Под ред. Боровик Т.Э., Ладодо К.С. Клиническая диетология детского возраста // Руководство для врачей. 3-е изд. – М. – МИА. – 2015. – С. 717.

40. Пронина И.Ю., Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г. с соавт. Обеспеченность витамином D детей с врожденным буллезным пидермолизом: одномоментное исследование // Вопросы современной педиатрии // 2021. – Т. 20. – №5. – С. 407–412.

41. Пронина И.Ю., Макарова С.Г., Мурашкин Н.Н. с соавт. // Минеральный обмен у детей с врожденным буллезным эпидермолизом и белково-энергетической недостаточностью // Сборник тезисов: Конференция по минеральному обмену и патологии околощитовидных желез. ЭндоКальций. Министерства науки и высшего образования РФ; ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. – Москва. – 2022. – С. 58.

42. Пронина И.Ю., Макарова С.Г., Мурашкин Н.Н. с соавт. Минеральный и костный обмен у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза: влияние терапии Колекальциферолом // Медицинский алфавит. – 2022. – №.16. – С. 60-69.

43. Пронина И. Ю., Макарова С. Г., Мурашкин Н. Н. с соавт. Минеральный и костный обмен у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза на фоне терапии колекальциферолом// Материалы Национального конгресса с международным участием «Здоровые дети — будущее страны», 1-3 июня 2022 г. (г. Санкт-Петербург). Forcipe. – 2022. – № 5. – Спецвыпуск 2 – С. 423-424.

44. Романцова Е.Б., Бабцева А.Ф., Борисенко Е.П. с соавт. D-дефицитное состояние у часто болеющих детей в Амурской области // Практическая медицина. – 2017. – Vol. 5. – № 106. – С. 51-53.

45. Союз педиатров России. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции // ПедиатрЪ – 2021. – С. 116.

46. Тыртова Д.А., Эрман М.В., Тыртова Л.В. с соавт. Остеопороз в детском и подростковом возрасте: состояние проблемы // Вестник Санкт-Петербургского Университета. – 2009. – Сер.11. – Вып.2 – С. 164-177.

47. Annicchiarico G., Morgese M.G., Esposito S. et al. Proinflammatory cytokines and antiskin autoantibodies in patients with inherited epidermolysis bullosa // Medicine. – 2015. – Vol. 94. – № 42. – P. 1528.

48. Bardhan A., Bruckner-Tuderman L., Chapple I.L.C. et. al. Epidermolysis bullosa // Nat Rev Dis Primers. – 2020. – Vol. 6. – № 1. – P. 78.

49. Bedocs L.A., Bruckner A.L. Vertebral compression fractures in two pediatric patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa // Pediatr Dermatol. – 2008. – Vol. 25. – P. 657.

50. Berridge M.J. Vitamin D deficiency: infertility and neurodevelopmental diseases (attention deficit hyperactivity disorder, autism, and schizophrenia) // Am J Physiol Cell Physiol. – 2018. Vol. 314. – P. 135.

51. Bikle D.D., Malmstroem S., Schwartz J. Current Controversies: Are Free Vitamin Metabolite Levels a More Accurate Assessment of Vitamin D Status than Total Levels? // Endocrinol Metab Clin North Am. – 2017. – Vol. 46. – № 4. – P. 901-918.

52. Bolling M.C., Jongbloed J.D.H., Boven L.G. et al. Plectin mutations underlie epidermolysis bullosa simplex in 8% of patients // J Invest Dermatol. – 2014. – Vol. 134. – № 1. – P. 273-276.

53. Bruckner A.L., Bedocs L.A, Keiser E. et al. Correlates of low bone mass in children with generalized forms of epidermolysis bullosa // J Am Acad Dermatol. – 2011. – Vol. 65. – № 5. – P. 1001-9.

54. Bruckner-Tuderman L., McGrath J.A, Robinson E.C. et al. Progress in Epidermolysis bullosa research: summary of DEBRA International Research Conference 2012 // Dermatol. – 2013. – Vol. 133. – P. 2121.

55. Bruckner-Tuderman L. Has C. Disorders of the cutaneous basement membrane zone-the paradigm of epidermolysis bullosa // Matrix Biol. – 2014. – Vol. № 33. – P. 29-34.

56. Castela E., Tulic M.K., Rozières A. et al. Epidermolysis bullosa simplex generalized severe induces a T helper 17 response and is improved by apremilast treatment // Br J Dermatol. – 2019. – Vol. 180. – № 2. – P. 357-364.

57. Castiglia D., Zambruno G. et al. Epidermolysis bullosa care in Italy // Dermatol Clin. – 2010. – Vol. 28. – № 2. – P. 407-9.

58. Chen J.S., Yang A., Murrell D.F. Prevalence and pathogenesis of osteopenia and osteoporosis in epidermolysis bullosa: An evidence-based review // Exp Dermatol. – 2019. – Vol. 28. – № 10. – P. 1122-1130.

59. Christakos S., Dhawan P., Verstuyf A. et al. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects // Physiol Rev. – 2016. – Vol. 96. – P. 365-408.

60. Cianfarani F., Zambruno G., Castiglia D. et al. Pathomechanisms of altered wound healing in recessive dystrophic epidermolysis bullosa // Am J Pathol. – 2017. – Vol. 187. – № 7. – P. 1445-1453.

61. Colotta F., Jansson B., Bonelli F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D // J Autoimmun. – 2017. – Vol. 85. – P. 78-97.

62. Cosman F., de Beur S.J., LeBoff M.S. et al. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis // Osteoporos Int. – 2014. – Vol. 25. – № 10. – P. 2359-81.

63. Cui X., Gooch H., Petty A. et al. Vitamin D and the brain: Genomic and nongenomic actions // Mol Cell Endocrinol. – 2017. – Vol. 453. – P. 131-143.

64. Damiani F.M., Martin R.M., Latronico A.C. et al. Normal bone mass and normocalcemia in adulthood despite homozygous vitamin D receptor mutations // Osteoporos Int. – 2015. – Vol. 26. – № 6. – P. 1819-23.

65. Danielle T. Greenblatt, Hubbard L, Bloor C. et al. Vitamin C concentrations in patients with epidermolysis bullosa // British Journal of Dermatology. – 2022. – Vol. 187. – № 5. – P. 808-810.

66. Esposito S., Guez S., Orenti A. et al. Autoimmunity and cytokine imbalance in inherited epidermolysis bullosa // Int J Mol Sci. – 2016. – Vol. 17. – № 10. – P. 1625.

67. Feldman D., Krishnan A.V., Swami S. et al. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression // Nat Rev Cancer. – 2014. – Vol. 14. – P. 342-357.

68. Fewtrell M.S., Allgrove J., Gordon I. et al. Bone mineralization in children with epidermolysis bullosa // Br J Dermatol. – 2006. – Vol. 154. – № 5. – P. 959-62.

69. Fine J.D. Epidemiology of Inherited Epidermolysis Bullosa Based on Incidence and Prevalence Estimates from the National Epidermolysis Bullosa Registry // JAMA Dermatol. – 2016. – Vol. 152. – № 11. – P. 1231-1238.

70. Fine J.D. Epidermolysis Bullosa Registries and the Epidemiology of Epidermolysis Bullosa (EB) // Blistering Diseases. – 2015. – № 1. – P. 265-274.

71. Fine J.D., Bruckner-Tuderman L., Eady R.A. et. al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification // J Am Acad Dermatol. – 2014. – Vol. 70. – № 6. – P. 1103-1126.

72. Fleet J.C., DeSmet M., Johnson R. et al. Vitamin D and cancer: a review of molecular mechanisms // Biochem J. – 2012. – Vol. 441. – P. 61-76.

73. Fox A.T., Alderdice F., Atherton D.J. et al. Are children with recessive dystrophic epidermolysis bullosa of low birthweight? // Ped Dermatol. – 2003. – Vol. 20. – № 4. – P. 303-306.

74. Fuentes I., Campos M., Repetto G. et al. Molecular epidemiology of junctional epidermolysis bullosa: discovery of novel and frequent LAMB3 mutations in Chilean patients with diagnostic significance // Br J Dermatol. – 2017. – Vol. 176. – № 4. – P. 1090-1092.

75. Ganmaa D., Giovannucci E., Bloom B.R. et al. Vitamin D, tuberculin skin test conversion, and latent tuberculosis in Mongolian school-age children: a randomized, double-blind, placebo-controlled feasibility trial // Am J Clin Nutr. – 2012. – Vol. 96. – №2. – P. 391-6.

76. Garcia L.A., King K.K., Ferrini M.G. et al. 1,25(OH)2 vitamin D3 stimulates myogenic differentiation by inhibiting cell proliferation and modulating the expression of promyogenic growth factors and myostatin in C2C12 skeletal muscle cells // Endocrinology. – 2011. – Vol. 152. – № 8. – P. 2976-86.

77. Grant C.C., Kaur S., Waymouth E. et al. Reduced primary care respiratory infection visits following pregnancy and infancy vitamin D supplementation: a randomised controlled trial // Acta Paediatr. – 2015. – Vol. 104. – № 4. – P. 396-404.

78. Gubatan J., Mitsuhashi S., Zenlea T. et al. Low Serum Vitamin D During Remission Increases Risk of Clinical Relapse in Patients With Ulcerative Colitis // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2017. – Vol. 15. – № 2. – P. 240-246.

79. Gupta V. Vitamin D: Extra-skeletal effects // J Med Nutr Nutraceut. – 2012. – Vol. 1. – P. 17-26.

80. Guttmann-Gruber C., Piñón Hofbauer J., Tockner B. et al. Impact of low-dose calcipotriol ointment on wound healing, pruritus and pain in patients with dystrophic epidermolysis bullosa: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Orphanet J Rare Dis. – 2021. – Vol. 16. – № 1. – P. 473.

81. Guttmann-Gruber C., Tockner B., Scharler C. et al. Low-dose calcipotriol can elicit wound closure, anti-microbial, and anti-neoplastic effects in epidermolysis bullosa keratinocytes // Sci Rep. – 2018. – Vol. 8. – № 1. –P. 13430.

82. Hammersen J., Has C., Naumann-Bartsch N. et al. Genotype, Clinical Course, and Therapeutic Decision Making in 76 Infants with Severe Generalized Junctional Epidermolysis Bullosa // J Invest Dermatol. – 2016. – Vol. 136. – № 11. – P. 2150-2157.

83. Has C., Bauer J.W., Bodemer C. et. al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility // Br J Dermatol. – 2020. – Vol. 183. – № 4. – P. 614-627.

84. Has C., Nyström A., Saeidian A.H. et. al. Epidermolysis bullosa: Molecular pathology of connective tissue components in the cutaneous basement membrane zone // Matrix biology: journal of the International Society for Matrix Biology. – 2018. – Vol. 71-72. – P. 313-329.

85. 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.

86. He Y., Maier K., Leppert J. et al. Monoallelic Mutations in the Translation Initiation Codon of KLHL24 Cause Skin Fragility // Am J Hum Genet. – 2016. – Vol. 99. – № 6. – P. 1395-1404.

87. Heaney R.P. Assessing vitamin D status // Curr Opin Clin Nutr Metab Care. – 2011. – Vol. 14. – № 5. – P. 440-4.

88. Herrmann H. Intermediate Filaments: Structure and Assembly // Cold Spring Harb Perspect Biol. – 2016. – Vol. 8. – № 11.

89. Hewison M. An update on vitamin D and human immunity // Clin Endocrinol (Oxf). – 2012. – Vol. 76. – P. 315-325.

90. Homberg M., Magin T.M. Beyond expectations: novel insights into epidermal keratin function and regulation // Int Rev Cell Mol Biol. – 2014. – Vol. 311. – P. 265-306.

91. Hubbard L., Haynes L., Sklar M. et al. The challenges of meeting nutritional requirements in children and adults with epidermolysis bullosa: proceedings of a multidisciplinary team study day // Clin Exp Dermatol. – 2011. – Vol. 36. – № 6. – P. 579-83.

92. Hubbard L.D., Mayre-Chilton K. Retrospective longitudinal study of osteoporosis in adults with recessive dystrophic epidermolysis bullosa // Clin Case Rep. – 2018. – Vol. 7. – № 1. – P. 58-63.

93. Hubbard L.D. Long-term outcomes in adults with recessive dystrophic epidermolysis bullosa fed by a gastrostomy tube in situ // Int J Dermatol. – 2016. – Vol. 55. – № 2. – P. 181-186.

94. Ingen-Housz-Oro S., Blanchet-Bardon C., Vrillat M. et al. Vitamin and trace metal levels in recessive dystrophic epidermolysis bullosa // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2004. – Vol. 18. – № 6. – P. 649-53.

95. Jassil N., Sharma A., Bikle D. et. al. Vitamin D binding protein and 25-hydroxyvitamin D levels: emerging clinical applications // Endocr Pract. – 2017. – Vol. 23. – P. 605-61.

96. Kaplan G.G, Ng S.C. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease // Gastroenterology. – 2017. – Vol.152. – № 2. – P. 313-321.

97. Kawaguchi M., Mitsuhashi Y., Kondo S. Osteoporosis in a patient with recessive dystrophic epidermolysis bullosa // Br J Dermatol. – 1999. – Vol. 141. – № 5. – P. 934-5.

98. Kiritsi D., Kern J.S., Schumann H. et al. Molecular mechanisms of phenotypic variability in junctional epidermolysis bullosa // J Med Genet. – 2011. – Vol. 48. – № 7. – P. 450-457.

99. Kumar J., Muntner P., Kaskel F.J. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004 // Pediatrics. – 2009. – Vol. 124. – № 3. – P. 362-70.

100. Lara-Corrales I. Bruckner A.L., Alanis C.J.S. et al. Monitoring to Prevent Complications: Anemia, Infections, Osteopenia, Failure to Thrive, Renal Disease, Squamous Cell Carcinoma, Cardiomyopathy // Springer Berlin Heidelberg. – 2015. – P. 667-685.

101. Lee B.W.H., Tan J.C.K., Radjenovic M. et al. A review of scoring systems for ocular involvement in chronic cutaneous bullous diseases // Orphanet J Rare Dis. – 2018. – Vol. 13. – P. 83.

102. Lee J.Y.W., Liu L., Hsu C.K. et al. Mutations in KLHL24 Add to the Molecular Heterogeneity of Epidermolysis Bullosa Simplex // J Invest Dermatol. – 2017. – Vol. 137. – № 6. – P. 1378-1380.

103. Lieben L., Carmeliet G. The Involvement of TRP Channels in Bone Homeostasis // Front Endocrinol (Lausanne). – 2012. – Vol. 3. – № 99.

104. Lin Z., Li S., Feng C., Yang S. et al. Stabilizing mutations of KLHL24 ubiquitin ligase cause loss of keratin 14 and human skin fragility // Nat Genet. – 2016. – Vol. 48. – № 12. – P. 1508-1516.

105. Lowe J. S., Anderson P.G. Human Histology (4 Edition) // Elsevier/Mosby. – 2015. – P. 363-384.

106. Maier K., He Y., Wölfle U. et al. UV-B-induced cutaneous inflammation and prospects for antioxidant treatment in Kindler syndrome // Hum Mol Genet. – 2016. – Vol. 25. – № 24. – P. 5339-5352.

107. Marchisio P., Consonni D., Baggi E. et al. Vitamin D supplementation reduces the risk of acute otitis media in otitis-prone children // Pediatr Infect Dis J. – 2013. – Vol. 32. – № 10. – P. 1055-60.

108. Martinez A.E, Mellerio J.E. Osteopenia and osteoporosis in epidermolysis bullosa // Dermatol Clin. – 2010. – Vol. 28. – P. 353-5.

109. Ng Y-Z.? Pourreyron C., Salas-Alanis J.C et al. Fibroblast-derived dermal matrix drives development of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa // Cancer Res. – 2012. – Vol. 72. – № 14. – P. 3522-3534.

110. Nyström A., Thriene K., Mittapalli V. et al. Losartan ameliorates dystrophic epidermolysis bullosa and uncovers new disease mechanisms // EMBO Mol Med. – 2015. – Vol. 7. – № 9. – P. 1211-1228.

111. Odorisio T., Di Salvio M., Orecchia A. et al. Monozygotic twins discordant for recessive dystrophic epidermolysis bullosa phenotype highlight the role of TGF-β signalling in modifying disease severity // Hum Mol Genet. – 2014. – Vol. 23. – № 15. – P. 3907-3922.

112. Perman M.J., Lucky A.W., Heubi J.E. et al. Severe symptomatic hypocalcemia in a patient with RDEB treated with intravenous zoledronic acid // Arch Dermatol. – 2009. – Vol. 145. – P. 95-6.

113. Pike J.W., Christakos S. Biology and Mechanisms of Action of the Vitamin D Hormone // Endocrinol Metab Clin North Am. – 2017. – Vol. 46. – № 4. – P. 815-843.

114. 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. – Vol. 182. – № 6. – P. 1437-1448.

115. Reyes M.L, Cattani A., Gajardo H. et al. Bone metabolism in children with epidermolysis bullosa // J Pediatr. – 2002. – Vol. 140. – № 4. – P. 467-9.

116. Rognoni E., Widmaier M., Jakobson M. et al. Kindlin-1 controls Wnt and TGF-β availability to regulate cutaneous stem cell proliferation // Nat Med. – 2014. – Vol. 20. – № 4. – P. 350-9.

117. Rognoni E., Ruppert R., Fässler R. et al. The kindlin family: functions, signaling properties and implications for human disease // J Cell Sci. – 2016. – Vol. 129. – № 1. – P. 17-27.

118. Schuiling K.D., Robinia K., Nye R.M. et al. Osteoporosis update // J Midwifery Womens Health. – 2011. – Vol. 56. – № 6. – P. 615-27.

119. Schumann H., Kiritsi D., Pigors M. et al. Phenotypic spectrum of epidermolysis bullosa associated with α6β4 integrin mutations // Br J Dermatol. – 2013. – Vol. 169. – № 1. – P 115-124.

120. Shan Y., Zuo YG. Clinical Characteristics and Gene Mutations in 186 Cases of Kindler Syndrome // Acta Academiae Medicinae Sinicae. – 2022. – Vol. 44. – № 2. – P. 227-235.

121. Slominski A.T., Brożyna A.A., Skobowiat C. et al. On the role of classical and novel forms of vitamin D in melanoma progression and management // The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. – 2018. –Vol. 177. – P. 159-170.

122. Slominski A.T., Brożyna A.A., Zmijewski M.A. et al. Vitamin D signaling and melanoma: role of vitamin D and its receptors in melanoma progression and management // Lab Invest. – 2017. – Vol. 97. – P. 706-724.

123. Torun E., Genç H., Gönüllü E. et al. The clinical and biochemical presentation of vitamin D deficiency and insufficiency in children and adolescents // J Pediatr Endocrinol Metab. – 2013. – Vol. 26. – № 5-6. – P. 469-75.

124. Turczynski S., Titeux M., Pironon N. et al. Marked intrafamilial phenotypic heterogeneity in dystrophic epidermolysis bullosa caused by inheritance of a mild dominant glycine substitution and a novel deep intronic recessive COL 7A1 mutation // Br J Dermatol. – 2016. – Vol. 174. – № 5. – P. 1122-1125.

125. Twaroski K., Chen W., Pickett-Leonard M. et al. Role of transforming growth factor-beta1 in recessive dystrophic epidermolysis bullosa squamous cell carcinoma // Exp Dermatol. – 2021. – Vol. 30. – P. 664-675.

126. Vahidnezhad H., Youssefian L., Saeidian A.H. et al. Mutations in PLOD3, encoding lysyl hydroxylase 3, cause a complex connective tissue disorder including recessive dystrophic epidermolysis bullosa-like blistering phenotype with abnormal anchoring fibrils and type VII collagen deficiency // Matrix Biol. – 2019. – Vol. 81. – P. 91-106.

127. Vahlquist A., Tasanen K. Epidermolysis bullosa care in Scandinavia // Dermatol Clin. – 2010. –Vol. 28. – № 2. – P. 425-7.

128. Vanherwegen A.S., Gysemans C., Mathieu C. Regulation of Immune Function by Vitamin D and Its Use in Diseases of Immunity // Endocrinol Metab Clin North Am. – 2017. – Vol. 46. – P. 1061-1094.

129. Wacker M., Holick M.F. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health // Dermatoendocrinol. – 2013. – Vol. 5. – P. 51-108.

130. Wally V., Lettner Th., Peking P. et al. The pathogenetic role of IL-1β in severe epidermolysis bullosa simplex // J Investig Dermatol. – 2013. – Vol. 133. – № 7. – P. 1901-1903.

131. Watkins J. Diagnosis, treatment and management of epidermolysis bullosa // Br J Nurs. – 2016. – Vol. 25. – № 8. – P. 428-31.

132. Welsh J. Function of the vitamin D endocrine system in mammary gland and breast cancer // Mol Cell Endocrinol. – 2017. – Vol. 453. – P. 88-95.

133. Wingate K.E., Jacobson K., Issenman R. et al. 25-Hydroxyvitamin D concentrations in children with Crohn's disease supplemented with either 2000 or 400 IU daily for 6 months: a randomized controlled study // J Pediatr. – 2014. – Vol. – 164. – № 4. – P. 860-5.

134. Wong W.L., Pemberton J. The musculoskeletal manifestations of epidermolysis bullosa: an analysis of 19 cases with a review of the literature // Br J Radiol. – 1992. – Vol. 65. – № 774. – P. 480-4.

135. Wrottesley S.V., Pisa P.T., Micklesfield L.K. et al. A comparison of body composition estimates using dual-energy X-ray absorptiometry and air-displacement plethysmography in South African neonates // Eur J Clin Nutr. – 2016. – Vol. 70. – № 11. – P. 1254-1258.

136. Wu S., Liu Y., Zhang L. et al. Genome-wide approaches for identifying genetic risk factors for osteoporosis // Genome Med. – 2013. – Vol. 29. – № 5. – P. 44.

137. Yuen W.Y., Lemmink H.H., van Dijk-Bos K.K. et al. Herlitz junctional epidermolysis bullosa: diagnostic features, mutational profile, incidence and population carrier frequency in the Netherlands // Br J Dermatol. – 2011. – Vol. 165. – № 6. – P. 1314-22.

ПРИЛОЖЕНИЯ.

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

ФИО пациента……Дата рождения…….

Форма ВБЭ…… Дата осмотра……..…

Параметры	**Оценка параметров**	**Максимально возможный балл**	**Фактические баллы пациента**
Ногти	Потеря ногтей ÷ 4 Дистрофия ногтей ÷ 8	5	
Очаги поражения	1/2 х % поражения кожи: пузыри, эрозии, корки, заживающие очаги, эритема, атрофические рубцы, не учитывается диспигментация и хорошо зажившие рубцы	50	
Полость рта	0 — слизистые не поражены 1 — редкие пузыри/эрозии 2 — частые пузыри 3 — персистирующие симптомы, ранние структурные аномалии 4 — умеренные структурные аномалии 5 — тяжелые структурные аномалии (см. ниже детализацию баллов для каждого участка)	5	
Глаза		5	
Гортань		5	
Пищевод		5	
Рубцы на коже кистей	0 — нет рубцевания 1 — милиумы и/или атрофические рубцы 2 — имеющиеся контрактуры или межпальцевые сращения 3 — явные контрактуры или проксимальные сращения 4 — между 3 до 5 5 – слияние всех пальцев в	5	

	виде варежки		
Рак кожи (плоско-клеточная карци-нома)	Количество злокачественных очагов +1 для метастазов в локальные/региональные лимфоузлы +2 для отдаленных метастазов, (максимум 5 баллов)	5	
Хронические язвы наблюдаются более 6/12 мес.	0 — нет 1 — <1 % поверхности кожи (1 % — размер ладони) 2–1–2 % 3–2–5 % 4–5–10 % 5 — > 10 %	5	
Рубцовая алопеция вследствие БЭ	0 –алопеция отсутствует 1 — поражение 1–19 % волосистой части кожи головы 2–20–39 % 3–40–59 % 4–60–79 % 5–80–100 %	5	
Недостаточность питания	0–5 (где 0 — норма и 5 — кахексия)	5	
Общее количество баллов		100	

Приложение 2.

Диагностическое значение Z-score антропометрических показателей

Критерий	**Значение Z-score**	**Значение**
(Weight-for-Age Z-score — масса тела/возраст)	< -2	Показывает острое недоедание с задержкой прибавки массы тела
	> +1	Свидетельствует об избыточной массе тела или ожирении
HAZ (Height-for-Age Z-score) — рост/возраст)	< -2	Характеризует низкорослость, может свидетельствовать о хронической белково-энергетической недостаточности
BAZ (BMI-for-Age Z-score — индекс массы тела/возраст)	< -2	Обозначает недостаточность питания
	> +1	Обозначает избыточную массу тела
	> +2	Обозначает ожирение

Приложение 3.

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

Показатели	Оценка	Расчет THINC
Масса тела и рост		
Вес при рождении, перцентиль	>90 перцентили = 0 4 – 90 перцентиль = 5 <4 перцентили = 10	
Прибавка массы тела / потеря массы тела за последний месяц	Около 100% ожидаемой прибавки массы = 0 Нет данных или 50% ожидаемой прибавки массы =5 Отсутствие прибавки / потеря массы =10	
Рост при рождении, перцентиль	> 90 перцентили=0 4-90 перцентиль <4 перцентили =10	
Увеличение роста за последние 2-4 месяца	Около 100% ожидаемой прибавки = 0 Нет данных или 50% ожидаемой прибавки = 5 Невозможно измерить (из-за состояния кожи)/ отсутствие прибавки = 10	
Питание и симптомы со стороны органов пищеварения		
Питание в первые 4-6мес	Исключительно грудное молоко = 0 Грудное молоко (или сцеженное грудное молоко) в первые 1-4 недели= 0 Смешанное вскармливание (грудное молоко и смесь) = 0 Только смесь = 5	
Питание на настоящий момент	Стандартная смесь на основе коровьего молока= 0 Специализированная высококалорийная смесь или смесь на основе гидролизата молочного белка= 5 Пероральное питание (как постоянное) = 5	

Специальные методы питания (до настоящего времени/ на настоящий момент)	Пероральное через с использованием специальной соски «Хаберман фидер» или зондовое = 10 Сочетание вышеуказанных методов =10	
Поражение ротовой полости / отказ от груди, бутылочки или кормления с ложки, /гастроэзофагеальный рефлюкс и/или применение препаратов	Нет = 0 Иногда = 5 Обычно /всегда = 10	
Болезненная дефекация / запор /диарея / применение слабительных или размягчителей стула	Нет = 0 Иногда = 5 Обычно /всегда = 10	
Дерматологические симптомы		
Площадь поражения Кожи	нет = 0 1 – 30% = 5 >30% = 10	
Площадь инфицированных участков кожи	Нет = 0 1-30% =5 >30% = 10	
Общее число	**Максимальное значение=100**	

Рекомендации на основании комплексной оценки состояния питания

0-25 –легкая степень нарушения питания - наблюдение специалистов в течение в 3 - 6 месяца

26 - 50 - умеренная степень, все параметры, превышающие 0 требуют привлечения соответствующего специалиста каждые 1- 3 месяцев.

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

76 - 100 - очень высокая степень нарушений - госпитализация. Все параметры, превышающие 0 требуют привлечения соответствующих специалистов.

*-Использование специальной сетки (см. ниже)

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

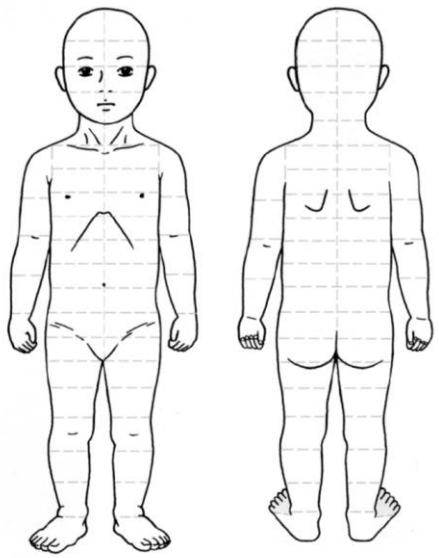
Имя_____Номер истории_____Дата_____

Инструкция:

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

Определение процента поражений кожи от площади поверхности тела (ППТ)

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



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

Показатели	**Оценка**	**Расчет комплексного показателя состояния питания**
Вес и рост		
Масса тела в кг, перцентиль	>90 перцентили = 0 4 – 90 перцентиль = 5 < 4 перцентили = 10	
Рост, в см, перцентиль Сумма центильных коридоров, превышающих центиль массы тела	< 1 = 0 1 – 2 = 5 > 2 = 10	
Приблизительное увеличение массы тела / потеря массы тела в последние 6 мес.	75-100% от ожидаемого = 0 ~25-75% от ожидаемого = 5 >25% или нежелательная потеря массы = 10 При наличии избыточной массы - 0	
Симптомы/состояние органов пищеварения		
Сращение языка*	Нет = 0 Умеренное сращение языка = 5 Тяжелое сращение языка = 10	
Дисфагия /протертая диета/ Лечение (антирефлюксная терапия)/ или избыточная слизь/мокрота	Очень редко/никогда = 0 Иногда = 5 Часто/всегда = 10	
Болезненная дефекация / запор ректальное кровотечение / диарея использование	Никогда = 0 Иногда = 5	

слабительных пр. чрезмерное вздутие/метеоризм / Элиминационная диета (исключение коровьего молока, пшеницы, др)	Часто/всегда = 10	
Гастростома	Нет = 0 Да = 5	
Дерматологические симптомы/состояние кожи		
Площадь поражения кожи**	нет = 0 1 – 10% = 5 11 – 30% = 10 31 – 50% = 15 > 50% = 20	
Площадь инфицированных участков кожи**	Нет = 0 <25% = 5 26 – 50% = 10 > 50% =15	
Общее число	**Максимальное значение=100**	

Рекомендации на основании комплексной оценки состояния питания

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

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

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

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

**-Использование специальной сетки (см.ниже)

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

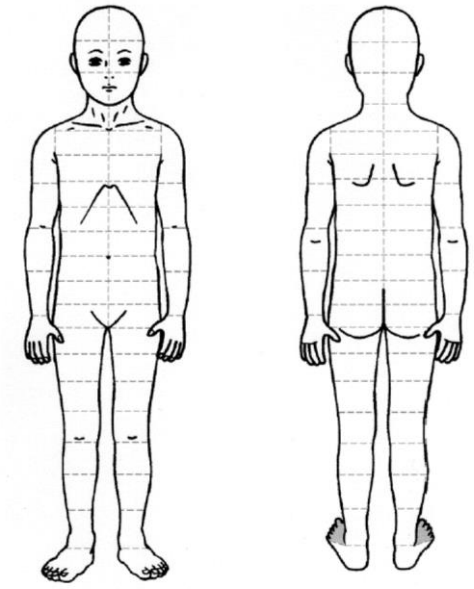
Имя_____Номер истории_____Дата_____

Инструкция:

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

Определение процента поражений кожи от площади поверхности тела (ППТ)

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



Приложение 4.

Формула для определения энергетический потребностей.

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

где дополнительные факторы это:

1) отношение площади поражения кожи к площади поверхности тела (ППТ): 20% ППТ =0,19; 40% ППТ =0,50; 100% ППТ =0,95;

2) инфекционные осложнения: легкие =0,20; умеренные =0,50; тяжелые = 0,95;

3) наверстывание роста: 0,1—0,2.

Приложение 5.

Рекомендуемые дозы Колекальциферола для профилактики согласно Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков РФ: современные подходы к коррекции», 2021 г. [45].

Возраст	**Профилактическая доза**	**Профилактическая доза для Европейского Севера России**
1–6 мес	1000 МЕ/сут	1000 МЕ/сут
От 6 до 12 мес	1000 МЕ/сут	1500 МЕ/сут
От 1 года до 3 лет	1500 МЕ/сут	1500 МЕ/сут
От 3 до 18 лет	1000 МЕ/сут	1500 МЕ/сут

Приложение 6.

Анкета фактического питания.

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

Приложение 7.

Формула для рассчета кальция, скорректированного на альбумин

Кальций, скорректированный на альбумин (ммоль/л) = измеренный уровень кальция сыворотки (ммоль/л)+0,02х(40 − измеренный уровень альбумина, г/л).

Приложение 8.

Источники витамина D в пище [10].

Естественные пищевые источники	**МЕ витамина D (D2 или D3)**
Дикий лосось	600-1000 МЕ на 100 г
Лосось, выращенный на ферме	100-250 МЕ на 100 г
Сельдь	294-1676 МЕ на 100 г
Сом	500 МЕ на 100 г
Консервированные сардины	300-600 МЕ на 100 г
Консервированная макрель	250 МЕ на 100 г
Консервированный тунец	236 МЕ на 100 г
Рыбий жир	400-1000 МЕ на 1 ст. ложку
Грибы, облученные УФ	446 МЕ на 100 г
Грибы, не облученные УФ	10-100 МЕ на 100 г
Сливочное масло	52 МЕ на 100 г
Молоко	2 МЕ на 100 г
Сметана	50 МЕ на 100 г
Яичный желток	20 МЕ в 1 шт
Сыр	44 МЕ на 100 г
Говяжья печень	45-75 МЕ на 100 г