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

На правах рукописи

ОРЛОВА ОЛЬГА СЕРГЕЕВНА

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

3.1.21. Педиатрия
3.1.23. Дерматовенерология

диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук,
Макарова Светлана Геннадиевна
доктор медицинских наук, профессор
Мурашкин Николай Николаевич

Москва-2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений……4
Введение……...6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ…….....16
1.1. Этиология и эпидемиология, патогенез, классификация врожденного буллезного эпидермолиза……....16
1.2. Понятие недостаточности питания……...26
1.3. Диагностика недостаточности питания……29
1.4. Лабораторные методы оценки нутритивного статуса……..31
1.5. Диагностические критерии недостаточности питания……...33
1.6. Недостаточность питания при врожденном буллезном эпидермолизе……35
1.7. Нутритивная недостаточность как фактор риска неблагоприятных медицинских исходов при врожденном буллезном эпидермолизе……39
1.8. Интеллектуальный анализ данных для диагностики и прогнозирования различных медицинских исходов……....42
1.9. Предиктивные модели как новая возможность в прогнозировании возникновения нутритивной недостаточности……...46
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ……...50
2.1. Объем исследования……...50
2.2. Дизайн исследования……....52
2.3. Клинические методы обследования детей с врожденным буллезным эпидермолизом……...54
2.3.1. Клинические методы исследования……...54
2.3.2. Методы оценки нутритивного статуса……...55
2.3.3. Лабораторные методы исследования……....57
2.3.4. Инструментальные методы исследования……59
2.3.5. Статистические методы исследования……60
2.4. Построение математической модели прогнозирования……..61
2.4.1. Методы оценки качества модели прогнозирования……..…..64
2.5. Анкетирование медицинских специалистов……65
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ ВРОЖДЕННЫМ БУЛЛЕЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ……..67
3.1. Клиническая характеристика пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом……..…67
3.2. Осложнения со стороны органов желудочно-кишечного тракта……..……72
3.3. Оценка тяжести течения врожденного буллезного эпидермолиза……75
3.4. Оценка лабораторных показателей……...……77
3.5. Исследование состояния питания пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом……...80

3.6. Минеральная плотность костной ткани у пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом……...…82
3.7. Результаты молекулярно-генетического исследования……..84
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА НУТРИТИВНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ……...…..86
4.1. Построение модели прогнозирования……..86
4.1.1. Прогнозирование на основании показателя HAZ (индекса роста для возраста)……..……...…86
4.1.2. Прогнозирование на основании показателя BAZ (индекса массы тела для возраста)……...……...…….90
4.1.3. Анализ важности признаков……...95
4.2. Разработка шкалы по определению риска нутритивной недостаточности…….....99
4.2.1. Оценка состоятельности шкалы нутритивной недостаточности……...101
4.3. Сравнительная характеристика удобства использования шкалы оценки нутритивной недостаточности и шкалы THINC……...102
4.4. Апробация шкалы оценки недостаточности питания в клинической практике (клинические примеры)……..104

ЗАКЛЮЧЕНИЕ……...…..111
ВЫВОДЫ……121
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……....126
ПРИЛОЖЕНИЯ……147

Список сокращений

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
ИИ – искусственный интеллект
ИЛ – интерлейкин
ИМТ - индекс массы тела
ИНС – искусственные нейронные сети
ИФА - иммуноферментный анализ
МО – машинное обучение
НИИ - научно-исследовательский институт
ПБЭ - простой буллезный эпидермолиз
ПогБЭ - пограничный буллезный эпидермолиз
ПК - персональный компьютер
ППП - пакет прикладных программ
ПРК - плоскоклеточный рак кожи
РДБЭ - рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз
РФ - Российская Федерация
ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России - Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФНО-α - фактор некроза опухоли α
BEBS – Birmingham Epidermolysis Bullosa Severity score
EBDASI - The Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index (индекс активности и рубцевания БЭ)
УЗИ - ультразвуковое исследование
ЦНС - центральная нервная система
BAZ - z-score BMI for age (z-score ИМТ/возраст)
BMI - body mass index (ИМТ)
COL17A1 - коллаген 17 типа
COL7A - коллаген 7 типа
DST - декстрин
FERMT1 - фермитин-1
HAZ - z-score height for age (z-score рост (длина тела) для возраста)
ITGA6 - альфа 6 субъединица интегрина
ITGB4 - бета 4 субъединица интегрина
ITGA3 - гамма 3 субъединица интегрина
KLHL24 - келл-подобный наследственный фактор 24
KRT14 - кератин 14 типа
KRT5 - кератин 5 типа

LAMA3 - альфа 3 субъединичная цепь ламинина 333
LAMB3 - бета 3 субъединичная цепь ламинина 3326
LAMC2 - гамма 2 субъединичная цепь ламинина 332
Me - медиана
n - объем выборки (число обследованных детей)
PLEC - плектин
SD - standart deviation (стандартное отклонение)
THINC - Tool to Help Identify Nutritional Compromise (шкала оценки нутритивных рисков)
WAZ - z-score weight for age (z-score масса тела для возраста)
Z-score - отклонение значений индивидуального показателя от среднего значения для данной популяции, деленное на стандартное отклонение среднего значения

Введение

Актуальность исследования

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) – группа заболеваний, характеризующихся повышенной хрупкостью кожи, общей чертой которых является образование пузырей в результате минимальной механической травмы с нарушением целостности дермо-эпидермального соединения [64,89].

По данным различных источников, распространенность ВБЭ оценивается как 1 случай на 50000 – 100000 новорожденных. Количественную разницу можно объяснить факторами, влияющими на выявление случаев буллезного эпидермолиза, например, демографическими факторами (размер страны, количество и распределение референсных центров, занимающихся ВБЭ) и факторами, связанными с организацией системы здравоохранения (аспекты страхования, возможности диагностики заболевания, осведомленность среди врачебного сообщества). Кроме того, количество может различаться между когортами пациентов из-за различий в популяции (эффект основателя, кровное родство, культурные и религиозные убеждения) [28,63].

ВБЭ представлен 4 основными формами [64,89]:

1. Простой врожденный буллезный эпидермолиз
2. Пограничный врожденный буллезный эпидермолиз
3. Дистрофический врожденный буллезный эпидермолиз
4. Синдром Киндлер

В настоящее время известно, что каждый подтип ВБЭ возникает в результате мутаций в генах, кодирующих несколько различных белков, каждый из которых непосредственно участвует в поддержании структурной стабильности кератиноцитов или их адгезии к подлежащей дерме [78].

Диагноз ВБЭ устанавливается на основании клинической картины заболевания и подтверждается генетическим тестированием, биопсией кожи с последующим иммунофлюоресцентным исследованием и антигенным картрированием. [89,64,78,90].

Заболевание характеризуется наличием клинических проявлений при рождении или в первые месяцы жизни ребенка и характеризуется непрерывно-рецидивирующим течением.

Тяжесть течения ВБЭ может варьировать от легкой до крайне тяжелой. Для некоторых форм заболевания характерно спонтанное появление пузырей, а также поражение слизистых оболочек полости рта с развитием микростомии и анкилоглоссии, патология зубочелюстной системы, желудочно-кишечного тракта с формированием стриктур пищевода, мочеполовой системы, развитие деформаций конечностей в виде контрактур и псевдосиндактилий. Все эти проявления в совокупности с тяжестью кожного процесса приводят к недостаточности питания различной степени выраженности [64,78,115,123].

Нарушение питания и недостаток в основных питательных веществах и энергии прямо пропорциональны степени тяжести ВБЭ. Стоит отметить, что недостаточность питания наиболее характерна для пограничной и дистрофической формы заболевания и обусловлена обширным поражением кожного покрова и вовлечением слизистых оболочек. При простом ВБЭ и синдроме Киндлер нутритивная недостаточность менее выражена [78,152].

Для диагностики и оценки недостаточности питания у детей используют клинико-лабораторные и инструментальные методы. Клинические методы обследования включают антропометрию с последующим вычислением индекса массы тела. Для оценки распределения жировой и мышечной массы в организме оценивают такие показатели как окружность головы, груди и плеча, а также измеряют толщину кожно-жировых складок. Эти показатели играют важную роль в выявлении отклонений от нормы в физическом развитии и питании [1,47,51].

Лабораторная оценка состояния питания основывается на анализе содержания макро- и микронутриентов в сыворотке крови. Этот метод помогает определить наличие скрытых дефицитов, которые могут быть неочевидны при обычном клиническом осмотре [1,47,51,65].

Инструментальные методы играют важную роль в оценке состава тела и включают в себя биоимпедансометрию, которая позволяет оценить соотношение жировой, мышечной и водной массы, а также воздушную плетизмографию, применяемую, в частности, с помощью аппарата «PEA POD». Эти методы позволяют точно измерить содержание жировой ткани и общую массу тела, что особенно важно при оценке питания у младенцев и маленьких детей [51,65,68,99].

В целях коррекции белково-энергетической недостаточности у пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом широко используются современные смеси для энтерального питания. Цели нутритивной поддержки в основном включают преодоление дефицита питательных веществ и коррекции нутритивного статуса, что благоприятно влияет на скорость заживления ран, на иммунный статус пациента, на рост, функцию желудочно-кишечного тракта и половое развитие [26,36,83,120,131,139].

Своевременная диагностика и коррекция недостаточности питания снижает вероятность осложнений и тяжелых исходов основного заболевания [36,38,131].

В настоящее время значительное внимание уделяется интеграции информационных систем в медицинскую практику, а также использованию технологий интеллектуального анализа данных для диагностики и прогнозирования различных заболеваний. Эти подходы направлены на повышение качества медицинской помощи за счет более точного и своевременного выявления различных состояний и их исходов, а также оптимизации лечебно-диагностических мероприятий [3,12,15]. Одним из ключевых направлений является применение методов машинного обучения, включая искусственные нейронные сети (ИНС), которые все чаще используются для решения задач прогнозирования заболеваний и анализа их особенностей. ИНС представляют собой математические модели, а также их программные или аппаратные реализации, которые имитируют принципы организации и функционирования биологических нейронных сетей [50,111].

Согласно А.А. Мелдо и соавторов «потенциальными областями применения ИНС являются: автоматизация процесса классификации, автоматизация прогнозирования, автоматизация процесса распознавания, автоматизация процесса принятия решений; управление, кодирование и декодирование информации, а также аппроксимация зависимостей» [24,25,37]. Использование точных прогнозных моделей на основе алгоритмов машинного обучения открывает новые возможности для диагностики осложнений врожденного буллезного эпидермолиза, в том числе возникновения недостаточности питания с целью своевременного оказания нутритивной поддержки и планирования лечебных мероприятий, направленных на коррекцию нутритивного статуса.

В настоящее время работы по прогнозированию риска возникновения нутритивной недостаточности у пациентов с ВБЭ с применением методов ИНС отсутствуют, в связи с этим тема данной работы является актуальной.

Степень разработанности темы

ВБЭ является тяжелым заболеванием из группы генодерматозов и характеризуется осложнениями со стороны внутренних органов и систем организма при отдельных подтипах [77,83,123]. В настоящее время не существует патогенетического лечения данного заболевания, а имеющиеся терапевтические мероприятия носят симптоматический и, зачастую, паллиативный характер [6,18]. В связи с этим продолжается разработка новых подходов к лечению, оценке и коррекции осложнений при ВБЭ [48].

Одним из наиболее тяжелых осложнений ВБЭ является нутритивная недостаточность многофакторной этиологии, выраженность которой обусловлена повышенным катаболизмом, а также потерей белка и других макро- и микроэлементов через раневые поверхности [18,38]. Недостаточность питания усугубляет течение заболевания и требует своевременной диагностики и коррекции [6,40,93].

Ряд исследований демонстрирует высокую частоту белково-энергетической недостаточности у детей с дистрофическим ВБЭ и более низкую - у детей с простой формой заболевания, однако распространенность

недостаточности питания у детей с редкой пограничной формой ВБЭ не изучена. Также, отсутствуют эффективные инструменты прогнозирования недостаточности питания при различных формах заболевания [46,79,80,131].

Отсутствие единых алгоритмов по диагностике, коррекции и мониторингу недостаточности питания у детей с ВБЭ [6,92,93] определяют данную диссертационную работу как актуальное, научно и практически значимое исследование.

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

Задачи исследования:

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

врожденного буллезного эпидермолиза и оценить ее эффективность в реальной клинической практике.

Научная новизна:

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

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

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

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

Теоретическая и практическая значимость:

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

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

По результатам диссертационной работы выявлен комплекс наиболее значимых показателей для прогнозирования и идентификация степени

нутритивной недостаточности у пациентов с различными формами ВБЭ. В качестве ключевых биохимических маркеров должны использоваться уровни альбумина, железа, кальция и витамина D в крови, которые отражают не только нутритивный статус, но и общее состояние метаболического гомеостаза пациента.

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

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

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

Результаты диссертационной работы позволили оптимизировать существующие подходы к диагностике недостаточности питания у детей с врожденным буллезным эпидермолизом, а также разработать практические рекомендации по определению наличия и риска нутритивной недостаточности, возможные пути снижения негативного влияния недостаточности питания на организм, что оказывает значительный

положительный эффект на качество и продолжительность жизни пациентов, а также имеет высокую социальную значимость.

Внедрение результатов работы в практику:

Основные положения диссертационной работы внедрены и используются в клинической практике ФГАУ "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Минздрава России (г. Москва), ГАУЗ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер» (г. Казань), ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края (г. Краснодар), ГБУ Ростовской области «Областная детская клиническая больница» (г. Ростов-на-Дону) и ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области» (г. Москва), а также внедрены в учебный процесс на кафедре дерматовенерологии и косметологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации.

Методология и методы исследования:

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

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У детей с различными формами ВБЭ наблюдается нарушение нутритивного статуса, утяжеляющее течение заболевания. Оценка антропометрических показателей для диагностики недостаточности питания должна проводиться с учетом тяжести течения заболевания и оценки уровня макро- и микронутриентов.

2. Дети с редко встречающейся пограничной (не летальной) формой ВБЭ имеют высокий риск недостаточности питания, сопоставимый с риском у детей с дистрофической формой. Также, данная категория пациентов находится в группе риска по нарушению минерализации костной ткани.
3. Оценка, своевременная диагностика и регулярный мониторинг наличия и степени нутритивной недостаточности необходимы пациентам с ВБЭ для своевременной коррекции состояния питания, профилактики осложнений и предотвращения преждевременной инвалидизации.
4. Разработанный с использованием возможностей искусственного интеллекта инструмент оценки риска нутритивной недостаточности позволяет эффективно оценивать и мониторировать степень нутритивных рисков и состояние пищевого статуса у детей с ВБЭ.

Степень достоверности результатов:

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

Апробация работы:

Материалы диссертационной работы продемонстрированы на XVII Научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов с международным участием «Санкт-Петербургские дерматологические чтения» (Санкт-Петербург, 2023), 23 Всемирной конференции по дерматологии и лазерной терапии (Дубай, 2024), XVII Всероссийском Съезде Национального Альянса Дерматовенерологов и Косметологов (Москва, 2024), V Всероссийском конгрессе «5П Детская медицина» (Москва, 2024), Всероссийской мультимедийной конференции "Орфанетика" (Москва, 2024), I Африканском международном конгрессе по буллезному эпидермолизу

(Каир, 2024), II Всемирном конгрессе по редким заболеваниям кожи (Париж, 2024), I Всероссийском форуме с международным участием «Здоровье детей – национальный приоритет России».

Публикации по теме работы:

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

Структура и объем диссертации:

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

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Этиология и эпидемиология, патогенез, классификация врожденного буллезного эпидермолиза

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) – это группа генетически гетерогенных заболеваний, общей чертой которых является склонность к образованию пузырей и/или эрозий на коже и слизистых оболочках вследствие минимальной травматизации. Данные проявления возникают вследствие нарушения структурной и функциональной целостности дермо-эпидермального контакта из-за генетически обусловленного дефекта одного из белков кожи, принимающих участие в соединении базальных кератиноцитов с расположенной под ними базальной мембраной и дермой [64,89].

По данным различных источников, распространенность ВБЭ оценивается как 1 случай на 50000 – 100000 новорожденных. Количественную разницу можно объяснить факторами, влияющими на выявление случаев буллезного эпидермолиза, например, демографическими факторами (размер страны, количество и распределение референсных центров, занимающихся буллезным эпидермолизом) и факторами, связанными с организацией системы здравоохранения (аспекты страхования, возможности диагностики заболевания, осведомленность среди врачебного сообщества). Кроме того, распространенность может различаться между когортами пациентов из-за различий в популяции (эффект основателя, кровное родство, культурные и религиозные убеждения) [63,78].

ВБЭ относится к редким заболеваниям, распространенность которого в Российской Федерации достоверно не изучена, частота встречаемости различных типов не определена, хотя имеются отдельные сообщения об эпидемиологии ВБЭ в РФ и в отдельных регионах [31,43]. По последним данным распространенность ВБЭ в Российской Федерации оценивается как 3,77 на 1 млн населения, которая очевидно отличается от опубликованных данных в других странах [28]. Так, показатели распространенности в США,

Европейских странах, странах Ближнего Востока, Австралии колеблются от 4 до 54 на 1 млн населения [59,79,80,106].

Ранее диагностика ВБЭ была основана на клинико-анамнестических данных: наличие пузырных элементов, время их возникновения (с рождения или с первых месяцев жизни), предшествующие появлению пузырей травматизация или раздражение кожи, а также данные семейного анамнеза. В настоящее время диагноз врожденный буллезный эпидермолиз принято уточнять до формы и подтипа заболевания посредством проведения молекулярно- генетического исследования, биопсии кожи с последующим иммунофлюоресцентным исследованием и антигенным картрированием [78,90,139].

Врожденный буллезный эпидермолиз представлен 4 основными формами:

1. Простой врожденный буллезный эпидермолиз
2. Пограничный врожденный буллезный эпидермолиз
3. Дистрофический врожденный буллезный эпидермолиз
4. Синдром Киндлер [64,78,89]

Фенотипическую картину и тяжесть течения ВБЭ определяют виды мутаций, их возможная комбинация и уровень экспрессии белка- мишени. В настоящее время описано более 20 генов, которые могут наследоваться как аутосомно-доминантно, так и аутосомно-рецессивно, мутации в которых могут стать причиной того или иного типа врожденного буллезного эпидермолиза. При этом, разные гены также приводят к схожим фенотипическим проявлениям ВБЭ, что усложняет понимание связанных с ними патогенных механизмов. Помимо ассоциации определенных генов с определенными фенотипами, исследования показали существование определенной корреляции генотип-фенотип с разными вариантами одного и того же гена. Разнообразие фенотипов при ВБЭ сильно варьирует не только между различными подтипами, но и внутри каждого из них, начиная от пациентов с легкими клиническими проявлениями, часто почти незаметными,

до пациентов с тяжелыми кожными и внекожными поражениями, вызванными серьезным нарушением дермо-эпидермального контакта, то есть базальной мембраны, прилежащих к ней базальных кератиноцитов с одной стороны и производными соединительной ткани с другой стороны [78,89]. Каркас дермо-эпидермального контакта представлен базальными кератиноцитами в области полудесмосом, которые содержат промежуточные филаменты, α6β4 интегрин, актин, киндлин-1, талин, винкулин, кератин 5 и 14 и пемфигоидный антиген. Базальная мембрана состоит из светлой и темной пластинок. Светлая пластинка содержит коллагены 7, 13 и 17 типов, а также фибронектин и ламинин 332. Ламинин 332 является ключевым гликопротеином, ответственным за адгезивные взаимодействия между эпителиальными клетками и структурами базальной мембраны. В темной пластинке присутствуют протеогликаны и коллаген 4 типа. На границе с подлежащей соединительной тканью находится слой коллагена 5 типа. В сосочковом слое дермы, который граничит с полудесмосомами, располагаются якорные коллагеновые волокна, состоящие из коллагена 7 типа. Эти волокна связаны с якорными пластинками (представлены коллагеном 6 типа) и обеспечивают прочное соединение с окружающими структурами [29,55]. От аберрантного белка зависит уровень поражения кожи и, соответственно, степень тяжести клинических проявлений, а также наличие и выраженность внекожных осложнений.

Для ВБЭ характерны такие осложнения, как поражение органов ЖКТ, зубочелюстной системы, опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой, мочеполовой системы и органов зрения. Из-за возникновения пузырей и эрозий на слизистой оболочке полости рта развивается микростомия и анкилоглоссия, что, совместно с кариозным поражением зубов и истончением эмали, затрудняет прием и обработку пищи [78,83,84,119,123]. В случаях, когда пациент не может полноценно пережевывать еду, крупные куски пищи при прохождении через пищевод травмируют его слизистую оболочку, вследствие чего в просвете пищевода образуются пузыри, которые

регрессируют с образованием рубцовой ткани, сужая таким образом просвет пищевода.

Помимо поражений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта для ВБЭ характерны такие осложнения заболевания как запоры, приводящие к трещинам прямой кишки, ректальным кровотечениям, каловым завалам и энкопрезу [83,119,120]. У данной категории пациентов повышен риск развития запоров из-за ограниченного перорального приема пищи, недостаточного потребления клетчатки, потери макро- и микроэлементов через раневые поверхности, а также поражений перианальной области в виде пузырей и эрозий. Страх болезненного акта дефекации дополнительно усугубляет течение запоров и формирование каловых завалов, а также повышает риск развития перфорации толстого кишечника [97].

Осложнение со стороны сердечно-сосудистой системы при ВБЭ представлены таким жизнеугрожающим состоянием как дилатационная кардиомиопатия. Потенциальными факторами риска являются нутритивная недостаточность, низкий уровень карнитина, дефицит селена, анемия и длительный прием железосодержащих препаратов, а также хроническая инфекция [76]. Согласно японским исследованиям, которые были проведены на мышах, хроническое повреждение кожи при ВБЭ может приводить к аберрантной секреции цитокинов, и, в свою очередь, вызвать ремоделирование сосудов. Так чрезмерная экспрессия IL-1 может приводить к поражению отдаленных органов, что описано в некоторых случаях острого воспаления, обычно вызванного инфекциями (например, цитокиновый шторм при тяжелом остром респираторном дистресс-синдроме, связанном с инфекцией вируса гриппа) [149], а также в случаях хронического воспаления, связанного с онкологическим процессом, приводящего к кахексии [144]. При ВБЭ из-за хронического воспаления уровни IL-1α и IL-1β в сыворотке повышаются в несколько раз даже при легких формах заболевания [132], что потенциально может являться причиной возникновения сосудистых нарушений и дилатационной кардиомиопатии [126,149].

Осложнения со стороны опорно-двигательного аппарата характерны практически для всех форм ВБЭ, однако имеют разные клинические проявления. У 90% пациентов с различными формами ВБЭ наблюдаются поражения стоп различной выраженности, зачастую влияющие на положение стопы [105]. При ПБЭ из-за возникновения пузырей и эрозий, участков гиперкератоза на коже стоп пациенты испытывают выраженную болезненность при ходьбе, затруднения с подбором обуви, что приводит к снижению двигательной активности [77]. При ДБЭ вследствие обширного поражения кожи в области стоп и кистей, при регрессе эрозивных элементов развиваются деформации пальцев стоп и кистей в виде контрактур и сращения пальцев, в тяжелых случаях пальцы стоп и кистей полностью срастаются между собой образуя деформацию по типу «варежки», что неизбежно сопровождается потерей мелкой моторики и снижением возможности самообслуживания [81,123].

Осложнения со стороны мочеполовой системы при ВБЭ возникают из-за появления пузырей в мочеиспускательном канале, что в дальнейшем может приводить к развитию стриктур уретры и затруднению мочеиспускания [84], и, при отсутствии своевременного лечения, к хроническому повреждению почек. У пациентов с ВБЭ описаны случаи гидронефроза, хронического постинъекционного гломерулонефрита (вследствие рецидивирующих суперинфекций со стороны кожи), мезангиопролиферативного гломерулонефрита, IgA-нефропатии, амилоидоза почек, а также нефротического синдрома и хронической почечной недостаточности, вторичными по отношению к вышеперечисленным заболеваниям [123,140,142,147]. В зарубежных исследованиях показано, что осложнения со стороны мочеполового тракта связаны с экспрессией таких белков как ламинин 332 и α6β4 интегрин в эпителии мочевыводящих путей и почечных канальцев [143].

Для своевременной диагностики формы и подтипа ВБЭ используются такие методы лабораторной диагностики, как иммунофлюоресцентная

микроскопия, трансмиссионная электронная микроскопия кожи и генетическая диагностика [90].

В 1981 году Хинтнер и др. описали технику непрямой иммунофлюоресцентной микроскопии: используя антитела к белкам базальной мембраны они описали различные варианты окрашивания аберрантных белков при основных типах ВБЭ [95]. Этот довольно кропотливый и дорогостоящий метод, позволяющий определить уровень формирования пузыря, а также наличие, отсутствие или недостаточный синтез дефектного белка. Трансмиссионная электронная микроскопия считается золотым стандартом лабораторного теста для дифференциации различных форм ВБЭ. Основным преимуществом этого метода является то, что он может визуализировать ультраструктурные аномалии и обеспечить полуколичественную оценку конкретных структурных дефицитов белков базальной мембраны [129]. Данное исследование считается особо актуальным для пациентов с легким течением дистрофического ВБЭ или простым ВБЭ, при которых сложно и иногда невозможно визуализировать аномальную экспрессию белка при непрямой иммунофлюоресцентной микроскопии, при этом трансмиссионная электронная микроскопия показывает морфологические аномалии прикрепления фибрилл или промежуточных филаментов (например, при простом генерализованном ВБЭ). Многоуровневое образование пузырей, наблюдаемое при синдроме Киндлер, можно оценить только с помощью трансмиссионной электронной микроскопии [150]. В Российской Федерации данные лабораторные исследования не получили широкое распространение в клинической практике из-за высокой стоимости и трудоемкости, кроме того, эти методы не дают никакой информации о лежащем в основе заболевания генетическом дефекте.

В настоящее время наиболее оптимальным методом диагностики ВБЭ является проведение молекулярно-генетического исследования, которое с высокой точностью позволяет определить тип наследования и выявить мутации, характерные для различных форм и подтипов ВБЭ. Стоит отметить,

что для проведения данного анализа отсутствует необходимость в заборе кожного биоптата, что существенно упрощает процедуру и является немаловажным в педиатрической практике. Вместо этого исследованию подвергается геномная ДНК, которая может быть выделена из лейкоцитов периферической крови, слюны или буккального мазка пациента и/или его родителей [90]. Для ВБЭ характерны разнообразные мутации, которые могут затрагивать несколько генов, отвечающих за развитие той или иной формы заболевания. Данные типы мутаций описаны в различных базах данных: база данных мутаций генов человека (HGMD) [90], международный реестр пациентов с дистрофическим буллёзным эпидермолизом [145], база данных промежуточных волокон человека [138] и в международной базе – Менделевское наследие у человека (Online Mendelian Inheritance in Man – OMIM) [130]. Для простой формы ВБЭ характерны изменения в следующих генах: KRT5/KRT14, KLHL24, PLEC, EXPH5, DST, CD151. Для пограничной формы ВБЭ характерны мутации в генах LAMA3/LAMB3/LAMC2, COL17A1, ITGA6/ITGB4/ ITGA3, а также IGTA3. При дистрофической форме ВБЭ зафиксирована мутация в гене COL7A1 [29,90]. Возникновению синдрома Киндлер способствует мутация в гене FERMT1 [90,150].

Молекулярно-генетическое исследование является наиболее точным методом диагностики ВБЭ, поскольку оно предоставляет возможность оценить прогноз заболевания и, при необходимости, провести пренатальную диагностику для выявления мутаций, ответственных за развитие ВБЭ. Также, посредством данного метода, могут быть идентифицированы новые гены, ответственные за тот или иной фенотип, что может помочь в понимании этиологии заболевания. Важно отметить, что из-за значительного генетического полиморфизма этого заболевания, молекулярно-генетическое исследование представляет собой достаточно трудоемкий процесс. Тем не менее, проведение данного анализа значительно упрощается, если имеются предварительные данные о клинической форме ВБЭ у пациента [52].

Таблица 1. Генетические мутации при различных формах буллезного эпидермолиза.

Уровень формирования пузыря	Форма ВБЭ Подтип ВБЭ	Тип наследо-вания	Мутация в гене	Таргетный белок
Внутриэпидермальный	Простая локализованный	АД	KRT5, KRT14 KLHL24	Keratin 5, keratin 14 PLEC Plectin Kelch-like member 24
	Простая генерализованный	АР	KRT5, KRT14	Keratin 5, keratin 14 DST Bullous pemphigoid antigen 230 (BP230) (syn. BPAG1e, dystonin) EXPH5 (syn. SLAC2B) Exophilin-5 (syn. synaptotagmin-like protein homolog lacking C2 domains b, Slac2-b) PLEC Plectin CD151 (syn. TSPAN24) CD151 antigen (syn. tetraspanin 24)
Пограничный (внутри базальной мембраны)	Пограничная Локализованный Генерализованный	АР	LAMA3, LAMB3, LAMC2, COL17A1, ITGA6, ITGB4, ITGA3, IGTA3	Laminin 332 COL17A1 Type XVII collagen ITGA6, ITGB4 Integrin a6b4 ITGA3 Integrin a3 subunit
Внутридермальный	Дистрофическая	АР АД	COL7A1	Type VII collagen
Смешанный	Киндлер	АР	FERMT1 (syn. KIND1)	Fermitin family homolog 1 (syn. kindlin-1)

Для оценки тяжести течения ВБЭ используется Бирмингемский индекс тяжести буллезного эпидермолиза (Birmingham EB Severity score, BEBS), который был разработан в 2009 году и является универсальной системой оценки всех форм ВБЭ. BEBS включает в себя оценку состояния ногтевых пластин, распространенности кожного патологического процесса, учитывает наличие и степень поражения слизистых оболочек, деформации конечностей, риск плоскоклеточной карциномы кожи, наличие и распространенность рубцовой алопеции, а также состояние питания пациента [121]. Данная шкала дает соответствующие оценки по формам ВБЭ, отражает изменения тяжести заболевания с течением времени и является легко воспроизводимой [121,139].

В 2014 году была разработана Шкала для оценки результатов клинических исследований ВБЭ (Instrument for Scoring the Clinical Outcomes of Research for Epidermolysis Bullosa, iscorEB). IscorEB состоит из двух разделов, один из которых заполняется пациентом и включает в себя оценку боли, зуда, активности, сна, рутинной деятельности и настроения. Данный раздел отражает качество жизни пациента. Второй раздел заполняется медицинским специалистом и включает в себя оценку по пяти разделам: состояния кожи, слизистых оболочек, наличие и степень осложнений заболевания, отклонения в лабораторных показателях и проведенные инструментальные исследования и/или хирургические вмешательства [101]. Последние два раздела, по мнению различных исследователей, являются неудобными для практического применения из-за того, что в силу особенностей системы здравоохранения в разных странах пациенты не имеют возможности выполнения ряда лабораторных и инструментальных исследований, что может повлечь за собой дополнительные расходы пациента и/или страховых компаний [64,87].

Дополнительным инструментом для оценки динамики состояния пациента шкала EBDASI (Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index), который включает в себя оценку не только повреждений кожи и слизистых оболочек в виде пузырей и эрозий, но и изменений в виде рубцовой

атрофии кожи, а также оценку поражений внутренних органов (пищевода, мочеполовой системы), которая проводится с учетом проведенных оперативных вмешательств. EBDASI сочетает в себе показатели активности заболевания и динамику уже имеющихся клинических проявлений и/или осложнений, что важно при оценке проводимого симптоматического и, в перспективе, патогенетического лечения [100].

В настоящее время терапия ВБЭ носит лишь симптоматический характер и заключается в использовании атравматичного перевязочного материала для защиты кожного покрова, лечения хронических раневых поверхностей и предупреждении вторичной инфекции. Важным аспектом является профилактика и своевременная компенсации возможных осложнений при данном заболевании [6,39,48]. Динамическое наблюдение за состоянием раневых поверхностей крайне необходимо пациентам для ранней диагностики злокачественных новообразований, которые являются одним из самых грозных осложнений ВБЭ [21,78,123]. Подобный подход носит паллиативный характер и лишь отчасти облегчает состояние пациента. Стоит отметить, что ежедневные перевязки довольно трудоемки как для самого пациента, так и для лиц, осуществляющих уход за ним и, при тяжелых формах заболевания, могут составлять до 5-7 часов. В связи с этим, разработка альтернативных и дополнительных терапевтических методик ВБЭ, направленных на повышение качества жизни пациентов, является актуальной проблемой для здравоохранения [48,64,107].

В мае 2023 года FDA одобрило первый препарат для местной генной терапии дистрофической формы ВБЭ. Beremagene Geperpavec (B-VEC) построен на основе нереплицирующегося вектора вируса простого герпеса первого типа, который осуществляет перенос копий работающих генов COL7A1 и, встраиваясь в ДНК кератиноцитов и фибробластов, восстанавливает экспрессию коллагена 7 типа [96]. Однако у ретровирусных векторов имеется существенный минус —они склонны к встраиванию в активно транскрибируемую ДНК, предпочитая при этом участки энхансеров и

промоторов генов, что увеличивает возможность онкогенеза [48]. Применение таких препаратов ограничивается только местным действием и направлено на заживление эрозий, при этом данный метод терапии не воздействует на осложнения, возникшие вследствие ВБЭ со стороны органов ЖКТ, опорно-двигательной, мочеполовой и сердечно-сосудистой системы [48,96]. Помимо методов генной терапии в настоящее время в разработке находятся заместительная (протеиновая) терапия и клеточная терапия [48,107].

Тяжесть заболевания, ассоциированная с нарушением роста и развития больных, с поражением внутренних органов, развитием осложнений, в том числе злокачественных новообразований кожи, со снижением продолжительности жизни обуславливают необходимость постоянного ухода за кожей больных и проведения постоянной комплексной симптоматической терапии, лечения и профилактики вторичного инфицирования и осложнений. В связи с этим больные ВБЭ нуждаются в диспансерном наблюдении, постоянном внимании специалистов разного профиля, лечении и социальной помощи [39,123].

1.2. Понятие недостаточности питания

Недостаточность питания представляет собой состояние, при котором потребности организма в питательных веществах не соответствуют их фактическому поступлению, что оказывает негативное влияние на рост и развитие ребенка [65]. В настоящее время термин "недостаточность питания" заменил ранее использовавшиеся понятия "белково-энергетическая недостаточность" и "гипотрофия", поскольку он более корректно отражает все возможные этиологические факторы, включая неадекватное поступление, недостаточное усвоение питательных веществ, а также повышенные потребности в макро- и микроэлементах.

Ранее применялся термин "гипотрофия", обозначавший хроническое нарушение питания, характеризующееся дефицитом массы тела относительно роста и/или возраста ребенка. Согласно совместному заявлению Академии питания и диетологии (AND) и Американского общества парентерального и

энтерального питания (ASPEN): «Термин «гипотрофия» был преимущественно ориентирован на детей раннего возраста и не учитывал задержку роста, характерную для более тяжелых форм нутритивной недостаточности» [65,67,117]. В 1961 году Объединенный комитет экспертов ФАО/ВОЗ ввел термин "белково-энергетическая недостаточность" для обозначения состояния, вызванного длительным или интенсивным дефицитом белков и/или энергии, что проявляется в снижении массы тела и/или роста, а также нарушении гомеостаза организма [127].

Тем не менее, следует отметить, что в отличие от понятия "недостаточность питания", термин "белково-энергетическая недостаточность" не учитывает такие важные аспекты, как нарушение усвоения питательных веществ или повышенные потребности в них у детей, а также дефицит микронутриентов [47,51].

Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN) предлагает определение недостаточности питания у детей вследствие заболевания следующим образом: "нутритивная недостаточность - это состояние, возникающее из-за несбалансированного питания или аномального катаболизма питательных веществ, вызывающее клинически значимые неблагоприятные эффекты на функцию тканей и/или рост/состав тела с последующим воздействием на общее самочувствие" [99].

Причины нутритивной недостаточности могут быть многофакторными и включать в себя недостаточное потребление питательных веществ, воздействие системного воспалительного ответа, мальабсорбцию, повышенные потери и нарушение обмена питательных веществ или их комбинацию. Авторы подчеркивают, что механизмы недостаточности питания тесно связаны с основным заболеванием, а наибольшая роль в патогенезе этого состояния играет воспаление и такие цитокины, как фактор некроза опухолей-альфа (TNF-альфа), интерлейкин (IL)-1 бета и IL-6 [99].

Недостаточность питания подразделяется на первичную и вторичную, а также острую или хроническую. Первичная недостаточность питания

обусловлена недостаточным поступлением питательных веществ с пищей, тогда как вторичная связана с заболеваниями, нарушающими усвоение или повышающими потребность в нутриентах. Острая форма характеризуется преимущественно потерей массы тела и ее несоответствию возрастной норме с учетом роста. Хроническая форма сопровождается не только дефицитом массы тела, но и значительной задержкой роста. Обе формы могут иметь как умеренную, так и тяжелую степень выраженности [20]. Учитывая особенности течения ВБЭ, при данном заболевании чаще всего наблюдается хроническая недостаточность питания.

Отказ от приема пищи вследствие болевого синдрома или страха последующей дефекации, затруднение обработки пищи или акта глотания, депрессия или недостаточное поступление питательных веществ являются экзогенными факторами развития БЭН при ВБЭ, при этом организм не в состоянии мобилизовать свои тканевые резервы [131]. Метаболические нарушения, обусловленные недостаточным питанием, приводят к системным изменениям, затрагивающим основные физиологические процессы организма [2,94]. Длительный дефицит макро- и микронутриентов инициирует катаболизм белков в мышечной ткани [47,56]. В первую очередь снижается уровень короткоживущих белков, таких как преальбумин, трансферрин, церулоплазмин, а в дальнейшем – уменьшением концентрации альбумина и общего белка [2,56]. Кроме того, недостаточное поступление белков в рационе оказывает негативное воздействие на синтез иммуноглобулинов и стимулирует перекисное окисление липидов, что приводит к повреждению клеточных мембран [17,47,56]. Снижение секреции транспортных белков вызывает внутриклеточный энергетический дефицит и проявляется нарушением транспорта микронутриентов. В условиях нутритивной недостаточности происходит переключение метаболизма с углеводного на липидный путь, что сопровождается усиленным липолизом [20,51,67,86]. Стоит отметить, что в условиях усиленного катаболизма энергия преимущественно направляется к мозгу, что приводит к нарушению инсулин-

зависимого роста тканей, снижению массы тела и замедлению линейного роста. Недостаточное питание и потеря массы тела сопровождаются не только белково-калорийной недостаточностью, но и гиповитаминозом, а также дефицитом эссенциальных микроэлементов, необходимых для поддержания иммунных функций, оптимального роста и развития мозга [2,67,110,144]. Нарушение синтетических процессов в клетках приводит к замедлению физического развития, задержке психомоторного развития, нарушению когнитивных и речевых функций, а также к повышенной восприимчивости к инфекциям вследствие ослабленного иммунного ответа, что, в свою очередь, усугубляет нутритивную недостаточность [17,47,51,53].

Нутритивная недостаточность, которая возникает из-за дисбаланса между потребностями в питательных веществах и их поступлением в организм, является частым осложнением дистрофического ВБЭ и требует своевременной коррекции и профилактики. Выраженность нарушений питания и недостатка основных питательных веществах и энергии прямо пропорциональны тяжести течения ВБЭ из-за потери белка, электролитов и других компонентов крови вследствие большой площади поражения кожи [38]. Нутритивная поддержка является неотъемлемой частью комплексной терапии ВБЭ. Обеспечение адекватного питания с учетом персонализированного подхода благоприятно влияет на процесс заживления раневых поверхностей, улучшает общее состояние ребенка и существенно повышает качество жизни этой сложной категории больных [18].

1.3. Диагностика недостаточности питания

Оценка состояния питания является неотъемлемой частью обследования ребенка любого возраста. В настоящее время для диагностики недостаточности питания используются следующие методы: клинические, антропометрические, лабораторные и функциональные [99].

Клинические методы:

- сбор анамнеза (динамика физического развития, наличие или отсутствие

хронических заболеваний, образ жизни и двигательная активность ребенка, бытовые условия и рацион питания)

- физикальный осмотр с оценкой состояния кожи и подкожно-жировой клетчатки, слизистых оболочек
- осмотр и пальпация мышц с определением степени их развития и тонуса

Антропометрические методы:

- измерение длины/роста и массы тела с определением их соответствия на данный момент являются основными методами в оценке состояния питания ребенка.
- измерение окружности головы, груди, плеча, толщины кожно-жировых складок

Согласно рекомендациям, измерения детей с ВБЭ должны проводиться каждые 3-6 месяцев, у младенцев и детей раннего возраста – ежемесячно, а при необходимости - чаще [1].

Лабораторные методы:

- исследование альбумина, преальбумина, трансферрина, церулоплазмина и других короткоживущих белков в крови
- исследование концентрации микронутриентов

Функциональные методы с оценкой компонентного состава тела:

- воздушная бодиплетизмография (определяет безжировую и жировую массу тела (в килограммах), а также относительное содержание жира в тканях у детей и взрослых)
- биоэлектрическая биоимпедансометрия (используется у детей старше 5 лет, позволяет определить жировую и безжировую массу тела, процентное содержание жира, активную клеточную массу, удельный основной обмен, общее содержание воды в организме, объем внеклеточной жидкости и др.)

Функциональные методы оценки состава тела обладают неоспоримыми преимуществами, однако их использование у пациентов с ВБЭ имеет множественные ограничения, которые в большей степени связаны с поражением кожного покрова, использованием атравматичного

перевязочного материала, а также наличием деформаций конечностей и крупных суставов при тяжелых формах заболевания [35].

1.4. Лабораторные методы оценки нутритивного статуса

Биохимические параметры, отражающие уровень питания и потребление макро- и микронутриентов, выполняют функцию ключевых биомаркеров, используемых для оценки нутритивного статуса организма. Лабораторные методы позволяют выявить субклиническую недостаточность питания и дефицит эссенциальных нутриентов. Однако важно учитывать, что физиологически нормальные концентрации определенных соединений в плазме крови могут сохраняться даже при значительном истощении их резервов в органах и тканях, что может неадекватно отражать фактический уровень нутритивной обеспеченности организма. Например, общий белок в сыворотке крови может не адекватно отражать состояние нутритивного статуса, так как при хронических воспалительных процессах его концентрация может повышаться вследствие увеличенного синтеза белков острой фазы и маркеров катаболизма. Также, при дегидратации организма наблюдается ложное повышение концентраций общего белка, мочевины и креатинина, что затрудняет интерпретацию лабораторных данных.

Наиболее адекватными индикаторами нутритивного статуса считаются уровни альбумина, преальбумина, трансферрина, церулоплазмина и ретинолсвязывающего белка в плазме крови. Для диагностики недостаточности питания особую роль играют последние четыре белка, так как их короткий период полураспада позволяет расценивать снижение их концентрации как высокоспецифичный маркер нутритивной недостаточности, особенно у детей [56,86]. Альбумин синтезируется в печени, и его период полураспада составляет около трех недель. Этот белок является основным компонентом плазмы крови, распределяясь как внутри сосудов, так и в окружающих тканях. Альбумин выполняет важную антиоксидантную функцию, связывая молекулы билирубина и гомоцистеина, что помогает предотвратить перекисное окисление липидов. При хроническом воспалении

происходит активация каскада реакций, приводящих к значительному увеличению уровня воспалительных медиаторов. Это сопровождается повышением проницаемости сосудов, накоплением жидкости в тканях, потерей белка и развитием отеков. В таких условиях усиленный выход альбумина из сосудов и нарушение его синтеза в печени приводят к гипоальбуминемии и снижению внутрисосудистого коллоидно-осмотического давления, что еще больше ухудшает регуляцию объема жидкости в организме [18,49,75,108]. Снижение концентрации альбумина в плазме крови может указывать на продолжительный дефицит белка и служит важным маркером для идентификации пациентов с повышенным риском неблагоприятных исходов. Для оценки краткосрочных изменений в нутритивном статусе более предпочтительно использование показателей преальбумина или трансферрина. Однако следует учитывать, что на уровни этих маркеров могут влиять и другие факторы, не связанные с питанием, такие как печеночная и почечная недостаточность, гормональные изменения, инфекционные процессы и воспаление [108]. Трансферрин является транспортным белком крови с коротким периодом полураспада, составляющим 7-8 дней. Его основная функция заключается в связывании железа в плазме и доставке его клеткам-мишеням, которые участвуют в синтезе гемопротеинов и железосодержащих ферментов. Основным местом синтеза трансферрина является печень, однако этот белок также может синтезироваться лимфоцитами, клетками мышечной ткани, головного мозга и молочных желез. Небольшая часть трансферрина находится во внесосудистом пространстве, а его быстрый синтез в печени делает этот белок важным маркером для оценки нутритивной недостаточности [49,56]. Эффективность использования трансферрина для оценки висцерального белкового пула может быть снижена при наличии железодефицитной анемии, поскольку это состояние приводит к компенсаторному повышению концентрации трансферрина в сыворотке, даже при наличии белкового дефицита, что часто наблюдается при ВБЭ. Дополнительным методом для оценки белкового

обмена и косвенной оценки нутритивного статуса может служить показатель экскреции мочевины [27,66,104].

Для оценки микронутриентного статуса немаловажными показателями являются железо, кальций и витамин D [40,41,46].

Метаболические показатели, применяемые для оценки белково-энергетической недостаточности, необходимо интерпретировать с учетом таких дополнительных факторов, как тяжесть заболевания, объем поражения кожи и результаты антропометрических измерений [38,40,46]. Нельзя оставлять без внимания тот факт, что многофакторный патогенез нутритивной недостаточности при дистрофической форме ВБЭ затрудняет организацию нутритивной поддержки больных и, в некоторых случаях, снижает ее эффективность. В проведенных исследованиях показано, что отклонения от нормы клинических и биохимических показателей крови отмечаются не только у пациентов, которые не получают лечебного питания [36,38,66,75], но и у тех, которые получают питательные смеси перорально или через гастростому [18,98].

1.5. Диагностические критерии недостаточности питания

В 1956 году Гомес предложил классификацию недоедания на основе веса ниже определенного процента от медианного веса для возраста. В 1970-х годах Ватерлоу предложил классификацию на основе веса для роста и рекомендовал использование стандартных отклонений (SD score), которые также используются с 1995 года Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [148]. В 2013 году Мехта и соавторы предложили более широкую структуру для определения недоедания, выходящую за рамки антропометрических измерений, которые не всегда удобно производить у детей во время госпитализации. Помимо прочего, некоторые заболевания сопровождаются отеками, которые делают измерения веса не ненадежными. На точность измерений также влияет вынужденное положение пациента, наличие на коже перевязочных средств, закрывающих раневые поверхности. В этой структуре учитываются этиология и патогенез механизмов обмена

веществ вследствие основного заболевания, нутритивной недостаточности, а также его связь с воспалением и функциональными изменениями организма [117].

Согласно последним рекомендациям Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания выбор подходящего метода оценки состояния питания зависит от типа нутритивной недостаточности, который предполагается у пациента: истощение, задержка роста относительно возраста, белково-энергетическая недостаточность или изменение состава тела в виде дефицита микронутриентов [99].

Одним из основных методов оценки белково-энергетической недостаточности и нутритивного статуса является оценка физического развития на основании антропометрии, которая проводится с помощью специализированного пакета прикладных программ ВОЗ Anthro (для детей от 0 до 5 лет) и Anthro Plus (для детей и подростков 0-19 лет) [146]. Для определения соответствия массы тела, длины или роста и индекса массы тела к возрасту пациента используется показатель Z-score (отклонение значений индивидуального показателя (массы тела или роста) от стандартного значения в данной популяции). При оценке нарушений нутритивного статуса учитываются следующие величины Z-score: масса тела для возраста (WAZ), длина тела (рост) для возраста (HAZ), индекс массы тела для возраста (BAZ). Дефицит массы тела (WAZ) или недостаточный рост (HAZ) ребенка соответствуют Z-score < -2SD, что может свидетельствовать о белково-энергетической недостаточности. Высокий показатель роста или длины тела обозначается величиной HAZ > +2SD. Избыточная масса тела оценивается как WAZ > 2 SD, а также индексом массы тела для возраста BAZ > 1 SD. Пациенты с Z-score индекса массы тела в интервале от -1 до -2, согласно рекомендациям, рассматриваются как дети с легкой степенью недостаточности питания. BAZ в интервале от -2 до -3 соответствует недостаточности питания средней степени, ниже -3 – тяжелой недостаточности питания [117,146,148].

1.6. Недостаточность питания при врожденном буллезном эпидермолизе

По официальной статистике ВОЗ, белково-энергетическая недостаточность составляет около 45% в структуре причин детской смертности ежегодно.

Стоит отметить, что в развивающихся странах существенный удельный вес в структуре недостаточности питания составляют случаи первичной БЭН, обусловленной бедностью и ограниченным доступом к качественным продуктам питания. Именно в этой группе пациентов отмечаются наиболее тяжелые случаи БЭН, определяемые как маразм и/или квашиоркор [65,99,148].

В то же время недостаточность питания у детей, живущих в развитых странах, преимущественно характеризуется как вторичная, обусловленная наличием сопутствующего острого или хронического заболевания [62,117].

Недостаточность питания при ВБЭ является комплексной проблемой и возникает из-за дисбаланса между повышенными потребностями в питательных веществах и их поступлением в организм. Выраженность нарушений питания и недостатка основных питательных веществах и энергии прямо пропорциональны степени тяжести ВБЭ, что типично для дистрофического и пограничного типа болезни из-за потери белка, электролитов и других компонентов вследствие большой площади поражения кожи [78,131,152].

Основные причины недостаточности питания при ВБЭ:

1. Уменьшение аппетита или отказ ребенка от приема пищи, обусловленные болевыми ощущениями, возникающими при жевании и глотании, явлениях дисфагии. Отказ от еды также может быть связан с тревожностью, вызванной ожиданием болезненной дефекации при наличии хронических запоров [83,119,123,131];

2. Поражения зубочелюстной системы, которые могут характеризоваться истончением, чувствительностью эмали, множественным кариесом и неправильным ростом зубов, что ограничивает процесс пережевывания пищи [78,83,123];

3. Поражение верхних отделов пищеварительного тракта — полости рта, глотки и пищевода, которое может проявляться не только наличием эрозий и пузырей, но и серьезными структурными изменениями, такими как микростомия, анкилоглоссия, а также стриктуры и стенозы глотки и пищевода, что значительно затрудняет прием пищи [83,119,120];

4. Изменения структуры слизистой оболочки ЖКТ и нарушением моторики, которые характерны для больных с ВБЭ и приводят к нарушению абсорбции и ретенции пищевых веществ [6,8,32];

6. Повышенные потребности в нутриентах и энергии у данной категории больных, которые напрямую связаны с площадью поражения кожи и возникают из-за потери белка и минеральных веществ через раневую поверхность [6,18,131];

7. Усиленный катаболизм, связанный с репаративными процессами на фоне хронического воспаления, значительно повышает потребности организма в нутриентах [40,131,152].

Нарушение нутритивного статуса наблюдается преимущественно при генерализованных формах рецессивного дистрофического и пограничного ВБЭ. Многие исследования подтверждают, что нутритивная недостаточность прямо пропорциональна степени тяжести ВБЭ [18,21,38,40,131,139,145]. При тяжелом течении ВБЭ из-за возникновения пузырей и эрозий, участков гиперкератоза на коже стоп пациенты испытывают выраженную болезненность при ходьбе, затруднения с подбором обуви, что приводит к снижению двигательной активности [105], и в редких случаях может сопровождаться набором лишнего веса (особенно при ПБЭ). При дистрофической форме ВБЭ описаны хронические воспалительные заболевания кишечника [116,123], сопровождающиеся патоморфологическими изменениями слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, которые могут быть связаны с нарушениями клеточной адгезии, приводящими к повышению проницаемости слизистой оболочки [135]. Эти поражения могут ограничиваться многослойным плоским

эпителием, таким как эпителий пищевода и анального канала [134], но может быть поврежден и цилиндрический эпителий, выстилающий средний отдел пищеварительного тракта [119,131]. Повреждение кишечного эпителия приводит к нарушению всасывания аминокислот и других питательных веществ, что негативно влияет на нутритивный статус пациента [98,135].

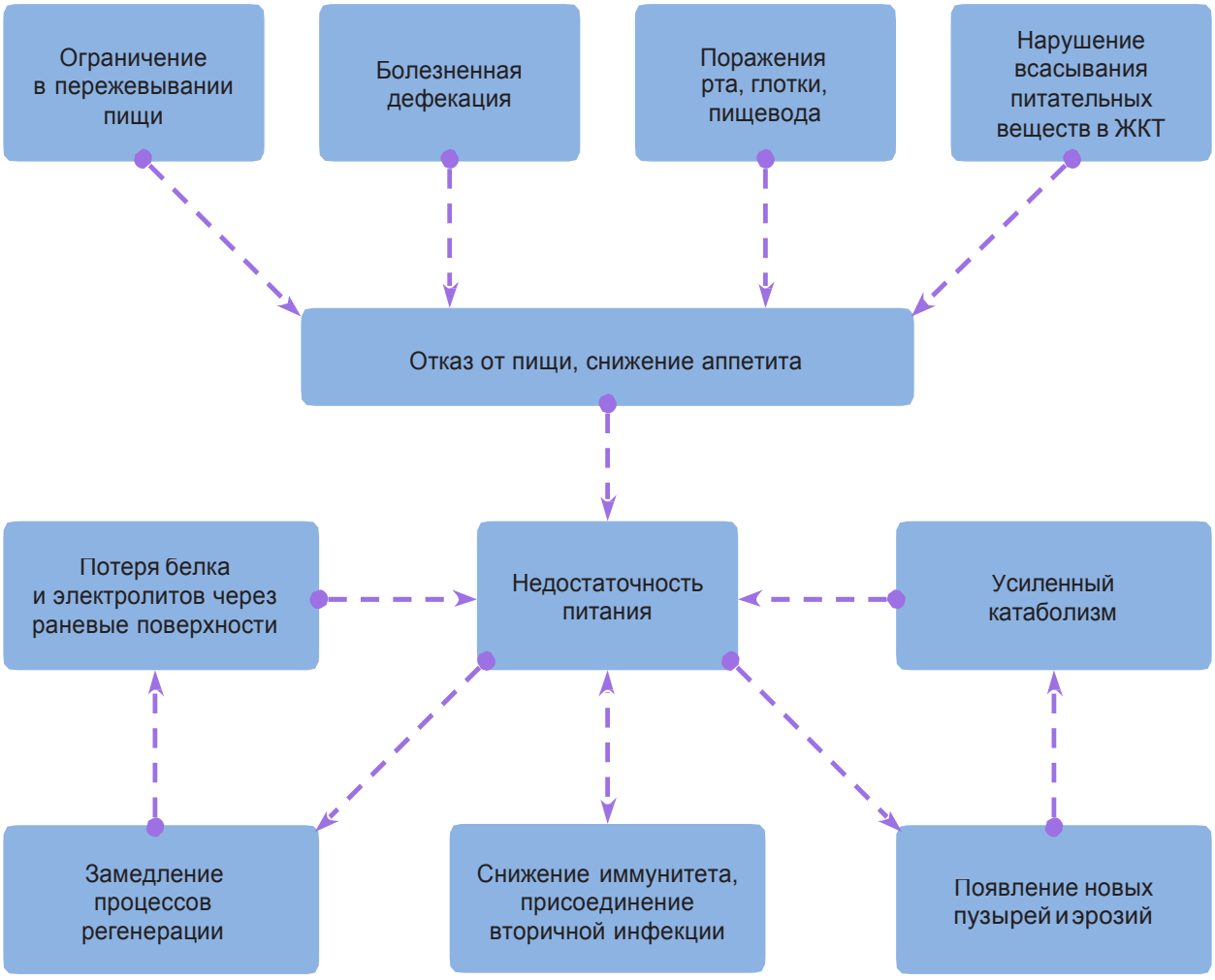


Рисунок 1. Патогенез нутритивной недостаточности при ВБЭ

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

тела, чем здоровые новорожденные [82]. Однако, согласно анализу антропометрических показателей на момент рождения у доношенных детей с ВБЭ, у пациентов с простым ВБЭ антропометрические показатели на момент рождения были в пределах нормы, а в группе пациентов с дистрофическим ВБЭ отмечался только дефицит массы тела. Отставание в росте на момент рождения у детей с ВБЭ не отмечалось [45] .

Для комплексной оценки факторов, нарушающих питание при ВБЭ, разработана шкала THINC (Tool to Help Identify Nutritional Compromise) [92]. Этот инструмент используется для оценки нутритивного статуса у детей с ВБЭ и выявления рисков дефицита питания. Заполнение шкалы должно осуществляться медицинскими специалистами. Для оценки используются три основные группы параметров: антропометрические показатели, признаки нарушений со стороны пищеварительной системы и дерматологический статус. Шкала THINC дифференцирована для двух возрастных групп: детей младше 18 месяцев и детей старше 18 месяцев. В младшей группе учитываются масса и длина тела при рождении, их динамика за последние 2-4 месяца, характер вскармливания, применение специализированных смесей, наличие дисфагии или отказа от грудного вскармливания, использование зондового питания, наличие гастроэзофагеального рефлюкса, характеристики стула, применение слабительных препаратов, а также площадь пораженных и инфицированных кожных покровов. Для детей старше 18 месяцев шкала включает оценку таких показателей, как антропометрические данные (отклонения в центильных коридорах и динамика массы тела за последние 6 месяцев), наличие анкилоглоссии, дисфагии, проведение антирефлюксной терапии, особенности стула, применение слабительных средств, соблюдение элиминационной диеты, наличие гастростомы и площадь пораженных кожных участков [92,93,131]. Максимальная сумма баллов по шкале THINC— 100; чем выше балл, тем больше риски нарушения нутритивного статуса. Однако, разработанная в 2010 году шкала не нашла широкого применения в

клинической практике. Это связано с трудоемкостью ее заполнения и определенной сложностью расчетов показателей.

1.7. Нутритивная недостаточность как фактор риска неблагоприятных медицинских исходов при врожденном буллезном эпидермолизе

Исходя из всего вышесказанного, стоит подчеркнуть, что нутритивная недостаточность при ВБЭ имеет мультифакториальный патогенез, а ее степень коррелирует с тяжестью кожного процесса. При этом нутритивная поддержка является сложной задачей у данной категории пациентов. Учитывая распространенный характер кожного патологического процесса, частое присоединение инфекции, наличие изменений со стороны органов пищеварения, затрудняющих прием и переваривание пищи, можно утверждать, что проблема недостаточности питания при ВБЭ имеет структуру «порочного круга» [6,18,38,40,93].

Недостаточность питания, ассоциированная с ВБЭ, оказывает крайне негативное влияние на состояние здоровья пациентов, усугубляет течение раневого процесса и может служить предрасполагающим фактором в возникновении осложнений. При нутритивной недостаточности отмечаются неблагоприятные изменения различных систем организма [41,131,137,152], которые приведены в таблице 2.

Вследствие активации симпатико-адреналовой системы и выделения огромного количества биогенных аминов, эйкозаноидов, интерлейкинов, свободных радикалов возникает метаболический стресс, предопределяющий нарушение всех видов обмена с избыточной мобилизацией энергетических субстратов в процессах гликогенолиза, липолиза, протеолиза и глюконеогенеза, что может приводить к развитию инсулинорезистентной гипергликемии и отрицательного азотистого баланса. При этом нарушается инсулинозависимый рост тканей, наблюдается дефицит массы тела и замедление роста [38,51,66,75].

Таблица 2. Влияние нутритивной недостаточности на системы организма

Система организма	Патологические проявления вследствие нутритивной недостаточности
Дыхательная система	- слабость дыхательной мускулатуры - уменьшение показателей функции внешнего дыхания
Сердечно-сосудистая система	- дегенеративные изменения сердечной мышцы - снижение сердечного выброса - высокий риск дилатационной кардиомиопатии
Гемопоэз	- тяжелое течение анемии в силу нарушения продукции клеток и потери крови через эрозивную поверхность - лейкопения, усугубляющая течение кожных инфекций
Желудочно-кишечный тракт	- атрофия слизистой оболочки кишечника - снижение кислотности желудка и ферментативной активности ЖКТ - нарушение процессов всасывания и переваривания пищи
Иммунная система	- подавление клеточного и гуморального иммунитета - повышение риска вторичных инфекций - хронизация раневого процесса
Костная система	- снижение минеральной плотности костной ткани - повышение риска патологических переломов
Мочевыделительная система	- нарушение процессов фильтрации и экскреции - высокий риск развития почечной недостаточности

Учитывая то, что воспалительный процесс и метаболический стресс при ВБЭ являются «краеугольным камнем» при изучении проблемы нутритивной недостаточности, интересным представляется тот факт, что при ВБЭ простагландины в большом количестве синтезируются фибробластами. Данное явление было отмечено при культивации фибробластов из биоптатов кожи пациентов с дистрофическим ВБЭ. Простагландины являются

производными арахидоновой кислоты, содержание которой повышено в фосфолипидах плазмы и эритроцитов при всех типах ВБЭ, за исключением простого ВБЭ, тогда как при других дерматологических заболеваниях уровень арахидоновой кислоты обычно снижается. В связи с этим, авторы проведенного исследования пришли к выводу, что переизбыток арахидоновой кислоты является потенциальным звеном провоспалительного статуса при ВБЭ [73].

Несмотря на то, что во всем мире роль диагностики недостаточности питания и необходимость ее коррекции при ВБЭ являются важными аспектами клинической практики, реальная стратегия ведения пациентов с недостаточностью питания во многих странах различна. В настоящее время, несмотря на наличие отечественных и зарубежных рекомендаций по диагностике и лечению нутритивной недостаточности у пациентов с ВБЭ, не существует единого алгоритма по диагностике нарушений питания и их коррекции при ВБЭ. Также, одной из важнейших проблем считается то, что владение навыками оценки трофологического статуса пациента не является обязательным для врачей, заключение о необходимости коррекции нарушений питания и определение схемы нутритивной поддержки зависят от уровня знаний специалиста и его предпочтений, а решение о соблюдении рекомендаций пациент принимает самостоятельно [110,152].

Сложность в оценке нутритивного статуса и программы коррекции его нарушений у пациентов с ВБЭ связана со следующими факторами:

- во многих странах протоколы диагностики и коррекции недостаточности питания имеют существенные различия;
- имеющиеся протоколы носят лишь рекомендательный характер;
- владение навыками и методиками оценки состояния питания пациентов не является обязательным для медицинских специалистов [4];
- уровень осведомленности врачей в области нутрициологии и клинического питания остается достаточно низким;

- в рутинной клинической практике доступны не все методики, которые входят в стандарты оценки состояния питания [99].

1.8. Интеллектуальный анализ данных для диагностики и прогнозирования различных медицинских исходов

В последние годы отмечается постепенное внедрение искусственного интеллекта (ИИ) в различные области медицины.

В начале 1980-х годов ученые в области теории вычислений Барр и Файгенбаум предложили следующее определение искусственному интеллекту (ИИ): «Искусственный интеллект — это область информатики, которая занимается разработкой интеллектуальных компьютерных систем, то есть систем, обладающих возможностями, которые мы традиционно связываем с человеческим разумом, — понимание языка, обучение, способность рассуждать, решать проблемы и т. д.» [3,37].

В настоящее время к искусственному интеллекту (ИИ) относят разнообразные программные системы, а также методы и алгоритмы, которые способны решать задачи интеллектуального характера, имитируя процесс мышления человека. Среди наиболее распространенных сфер применения ИИ можно выделить прогнозирование различных ситуаций, анализ и оценку цифровой информации с целью формулирования заключений, а также обработку данных с выявлением скрытых закономерностей (data mining) [15]. Сейчас накоплены и систематизированы разнообразные подходы и математические алгоритмы для построения систем ИИ, например. байесовские методы, логистическая регрессия, метод опорных векторов, деревья решений, ансамблевые методы и т. д. В последнее время ряд экспертов приходит к выводу, что большинство современных и действительно удачных реализаций — это решения, построенные на технологии глубоких нейронных сетей (deep neural networks) и глубокого машинного обучения (deep learning) [12,14,15,61].

Машинное обучение позволяет решать большой объем прикладных задач посредством использования обработанных статистических данных для поиска закономерностей и создания на их основе нужных алгоритмов.

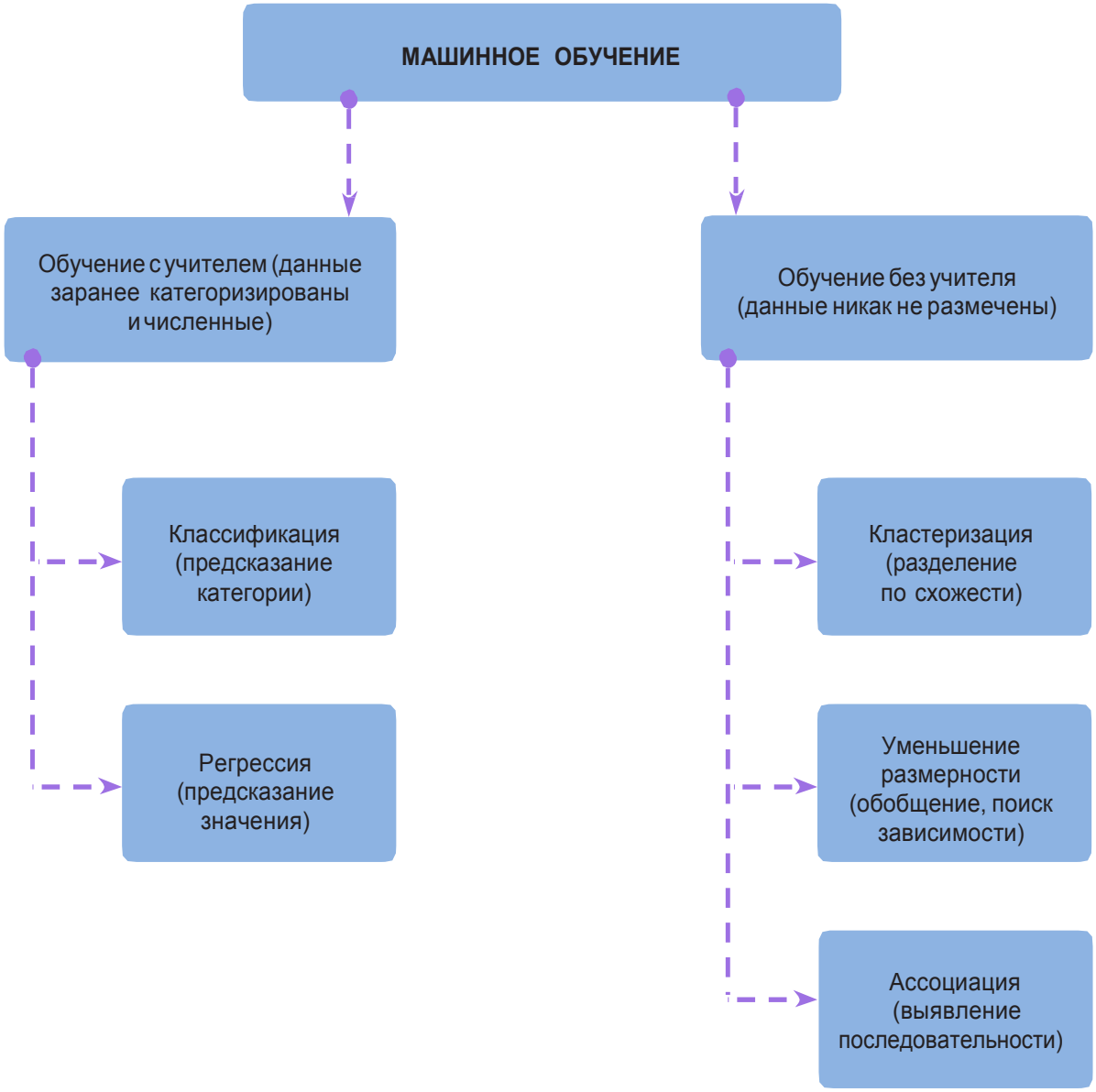


Рисунок 2. Основные подходы к машинному обучению и задачи, решаемые с помощью ИИ

Различают два основных подхода к машинному обучению — с учителем и самообучение [24,55,58]. В обучении с учителем используются специально отобранные данные, в которых уже достоверно обозначены правильные ответы, а параметры ИИ подбираются таким образом, чтобы вероятность

ошибки была минимальной. При данном способе ИИ с помощью определенных алгоритмов может сопоставить корректные ответы к каждому входному примеру и выявить возможные зависимости ответа от входных данных. Самообучение применяется там, где нет заранее определенных ответов и алгоритмов классификации. В этом случае ИИ, посредством алгоритмов машинного обучения, определяет скрытые зависимости и закономерности и далее распределяет образцы данных по категориям за счет их анализа. Построение алгоритмов МО с учителем является наиболее удобным в случаях уже имеющихся достоверных ретроспективных данных. В данной ситуации на обучение модели и получение результатов потребуется меньше времени, тогда как обучение без учителя является более трудоемким процессом за счет поиска скрытых зависимостей и корректных решений самой моделью МО [14,15,24,37,57].

С середины XX в. ведутся исследования возможности применения интеллектуальных методов во всех областях медицины. Применение технологий ИИ в хирургии впервые были исследованы Д. Ганном в 1976 г., когда он показал возможность диагностики острой боли в животе с применением компьютерного анализа. Также, в 1976 году, на собрании Академии офтальмологии в Лас-Вегасе (США) была продемонстрирована программа консультации по глаукоме, разработанная с применением методов ИИ. За прошедшее время ИИ в медицине претерпел значительные изменения, обусловленные ростом интереса к возможному прикладному использованию методов МО и их внедрению в медицинские информационные системы (МИС) [103]. Одной из причин этого является необходимость обработки значительных объемов информации о пациентах в реальном времени, включая данные о динамике их состояния здоровья, особенностях течения заболеваний и развитии осложнений на основе лабораторных и инструментальных исследований. Это позволяет прогнозировать обращения за амбулаторной помощью или потребность в госпитализации [13,14].

Согласно докладу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) о прогрессе в борьбе с неинфекционными заболеваниями (НИЗ) от 2017 года: «В настоящее время разрабатывается и совершенствуется глобальная система мониторинга и оценки факторов риска, профилактики и лечения НИЗ. Основные группы НИЗ представлены сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), онкологическими патологиями, хроническими болезнями легких и сахарным диабетом. В 60% случаев данные заболевания являются причиной смерти человека. В рамках действующей стратегии ВОЗ планирует к 2025 г. снизить смертность от НИЗ на 25%» [124].

Для решения задач прогнозирования заболеваний и особенностей их течения все чаще применяются технологии глубоких нейронных сетей и глубокого машинного обучения [61]. Эффективные инструменты прогнозирования обращений за медицинской помощью и потребности в госпитализации позволяют планировать экономические расходы на здравоохранение, комплексно и своевременно оценивать риски заболеваний и их осложнений, а также потенциальные исходы, что способствует выбору оптимальной медицинской тактики для профилактики, раннего выявления и лечения заболеваний [7,72,114]. Практикующим медицинским специалистам важно иметь максимально точный и эффективный инструмент прогнозирования, который будет основан на доступной информации о пациентах: демографических данных, сведениях о перенесенных заболеваниях, результатах лабораторных и инструментальных методов исследований и данных анамнеза. Перечисленные демографические и клинические параметры учитываются в разнообразных регистрах и широко представлены в МИС, посредством оформления электронной медицинской документации. Внедрение интеллектуального анализа данных в МИС может оптимизировать работу врачей-клиницистов, а также снизить вероятность возникновения неблагоприятных медицинских событий с помощью персонифицированных моделей прогнозирования [3,15,22,25,37].

На основании возможностей ИИ к обобщению и выявлению скрытых зависимостей между исходными и предсказанными параметрами, можно утверждать, что МО является мощным инструментом для совершенствования ранней диагностики и лечения многих заболеваний, определения их возможных исходов, а также для планирования бюджета здравоохранения посредством определения потребности в госпитализации и/или иных лечебно-диагностических мероприятий [15]. В настоящий момент применение МО в медицине возможно для решения следующих задач [3,15,16,23]:

- агрегирование данных электронной медицинской документации;
- облегчение формирования отчётности в медицинской организации благодаря автоматическому нахождению необходимых данных и преобразования их в установленном формате;
- сопоставление предыдущих и текущих исследований, осуществляемое с высокой скоростью и точностью;
- быстрое выявление патологий посредством оперативной сортировки результатов анализов и данных инструментальных исследований, сопоставление их с анамнезом;
- внутренняя система проверки медицинских заключений и оценка качества оказания медицинской помощи;
- оперативная маршрутизация пациентов;
- автоматизированное динамическое наблюдение за пациентом, в том числе посредством персональных медицинских помощников;
- анализ данных с построением предиктивных моделей диагностики и исходов заболеваний;
- автоматизированный расчет потребности в медицинских изделиях и лекарственных препаратах;
- внедрение медицинских систем поддержки принятия врачебных решений.

1.9. Предиктивные модели как новая возможность в прогнозировании возникновения нутритивной недостаточности

В медицинских науках широкое распространение получили математические модели прогнозирования в различных клинических, эпидемиологических и организационных медицинских исследованиях [7,33,61,74]. Подробное описание клинической картины течения заболевания и имеющихся лабораторных и инструментальных исследований необходимо для выбора и принятия решения о тактике лечения и дальнейшего наблюдения за пациентом. Однако ограниченные данные по клиническим проявлениям и динамике течения некоторых заболеваний, в том числе редких (орфанных), и их осложнениях являются почвой для организации научных исследований [15,25,28,54,63,114].

Клинические наблюдения, по результатам которых с использованием методов ИИ создают прогностические модели динамики заболевания наименее исследованный и наиболее перспективный с точки зрения науки и практики вариант исследовательской работы. Чаще всего для построения предиктивных моделей наступления тех или иных медицинских событий используются регрессионный анализ, в том числе многокомпонентный, и дискриминантный анализ [24,50]. Методы ИИ, в частности построение искусственных нейронных сетей, являются более сложными методами моделирования, однако, как было упомянуто ранее, находит широкое применение в медицине [9,61].

На основе анализа клинических параметров разработаны и уже внедрены в практику алгоритмы для диагностики различных заболеваний и состояний. Интеграция в клиническую практику методов интеллектуального анализа позволяет выявлять скрытые корреляционные связи между различными показателями и изучать динамику комплексного развития патологических процессов на основании клинических, биохимических, иммунологических и генетических параметров.

Системный подход, учитывающий множество клинических маркеров, обработанных с применением интеллектуального анализа данных, выгодно отличается от научных работ и исследований, предлагающих только новые параметры, диапазон изменений которых определяет вероятность развития того или иного процесса, а также является диагностическим маркером, в том числе для выбора схемы терапии [30,60,61,72,74,103].

Таким образом, модели МО для моделирования течения заболеваний и предсказания наиболее вероятных клинических исходов становятся все более востребованными в научных исследованиях и постепенно, хотя и достаточно медленно, начинают интегрироваться в клиническую практику [22,61,118,125].

В настоящее время прогностические модели для оценки нутритивной недостаточности и отдельных дефицитных состояний создаются с использованием языков программирования Python и R [70,133,136,141,151]. Недостаточность питания, как уже говорилось ранее, представляет собой значимую проблему современного здравоохранения и вносит существенный вклад в структуру смертности детей до 5 лет, особенно в странах с низким уровнем дохода [68]. При этом, большинство исследований по прогнозированию возникновения недостаточности питания направлены именно на первичную белково-энергетическую недостаточность [102,122], однако вопросы прогноза вторичной недостаточности питания также стоят довольно остро. В настоящее большое развитие получило прогнозирование белково-энергетической недостаточности у детей в послеоперационном периоде [136], при онкологических заболеваниях [109,113], при некоторых инфекционных заболеваниях [114,137]. В имеющейся литературе построение моделей прогнозирования с использованием инструментов искусственного интеллекта представляется как передовой метод диагностики риска нутритивной недостаточности и возможных исходов, связанных с этим состоянием, основанный на первичных данных анамнеза и лабораторных

исследований. Такие модели представляют собой удобные инструменты с высокой практической значимостью в рамках оказания первичной медико-социальной помощи, которые обеспечивают хорошую диагностическую точность и могут воспроизводиться немедицинским персоналом, что делает их доступными, простыми и быстрыми инструментами в повседневной клинической практике, что является актуальным вопросом для медицинских исследований [14,61,102].

Таким образом, недостаточность питания у детей с ВБЭ представляет собой актуальную, но недостаточно разработанную проблему. Прогнозирование нутритивной недостаточности у детей имеет важное клиническое значение и решение этой задачи наиболее оптимально и эффективно на современном этапе может быть осуществлено с использованием инструментов ИИ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объем исследования

Работа проводилась в период с ноября 2022 г. по май 2024 г. в Федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – д.м.н., профессор А.П. Фисенко). Работа была выполнена в НИИ детской дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (заведующий отделением д.м.н., профессор Мурашкин Н.Н.).

Лабораторные и инструментальные исследования выполнены в центральной клинико-диагностической лаборатории с группой экспресс диагностики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, (заведующий лабораторией, д.м.н. Семикина Е.Л.), отделении инструментальной диагностики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (заведующий отделением, д.м.н. Кожевникова О.В.), отделении лучевой диагностики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (заведующий отделением, к.м.н. Аникин А.В.), лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии (заведующий отделением, д.б.н. Савостьянов К.В.) ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

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

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

Критерии включения в исследование: дети от 3 до 18 лет с подтвержденным диагнозом врожденный буллезный эпидермолиз, проходившие лечение в отделении дерматологии и аллергологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Критерии исключения: отказ

подписать информированное согласие на участие в исследовании, пациенты возрастом менее 3 лет, отсутствие генетического анализа, пациенты с синдромом Киндлер.

Таблица 3. Критерии включения в исследование

Критерии включения	Простая форма ВБЭ (n=25)	Пограничная форма ВБЭ (n=10)	Дистрофическая форма ВБЭ (n=66)
Возраст от 3 до 18 лет	+	+	+
Подписание дополнительного информированного согласия родителями (законными представителями)	+	+	+
Клинические признаки ВБЭ	+	+	+
Подтверждение диагноза молекулярно-генетическим исследованием	+	+	+

В соответствии с дизайном исследования (рисунок 3) были поэтапно определены и оценены все показатели (клинический и биохимический анализ крови, THINC, BEBS и др.) По дизайну исследования, дети с простым буллезным эпидермолизом (n=25) должны были представлять группу сравнения, однако, так как у этих больных были отмечены статистически значимые отклонения в указанных показателях от нормы, это не представилось возможным. С учетом поставленных задач была проведена диагностика и оценка нутритивной недостаточности у детей с ВБЭ, включая использование шкалы оценки нутритивных рисков (THINC), специально предназначенного для этих больных в контрольной группе пациентов; оценка

степени тяжести состояния пациентов с ВБЭ с использованием Бирмингемского индекса тяжести ВБЭ (BEBS); построена и проверена на состоятельность модель прогнозирования риска нутритивной недостаточности у пациентов с ВБЭ с учетом основных клинических признаков, влияющих на ее чувствительность.

Таблица 4. Методы исследования и количество проведенных исследований.

Методы исследования	Число обследованных детей	Количество исследований
Клинический осмотр	101	101
Молекулярно-генетическая диагностика	101	101
Сбор анамнеза	101	101
Оценка антропометрических показателей WAZ, HAZ, BAZ (AnthroPlus, WHO, 2009)	101	101
Исследование клинических и биохимических анализов крови	101	101
Оценка BEBS	101	101
Оценка THINC	50	50
Денситометрия	86	86
Рентгенограмма костей кистей	86	86

2.2. Дизайн исследования

Проведено нерандомизированное контролируемое экспериментальное клиническое исследование, которое включало в себя проведение пациентам молекулярно-генетическое исследование методом полноэкзомного секвенирования для определения формы ВБЭ.

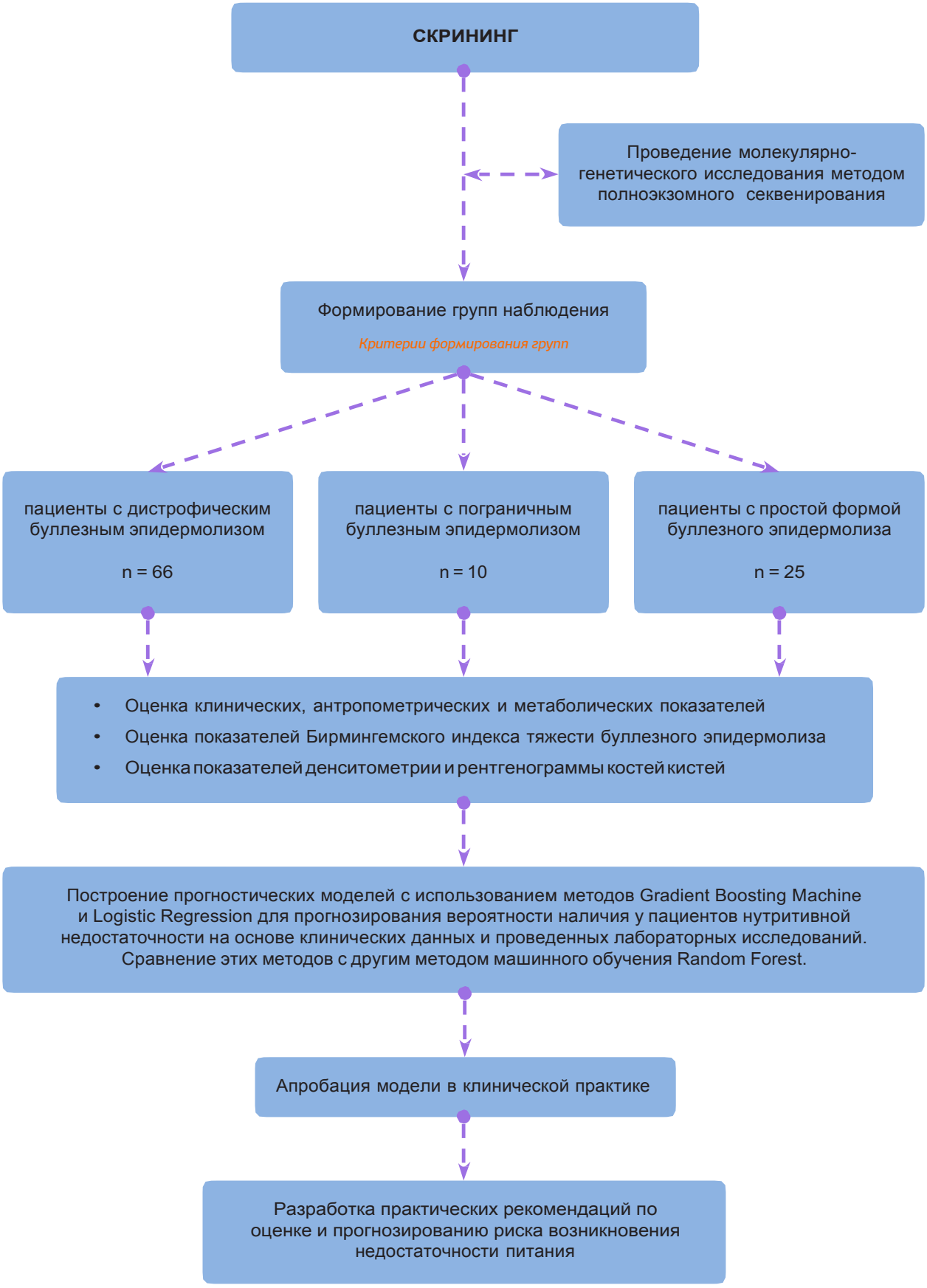


Рисунок 3. Дизайн исследования

По результатам молекулярно-генетического исследования были сформированы группы наблюдения. После сбора клинической характеристики наблюдаемых групп, согласно дизайну исследования были построены модели машинного обучения, в которых использовались наиболее значимые показатели для оценки нутритивного статуса. Для моделей были определены метрики качества и проведена апробация на проспективных данных. На основании полученных результатов о влиянии клинических и лабораторных показателей на диагностику нутритивной недостаточности при ВБЭ были разработаны рекомендации, направленные на комплексную количественную оценку и прогнозирование риска развития недостаточности питания у детей с ВБЭ.

2.3. Клинические методы обследования больных с врожденным буллезным эпидермолизом

2.3.1. Клинические методы исследования

В рамках стационарного лечения всем детям с ВБЭ проводилось комплексное обследование по единой программе в соответствии с международными регламентирующими документами по ведению больных с данной патологией, которое заключалось в сборе анамнеза болезни, семейного анамнеза, выполнении лабораторных и инструментальных исследований. Основываясь на принципах комплексного медицинского сопровождения [39], дети консультировались специалистами: дерматологом, педиатром, гастроэнтерологом, диетологом, офтальмологом, хирургом, стоматологом, неврологом и др. узкими специалистами по показаниям. Диагноз ВБЭ устанавливался на основании жалоб, анамнестических данных и клинической картины заболевания (локального статуса кожного патологического процесса). Верификация клинической формы ВБЭ проводилась посредством молекулярно-генетического исследования. При сборе анамнеза учитывали характер жалоб, начало клинических проявлений, параметры физического развития (веса и роста), поражения кожи и слизистых оболочек.

При осмотре обращали внимание на общее состояние ребенка, телосложение и состояние питания, цвет кожных покровов, температуру и на наличие и выраженность кожного патологического процесса.

Клинический осмотр проводился с применением общепринятых методов осмотра с определением локализации и типа первичных и вторичных морфологических элементов кожи, а также с определением их выраженности и распространенности, наличия или отсутствия признаков вторичной инфекции. При осмотре кожных покровов, придатков кожи и слизистых оболочек учитывалось наличие характерных для ВБЭ высыпаний и функциональных изменений. Оценивались локализация и характер высыпаний (пузыри, эрозии, рубцовая атрофия кожи), их размер, форма, цвет, консистенция, границы, взаимное расположение, содержимое пузырей. Производился осмотр ногтевых пластин с выявлением характерных для них изменений, а также ногтевого ложа при отсутствии и/или деформации ногтевых пластин. Тяжесть клинических проявлений ВБЭ оценивалась при помощи Бирмингемского индекса оценки тяжести буллезного эпидермолиза (BEBS).

2.3.2. Методы оценки нутритивного статуса.

Антропометрия и оценка физического развития

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

Оценка показателей физического развития детей проводилась с помощью специализированного пакета прикладных программ ВОЗ Anthro и Anthro Plus [146]. Для определения соответствия массы тела, длины или роста и индекса массы тела возрасту использовался показатель Z-score (отклонение значений индивидуального показателя (массы тела, роста, ИМТ) от стандартного значения в данной популяции). При оценке нарушений нутритивного статуса учитываются следующие величины Z-score: масса тела

для возраста (WAZ), длина тела (рост) для возраста (HAZ), индекс массы тела для возраста (BAZ). Дефицит массы тела (WAZ) или недостаточный рост (HAZ) ребенка соответствуют Z-score < -2SD, что может свидетельствовать о хронической белково-энергетической недостаточности. Высокий показатель роста или длины тела обозначается величиной HAZ > +2SD. Избыточная масса тела оценивается как WAZ > 2 SD, а также индексом массы тела для возраста BAZ > 1 SD. Пациенты с Z-score массы тела в интервале от -1 до -2, согласно рекомендациям, рассматриваются как дети с легкой степенью недостаточности питания. BAZ в интервале от -2 до -3 соответствует недостаточности питания умеренной степени, ниже -3 – тяжелой недостаточности питания [117] (Таблица 5).

Таблица 5. Диагностичекое значение Z-score антропометрических показателей [41,46,98]

Критерий	**Z-score**	**Диагностичекое значение**
WAZ	< -2	задержка прибавки массы тела в следствие острой белково-энергетической недостаточности
	>2	избыточная масса тела
HAZ	< -2	хроническая белково-энергетическая недостаточность
	>2	высокий показатель длины тела/роста
BAZ	> 2	ожирение
	>1 < 2	избыточная масса тела
	>-2<-1	легкая степень недостаточности питания
	>-3<-2	средняя степень недостаточности питания
	<-3	тяжелая степень недостаточности питания

Комплексная оценка статуса питания и нарушения процессов пищеварения у детей с ВБЭ проводилась посредством шкалы оценки нутритивных рисков Tool to Help Identify Nutritional Compromise (THINC) (Приложение 1) [18,92].

2.3.3. Лабораторные методы исследования

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

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

Для определения биохимических показателей: АЛТ, АСТ, альбумин, общий белок, общий билирубин, прямой билирубин, ГГТ, щелочная фосфатаза, глюкоза, креатинин, мочевина, креатинкиназа, ЛДГ, амилаза, амилаза панкреатическая, мочевая кислота, триглицериды, холестерин, ЛПВН, ЛПНП, калий, натрий, хлор, магний, фосфор, кальций, железо, С4комплемент, С3-комплемент, трансферрин использована аппаратура UniCel DxC 800 Synchron Clinical Systems (Beckman Coulter, USA). Для определения показателей Витамин В12, Фолиевая кислота, СТГ, IgE использовалась аппаратура Access ® 2 (Beckman Coulter, USA), определение Витамина D проводилось на аппарате Liaison XL (DiaSorin, Italy), ТТГ, Т4 свободный, Т3 свободный, ферритин на аппарате Architect i100SR (Abbott, USA). Все процедуры определения проходили в автоматическом режиме.

Таблица 6. Референсные значения исследуемых метаболических показателей

Показатель	**Референсный интервал**
Гемоглобин	120 – 160 г/л
Тромбоциты	150 – 450 (10*9/л)
Альбумин	35-54 г/л
Кальций	2,2–2,7 ммоль/л
Магний	0,7–0,86 ммоль/л
Железо	9,3-23,6 мкмоль/л
Ферритин	12-84 нг/мл
Белок (белок мочи)	0 - 0,25 г/л
С-реактивный белок	<5 мг/л
Витамин D	30–100 нг/мл (норма) 20–29 нг/мл (недостаточность) 10–19 нг/мл (дефицит) Менее 10 нг/мл (глубокий дефицит)
Витамин B12	350 -1020 пг/мл (норма) 196-349 пг/мл (недостаточность) менее 196 пг/мл (дефицит)

Молекулярно-генетическая диагностика

Клиническая форма ВБЭ устанавливалась на основании молекулярно-генетической диагностики методом массового параллельного секвенирования на оборудовании Ion S5, производства компании Thermo Fisher Scientific (США) в соответствии с протоколами и рекомендациями производителя в лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (зав. лабораторией д.б.н. Савостьянов Кирилл Викторович). Поиск нуклеотидных последовательностей генов проводился в биоинформационной базе данных NCBI (National Center for Biotechnological Information, USA). Для поиска консервативных участков использована программа BLAST. Последовательности олигонуклеотидов подбирались с помощью программы Beacon Designer 8.10. Проверка

специфичности пар праймеров проводилась с помощью программы Primer-BLAST. Нуклеотидные замены, не описанные в базах данных ранее, были подвергнуты биоинформатическому анализу в программах Alamut Focus и Alamut Visual производства компании Interactive Biosoftware (Франция) на предмет возможной патогенности и валидированы при помощи метода секвенирования по Сэнгеру. Для проведения секвенирования по Сэнгеру вся исходная геномная ДНК подвергалась амплификации на оборудовании ProFlex™ PCR System, производства компании Thermo Fisher Scientific (США). Продукты амплификации секвенировались при помощи набора реактивов BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit производства компании Thermo Fisher Scientific (США) в соответствии с протоколами и рекомендациями производителя на оборудовании ABI 3500XL, производства компании Thermo Fisher Scientific (США).

2.3.4. Инструментальные методы исследования

Денситометрия и рентгенография костей кистей (оценка костного возраста)

Определение минеральной плотности костной ткани (МПК) осуществляли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника LI-LIV (остеоденситометрия) на LunarDPX-MD (GE Medical Systems, USA, 07-2012) на базе отделения лучевой диагностики НИИ педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (заведующий отделением, к.м.н. А.В. Аникин). Снижение МПК диагностировали при значении Z-score не более -2 SD. Окончательный результат Z-score анализировали при пересчете на костный возраст ребенка. Оценка костного возраста детей проводилась по данным рентгенографии кистей с захватом лучезапястных суставов в прямой проекции, выполненной на рентгеновском аппарате Advantx Legacy (GE, USA) и Clinodigit (ItalRay, Italy). Анализ рентгенограмм проводился при использовании программ «Auxology» 20 bone и рентгеновской таблицы костного возраста для здоровых детей и подростков средней полосы РФ [19].

2.3.5. Статистические методы исследования

Ввод, накопление, хранение и первичная сортировка данных исследования осуществлялись с использованием ПК и ППП Excel. Математико-статистическая обработка данных исследования проводилась в операционной системе Windows 7 Профессиональная (Microsoft, США) и осуществлена при помощи многоуровневого языка программирования Python и встроенных библиотек Pandas (для операций с числовыми таблицами), NumPy (для математических вычислений), scipy (для выполнения статистических расчетов), matplotlib, seaborn (обе библиотеки используются для визуализации данных) [50,69,111].

Математико-статистическая обработка проводилась по этапам [5,10,69]:

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

Математико-статистическое описание объекта исследования осуществлялось с помощью традиционных и давно утвердившихся в медицинских исследованиях:

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

В ходе статистического анализа предварительно проверялась нормальность распределения показателей с помощью теста Шапиро-Уилка.

Использовались традиционные гипотезы: нулевая гипотеза H0 – распределение данных подчиняется закону нормального распределения; альтернативная H1 гипотеза – распределение не подчиняется закону нормального распределения. Если p < 0,05, тогда H0 отвергалась и принималась альтернативная гипотеза об отсутствии нормальности распределения. Для определения статистически значимой разницы показателей между группами использовался критерий Крускала-Уоллеса, который применяется для сравнения трёх и более выборок. Использовались гипотезы: нулевая гипотеза H0 – разница в исследуемых показателях между группами отсутствует; альтернативная H1 гипотеза – исследуемые показатели в группах отличаются. Вероятность ошибки (p) считалась статистически значимой при p <0,05. Изучение связи между признаками осуществлялось с помощью параметрического коэффициента корреляции r Пирсона и Спирмена. Количественные переменные описывались следующими статистиками: числом пациентов (n), средним арифметическим значением (M), медианой (Me), стандартным отклонением среднего (σ). Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами) [5,24].

2.4. Построение математической модели прогнозирования

Построение математической модели прогнозирования осуществлялось посредством использования многоуровневого языка программирования Python и встроенных библиотек машинного обучения Scikit-learn для построения традиционных моделей машинного обучения [50,111].

Для построения модели прогнозирования ключевую роль играет обработка данных [11]. Этот процесс включает несколько этапов, которые помогают в подготовке набора данных для эффективного анализа и построения предиктивных моделей. В нашем исследовании обработка данных включала следующие этапы:

1. Очистка данных: удаление столбцов, не несущих значимой информации для исследования, например, номер истории болезни.

2. Преобразование данных: кодирование категориальных переменных, то есть преобразование категориальных переменных в числовой формат для эффективной обработки этих данных.
3. Разделение данных: выбор показателей WAZ, HAZ и BAZ в качестве целевых переменных для прогнозирования белково-энергетической недостаточности, а также разделение базы данных на обучающую и тестовую выборки для проверки эффективности модели на данных, которые не использовались в процессе обучения.
4. Балансировка классов для уравнивания количества наблюдений между классами целевой переменной. Балансировка классов помогает улучшить производительность модели на несбалансированных данных.

Для построения модели прогнозирования были выбраны следующие алгоритмы машинного обучения:

GradientBoostingClassifier — это мощный ансамблевый алгоритм машинного обучения, использующий технику пошаговой оптимизации функции потерь. Он строит модель путем последовательного добавления слабых моделей (обычно деревьев решений), таким образом, каждая последующая модель корректирует ошибки предыдущих моделей в серии. Этот метод учитывает градиент функции потерь при добавлении новых моделей, что позволяет минимизировать ошибку прогнозирования [88]. В нашем исследовании GradientBoostingClassifier использовался для повышения точности прогнозирования белково-энергетической недостаточности, оптимизируя предсказательную модель путем уменьшения дисперсии и смещения. Эта модель была выбрана за её способность к обработке нелинейных зависимостей между признаками и целевой переменной, а также за высокую точность в задачах классификации.

LogisticRegression — это статистический метод машинного обучения для бинарной классификации, который применяется для прогнозирования вероятности принадлежности наблюдения к одной из двух категорий.

Основываясь на логистической функции, метод моделирует вероятность как логит-преобразование линейной комбинации входных переменных, что позволяет оценивать вероятности, ассоциированные с бинарными исходами [122]. Логистическая регрессия использовалась в исследовании для определения вероятности развития белково-энергетической недостаточности у пациентов, основываясь на анализе анамнестических, лабораторных и антропометрических данных. Данная модель была выбрана за её простоту, интерпретируемость и способность к быстрой оценке рисков, а также за возможность оценки влияния отдельных признаков на вероятность исхода.

RandomForestClassifier - ансамблевый алгоритм машинного обучения, основанный на методе случайных деревьев решений. Алгоритм строит множество деревьев решений на различных подвыборках обучающего набора данных и использует усреднение для улучшения точности прогнозирования и контроля переобучения. Ключевым преимуществом RandomForest является его способность эффективно обрабатывать большие наборы данных с большим количеством переменных (признаков), не требуя детальной настройки параметров [128]. RandomForestClassifier применялся для классификации пациентов по риску развития белково-энергетической недостаточности на основе анамнестических, лабораторных и антропометрических параметров. Эффективность использования данной модели заключалась в способности алгоритма обрабатывать высокоразмерные данные и выявлять наиболее значимые признаки для прогнозирования состояния здоровья пациентов.

Использование этих трех моделей машинного обучения в комплексе позволяет провести глубокий и всесторонний анализ данных, учитывая как линейные, так и нелинейные зависимости между переменными. Каждая модель вносит свой вклад в повышение точности и надежности прогнозов, позволяя эффективно определять пациентов с высоким риском развития недостаточности питания.

2.4.1. Методы оценки качества модели прогнозирования

Для оценки качества моделей и сравнения различных алгоритмов использовались следующие метрики [50,111]:

- Accuracy (точность)

показывает количество правильно проставленных меток класса (истинно положительных и истинно отрицательных) от общего количества данных и считается следующим образом:

$$Accuracy = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN}$$

- Sensitivity (чувствительность)

Отражает процент истинно положительных случаев относительно всех положительных случаев. Вычисляется по следующей формуле:

$$\text{Sensitivity} = \frac{\text{TN}}{TN + FP}$$

- Specificity (специфичность)

Показывает процент истинно отрицательных результатов относительно всех отрицательных случаев. Вычисляется по формуле:

$$\text{Specificity} = \frac{TN}{TN + FP}$$

- Precision (точность в пределах класса)

Показывает количество истинно положительных исходов из всего набора положительных меток и считается по следующей формуле:

$$Precision = \frac{TP}{TP + FP}$$

- Recall (полнота)

Определяет количество истинно положительных среди всех меток класса, которые были определены как «положительный» и вычисляется по следующей формуле:

$$Recall = \frac{TP}{TP + FN}$$

- F-мера

Представляет собой гармоническое среднее между точностью и полнотой. Она стремится к нулю, если точность или полнота стремится к нулю и считается по следующей формуле:

$$F = 2\frac{Precision\ x\ Recall}{Precision + Recall}$$

Таким образом, все положения и выводы в данной работе основываются на применении актуальных математико-статистических методов [10]. В исследовании активно использовались современные вычислительные технологии и соответствующее программное обеспечение. Широкое применение нашли библиотеки Python, такие как Scikit-learn для выбора наиболее оптимального метода машинного обучения. Эти инструменты значительно усиливают точность статистической обработки данных, делая исследование максимально объективным и всесторонним. Использованные метрики качества модели прогнозирования позволяют всесторонне оценить эффективность использованных алгоритмов машинного обучения и подходов в обработке данных [50].

2.5. Анкетирование медицинских специалистов

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

1. Оцените удобство заполнения опросника THINC и шкалы оценки нутритивной недостаточности по 5-балльной шкале, где 5 баллов-очень удобная, 1 балл-очень не удобная

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

А) я не оцениваю состояние питания пациентов с ВБЭ

Б) рассчитываю индекс массы тела

В) использую программу ВОЗ Anthro или Anthro +

Г) провожу опрос по фактическому питанию

Д) назначаю лабораторные исследования, которые включают определение макро- и микроэлементов, витаминов

Ответы на анкету анализировались с использованием ПК и ППП Excel.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ ВРОЖДЕННЫМ БУЛЛЕЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ

Материалы данной главы опубликованы в статьях Орловой О.С., Мурашкина Н.Н., Макаровой С.Г.[40,41]

3.1. Клиническая характеристика пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом

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

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

Таблица 7. Распределение пациентов по возрасту, полу и формам заболевания

	Простой ВБЭ n = 25 (24,7%)		Пограничный ВБЭ n = 10 (9,9%)		Дистрофический ВБЭ n = 66 (65,34%)	
	М	Д	М	Д	М	Д
Число пациентов	9	16	4	6	30	36
%	8,91	15,8	3,96	5,94	29,7	35,64
Возраст	9,56 ± 4,16	9,38 ± 3,96	10,75 ± 4,72	8 ± 3,9	9,7 ± 4,04	9,89 ± 4,05

При взятии под наблюдение всем пациентам проводился клинический осмотр кожного покрова, данные дерматологического статуса фиксировались

в истории болезни. Кожный патологический процесс при простой форме ВБЭ у большинства пациентов (n = 21) носил распространенный симметричный характер и был представлен пузырями, эрозиями с корочками на поверхности, экскориациями и в основном локализовался в местах наибольшего механического воздействия. Высыпания чаще были представлены пузырными элементами, различных размеров, диаметром от 4 мм до 2 см, в основном с плотной покрышкой, содержащие серозное, серозно-геморрагическое и гнойное содержимое. Чаще всего пузыри располагались сгруппировано. У остальных пациентов с простой формой ВБЭ (n=4) кожный патологический процесс носил ограниченный симметричный характер и располагался преимущественно в области стоп и кистей. Поражения кожи были представлены напряженными пузырями с серозным содержимым, а также поверхностными эрозиями с обрывками эпидермиса по краям.

У некоторых пациентов отмечалось наличие гиперкератоза в области стоп и кистей. Пузырные и эрозивные элементы регрессировали с остаточными явлениями в виде пятен вторичной гипер- и гипопигментации. Образования рубцовой ткани у данной категории пациентов после регресса элементов не отмечалось.

Отличительной чертой у пациентов с генерализованным подтипом простой формы ВБЭ являлись дистрофические изменения ногтевых пластин различной степени выраженности, в большей степени в виде утолщения ногтевых пластин и их неправильного роста, в редких случаях отмечался онихолизис и онихорексис.

В группе пациентов с пограничной формой ВБЭ кожный патологический процесс носил распространенный характер и был представлен вялыми пузырями диаметром от 1 до 3 см и эрозиями с корочками на поверхности. Некоторые эрозии имели признаки вторичной инфекции в виде гнойного отделяемого и гиперемии краев раны. При дерматологическом осмотре было отмечено, что патологические элементы, не смотря на небольшой размер, характеризуются длительным заживлением и

регрессируют преимущественно с образованием атрофических рубцов. У пациентов отмечалась дистрофия и частичное отсутствие ногтевых пластин.

У одной пациентки имела место тяжелая рубцовая алопеция. Отличительной чертой пограничной формы ВБЭ (не летального подтипа) является дистрофия эмали зубов по типу «наперстка», что было отмечено у 1 пациента из данной группы пациентов (Рисунок 4).



Рисунок 4. Дистрофия эмали зубов по типу «наперстка» у ребенка с пограничной формой ВБЭ

У пациентов с дистрофической формой ВБЭ доминантного типа наследования (n=7) кожный патологический процесс отличался распространенностью и симметричностью, был представлен преимущественно эрозиями диаметром от 1 до 4 см, с чешуйками и корками на поверхности и рубцовой атрофией кожи в области крупных суставов. Элементы располагались преимущественно на участках кожи, подверженных трению- кожа крупных суставов, кистей и стоп. Отличительным признаком данного подтипа является наличие большого количества милиумов после регресса эрозивных элементов. У большинства пациентов были изменения

ногтевых пластин по атрофическому типу, преимущественно в виде онихолизиса и онихорексиса.

В группе пациентов с дистрофическим ВБЭ аутосомно-рецессивного типа наследования (n=59) кожный патологический процесс отличался распространенным характером поражений в виде обширных эрозий и вялых пузырей диаметром до 6 см. Часто пузыри имели геморрагическое и гнойное содержимое, а эрозии были покрыты желтоватыми корками (Рисунок 5). Отмечался резко положительный симптом Никольского. Стоит отметить, что многие пациенты отмечали появление пузырей не только после травматизации, но и спонтанно, при этом после регресса пузырных элементов формировалась обширная раневая поверхность, которая характеризовалась медленным заживлением (Рисунок 6,7).



Рисунок 5. Эрозии с признаками вторичной инфекции у ребенка с дистрофической формой ВБЭ



Рисунок 6. Обширная раневая поверхность в области спины у ребенка с дистрофической формой ВБЭ



Рисунок 7. Обширная раневая поверхность в области грудной клетки у ребенка с дистрофической формой ВБЭ

При РДБЭ эрозии регрессируют с образованием грубой рубцовой ткани, вследствие чего достаточно частым осложнением данной формы ВБЭ являются деформации кистей и стоп, сопровождающихся контрактурами и срастанием пальцев. В данной группе пациентов контрактуры и псевдосиндактилии встречались у 69,49% больных (n=41), при этом частичные сращения отмечались у 87,8 % пациентов (n=36), а полное сращение с формированием грубых деформаций по типу «варежки» отмечалось в 12,2% случаев (n=5) (Рисунок 8).



Рисунок 8. Деформация кистей у ребенка с дистрофической формой ВБЭ

3.2. Осложнения со стороны органов желудочно-кишечного тракта

Наличие или отсутствие осложнений со стороны органов желудочно-кишечного тракта оценивалось с помощью сбора анамнеза, физикального обследования и проведения инструментальных исследований.

Проводилось обследование на предмет наличия микростомии, анкилоглоссии, стеноза пищевода, запоров, а также трещин прямой кишки и заднего прохода. В группе пациентов с простой формой ВБЭ только в 1 пациент (4%) предъявлял жалобы на наличие запоров, остальные пациенты не отмечали поражения слизистых оболочек или наличие патологии со стороны желудочно-кишечного тракта. В группе с пограничным ВБЭ наличие трещин прямой кишки вследствие запоров отмечалось у 2 пациентов (20%), при этом осложнений в виде микростомии, анкилоглоссии и стенозов пищевода не было отмечено. В группе пациентов с дистрофическим ВБЭ микростомия наблюдалась у 48 пациентов (72%) (Рисунок 9), анкилоглоссия у 55 пациентов (83,3%), стеноз пищевода у 39 пациентов (59%) (Рисунок 10,11), трещины прямой кишки и запоры у 16 (24,2%) и 44 (66,6%) пациентов соответственно.



Рисунок 9. Микростомия у ребенка с дистрофическим ВБЭ

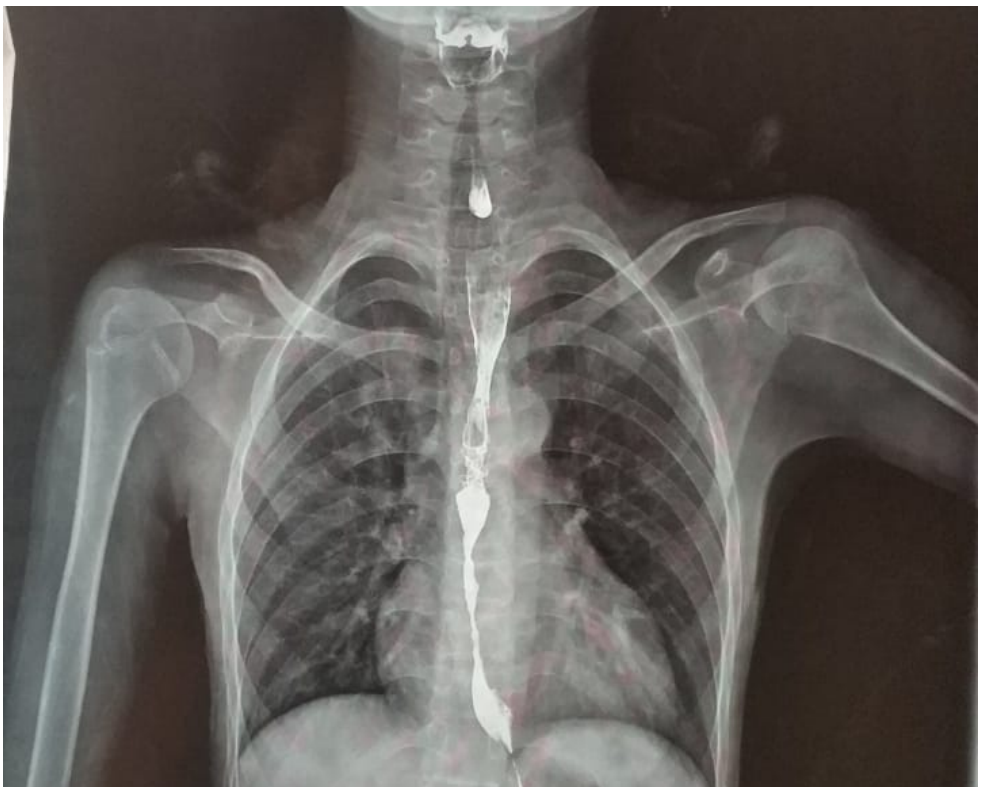


Рисунок 10. Рентгенограмма контрастного исследования пищевода с бариевой взвесью. Стеноз пищевода



Рисунок 11. Рентгенограмма контрастного исследования пищевода с бариевой взвесью. Стеноз пищевода

Таблица 8. Наличие осложнений со стороны органов ЖКТ:

	Микростомия n = 48	Анкилоглоссия n = 55	Стеноз пищевода n = 39	Трещины прямой кишки n = 18	Запоры n = 46
ДБЭ	48 (100%)	55 (100%)	39 (100%)	16 (88,8%)	44 (95,6%)
ПогБЭ	0	0	0	2 (11,1%)	2 (4,34%)
ПБЭ	0	0	0	0	1 (2,17%)

3.3. Оценка тяжести течения врожденного буллезного эпидермолиза

Для оценки тяжести течения ВБЭ используется Бирмингемский индекс тяжести буллезного эпидермолиза (Birmingham EB Severity score, BEBS), который включает в себя оценку состояния ногтевых пластин, распространенность кожного патологического процесса, наличие и степень поражения слизистых оболочек, деформации конечностей, риск плоскоклеточной карциномы кожи, наличие и распространенность рубцовой алопеции, а также состояние питания пациента. Данная шкала дает соответствующие оценки по формам ВБЭ, отражает изменения тяжести течения заболевания с течением времени и является легко воспроизводимой [121].

Течение простого ВБЭ редко характеризуется наличием осложнений со стороны внутренних органов и систем. Медиана BEBS у детей с простой формой составила 7,01 баллов [2,5; 8,75], что соответствует легкой степени тяжести ВБЭ.

У детей с пограничной формой ВБЭ медиана индекса BEBS соответствовала 12,02 [10,38; 13,5], что больше, чем при простом ВБЭ, однако также соответствует легкому течению. Увеличение медианы индекса BEBS связано с поражением слизистых оболочек и наличием недостаточности питания.

При обследовании пациентов с дистрофической формой ВБЭ медиана индекса BEBS составила 32,41балла [25,5; 38,88], что соответствует среднетяжелому течению ВБЭ. При этом суммарные баллы BEBS 0-20

наблюдались у 9 пациентов (8,9%), 21-45 баллов у 49 пациентов (48,5%) и более 46 баллов у 8 пациентов (7,9%). Легкая степень тяжести у 9 пациентов, вероятно, обусловлена отсутствием поражения слизистых оболочек и наличием ограниченного кожного патологического процесса на момент осмотра.

По результатам проведенной оценки тяжести состояния ВБЭ в группах детей с простым, пограничным и дистрофическим ВБЭ выявлены достоверно значимые различия Бирмингемского индекса тяжести врожденного буллезного эпидермолиза (p = 0,001).

Таблица 9. Распределение по тяжести течения ВБЭ (показатель BEBS):

BEBS	Me	Q1	Q3	p-value
ДБЭ	32,41	25,5	38,88	0,001
ПогБЭ	12,02	10,38	13,5	0,001
ПБЭ	7,01	2,5	8,75	0,001

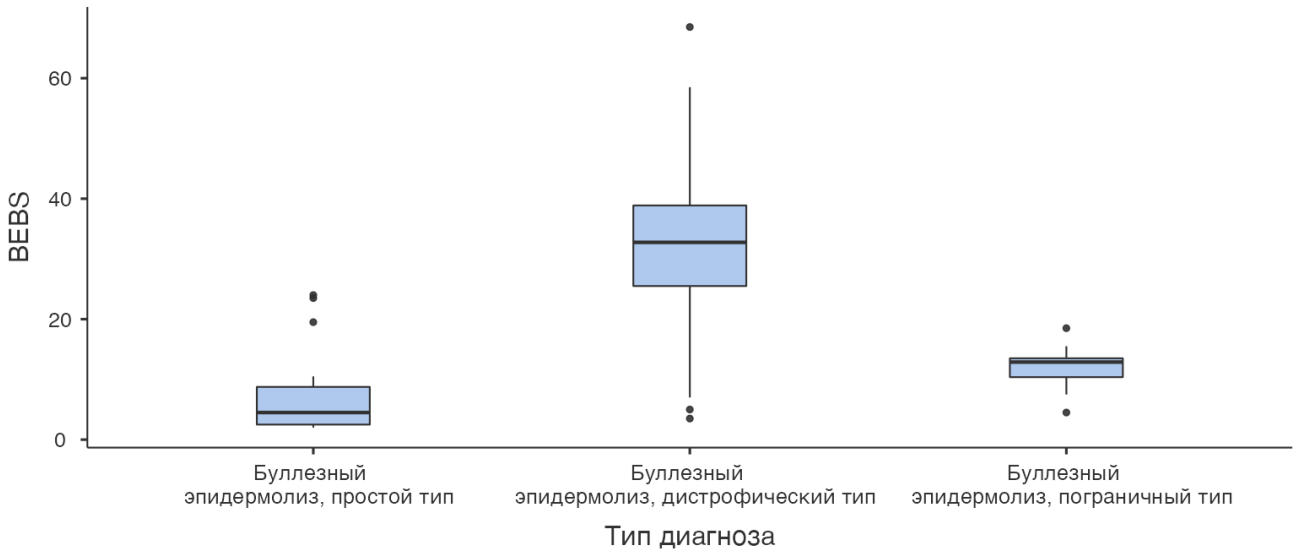


Рисунок 12. Распределение показателя BEBS в исследуемых группах пациентов

3.4. Оценка лабораторных показателей

У пациентов оценивались уровни следующих показателей в сыворотке крови: альбумин, кальций, магний, железо, ферритин, С-реактивный белок, витамин D и витамин B12. Все лабораторные исследования проведены в централизованной клинико-диагностической лаборатории с группой экспресс-диагностики лабораторного отдела Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей.

Исследуемые лабораторные показатели в группе пациентов с простой формой ВБЭ находились в нормальных пределах, за исключением уровня железа, уровень которого был снижен у 6 (24%) пациентов (14,26 [10,5; 22,68]).

При оценке лабораторных показателей у пациентов с пограничной формой ВБЭ выявлено снижение уровня витамина D (24,9 [17,4; 35,8]). Недостаточность и дефицит витамина D выявлен у 3 (30%) и 2 (20%) пациентов соответственно. Медиана уровня витамина B12 составила 521,4 [492,25; 607,5], недостаточность выявлена у 1 (1%) пациента, дефицит цианкоболамина выявлен у 2 (2%) пациентов, что может быть связано с ограничением в рационе пациентов белков животного происхождения из-за персистирующих эрозий в полости рта, а также поражения зубочелюстной системы в виде множественного кариеса и дистрофии эмали.

При диагностике уровня исследуемых показателей в группе пациентов с дистрофической формой ВБЭ отмечались явные отклонения от нормы следующий маркеров: альбумина (Me 37,6 [32,36; 40,48]), железа (Me 6,27 [3,31; 13,11]), С-реактивного белка (Me 9,09 [1,85; 33,55]), витамина B12 (Me 519,8 [388,57; 638,8]]) и витамина D (Me 32,07 [20,05; 38,12]). Гипоальбуминемия встречалась у 22 (33,3%) пациентов с дистрофическим ВБЭ, дефицит железа у 38 (57,5%) пациентов, повышение С-реактивного белка у 39 (59,09%) пациентов, недостаточность витамина B12 выявлена у 11 (16,6%) пациентов, дефицит витамина B12 у 4 (6,06%) пациентов, у 9 (13,6%) отмечалась недостаточность витамина D, дефицит у 22 (33,3%), глубокий дефицит витамина D отмечен у 6 (9,09%) пациентов. При исследовании уровня

кальция в сыворотке крови медиана составила 2,38 [2,29; 2,44], гипокальцемия отмечена у 15 (22,7%) пациентов. Медиана уровня магния составила 0,85 [0,81; 0,91], унижение уровня магния выявлено у 4 (6,06%) пациентов с дистрофической формой ВБЭ.

Таблица 10. Данные лабораторных показателей (представлены в виде медианы и Q1, Q3):

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

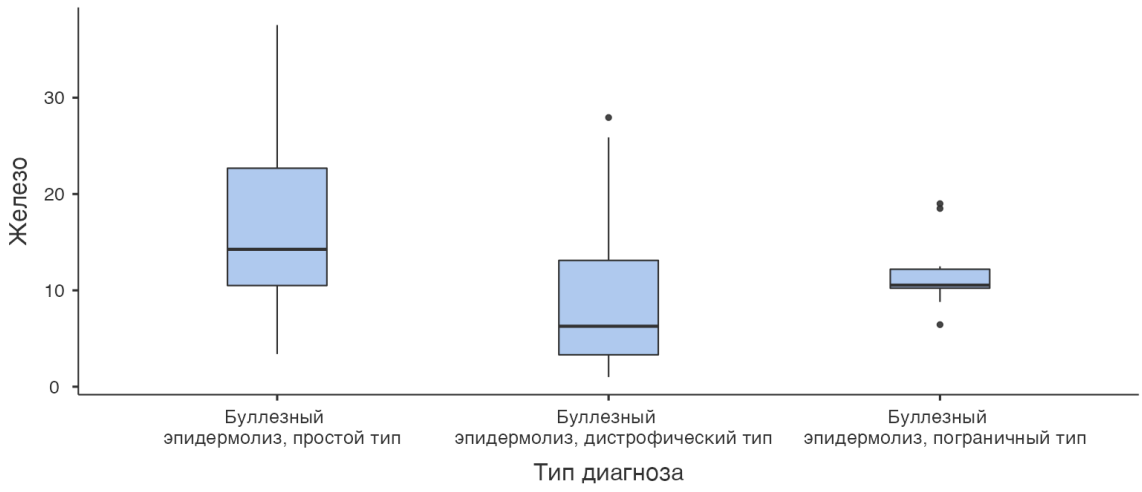


Рисунок 13. Распределение значений железа в сыворотке крови детей с различными формами ВБЭ

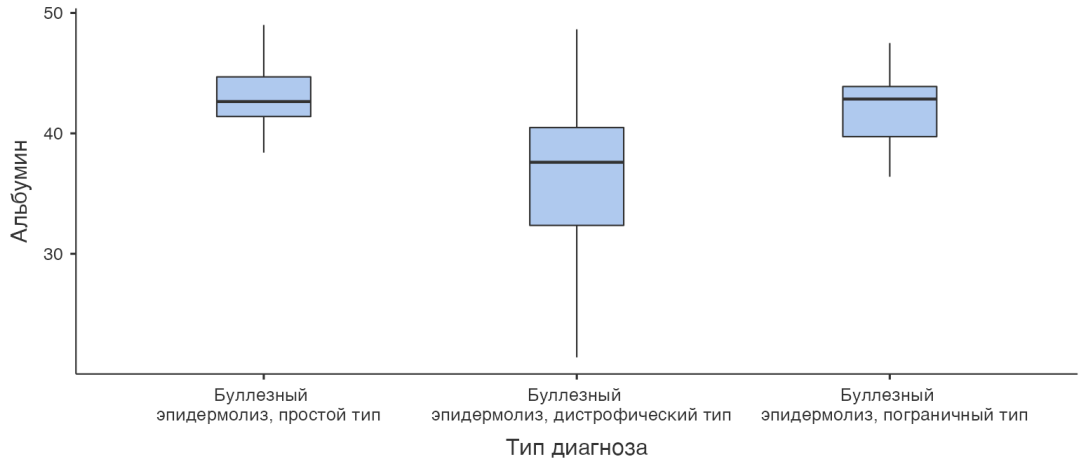


Рисунок 14. Распределение значений альбумина в сыворотке крови детей с различными формами ВБЭ

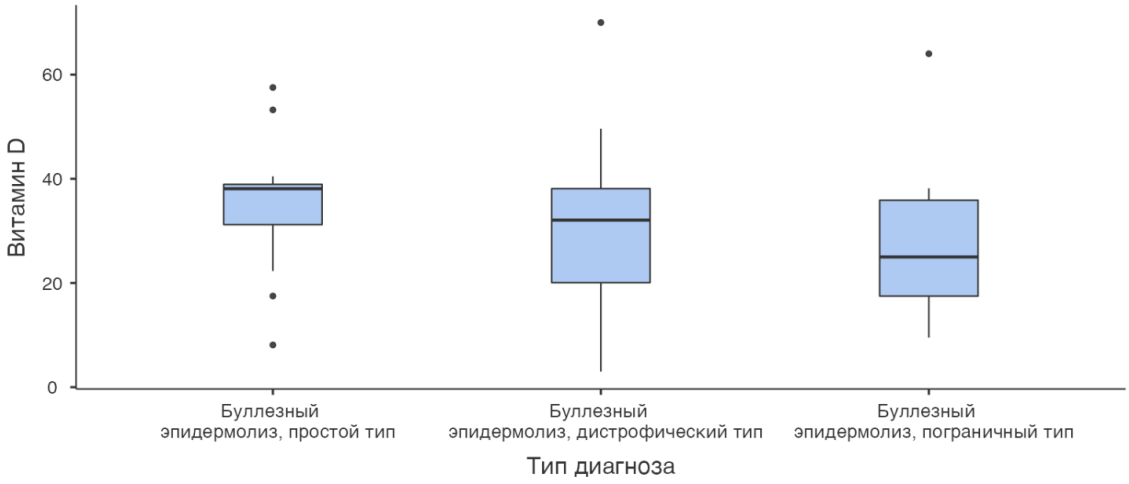


Рисунок 15. Распределение показателей витамина D в сыворотке крови детей с различными формами ВБЭ

Таким образом, в данной работе подтверждена необходимость исследования уровня альбумина для диагностики недостаточности питания, однако, наряду с альбумином, немаловажным является оценка уровня кальция, магния, железа, С-реактивного белка и витамина D.

Также впервые проанализированы особенности лабораторных показателей у детей с пограничной формой заболевания и показано, что для этой подгруппы пациентов характерны не менее выраженные отклонения, чем для детей с дистрофическим ВБЭ.

3.5. Исследование состояния питания пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом

Оценка показателей физического развития проводилась с использованием компьютерной программы WHO ANTRO + и показателей индекса Z-score: индекс массы тела (WAZ), индекс роста (HAZ), индекс массы тела (BAZ).

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

У детей с пограничной формой ВБЭ белково-энергетическая недостаточность (WAZ < -2) отмечалась у 3 (30%) пациентов, низкорослость на фоне хронической белково-энергетической недостаточности (HAZ < -2) у 2 (20%) пациентов.

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

Таблица 4. Распределение антропометрических показателей:

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

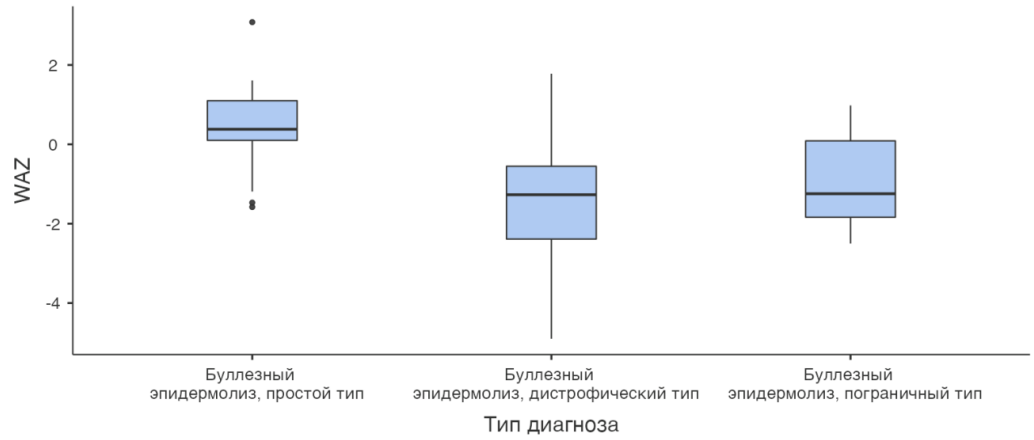


Рисунок 16. Распределение показателя WAZ (показателя веса для возраста) у детей с различными формами ВБЭ

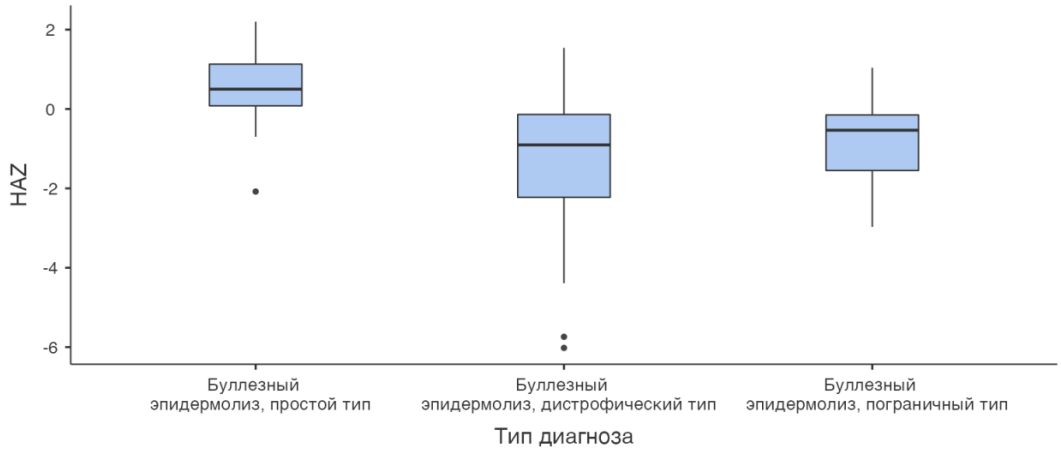


Рисунок 17. Распределение показателя HAZ (показателя роста для возраста) у детей с различными формами ВБЭ

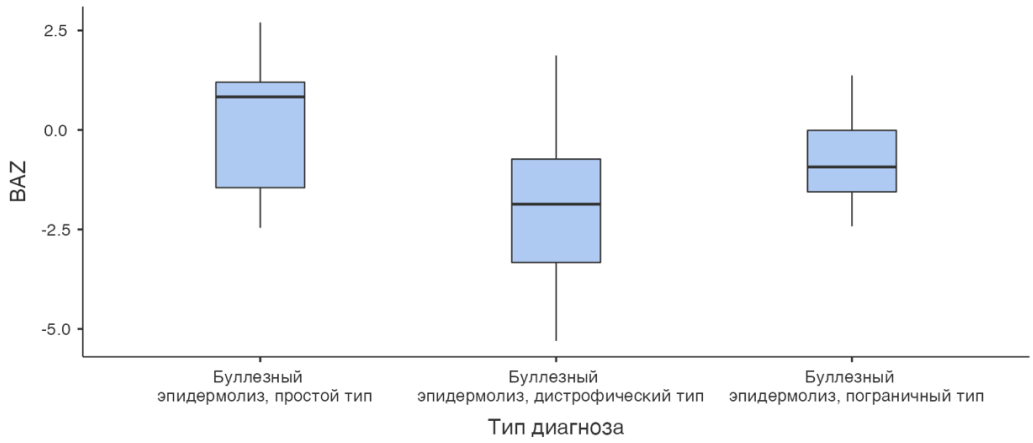


Рисунок 18. Распределение показателя BAZ (индекса массы тела для возраста) у детей с различными формами ВБЭ.

Частота недостаточности питания у детей с дистрофическим буллезным эпидермолизом составила 71%, у детей с простой формой - 36%. Впервые у детей с редкой пограничной формой врожденного буллезного эпидермолиза определена частота недостаточности питания, которая составила 50%. Снижение показателя роста к возрасту (Height-for-Age Z-score, HAZ) у детей с врожденным буллезным эпидермолизом характеризует наиболее тяжелые формы хронической недостаточности питания.

3.6. Минеральная плотность костной ткани у пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом

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

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

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

Группа пациентов с дистрофическим ВБЭ состояла из 58 человек, 33 (56,89%) девочки и 25 (43,1%) мальчиков, средний возраст 11,8 ± 4,39 лет. Данные рентгенографии кистей при оценке костного возраста свидетельствовали об отставании костного возраста от календарного у 39 человек (45,3%). У 40 человек (46,5%) костный возраст соответствовал календарному, у 7 пациентов (8,13%) костный возраст опережал календарный.

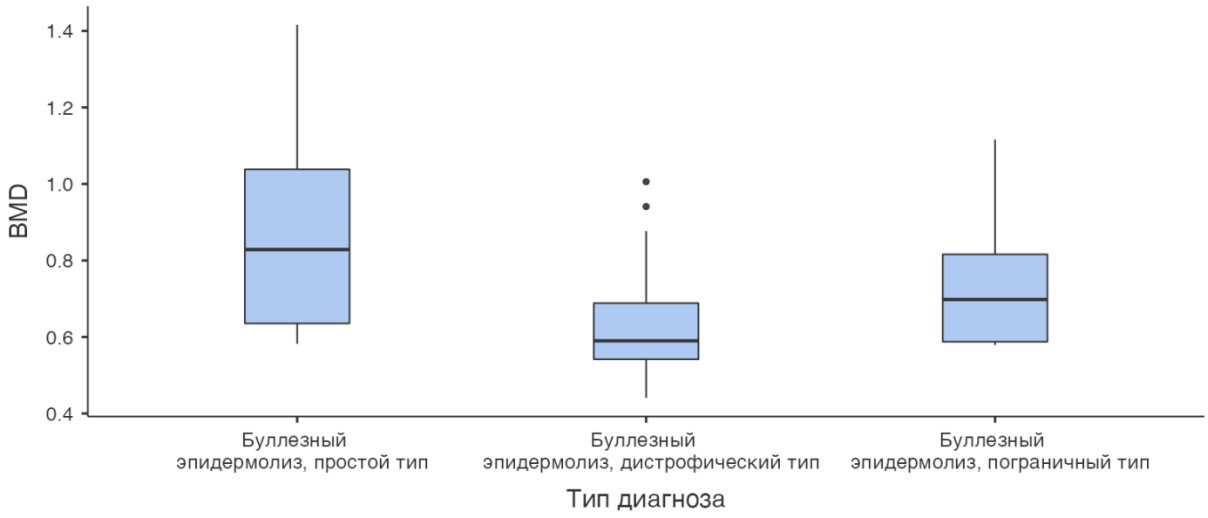


Рисунок 19. Распределение показателей минеральной плотности костной ткани (BMD) у детей с различными формами ВБЭ

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

Белково-энергетическая недостаточность, дефицит витаминов и микроэлементов являются одной из причин костной резорбции при ВБЭ. По результатам проведенной остеоденситометрии снижение МПК наблюдалось у пациентов с пограничным и дистрофическим ВБЭ. Оценка МПК у пациентов с пограничной формой ВБЭ в нашем исследовании проводилась впервые, полученные результаты свидетельствуют о том, что данная категория пациентов находится в группе риска по нарушению минерализации костной

ткани и нуждается в проведении таких профилактических мероприятий, как прием витамина D, оптимизация питания и двигательной активности.

3.7. Результаты молекулярно-генетического исследования

Для верификации диагноза и формы ВБЭ пациентам проводилось молекулярно-генетическое исследование.

Геномная ДНК была выделена из цельной венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Методом секвенирования нового поколения проведен анализ всех кодирующих и прилегающих интронных областей генов *PKP1, DSP, KRT5, KRT14, PLEC, ITGA6, ITGB4, LAMA3, LAMB3, LAMC2, COL17A1, ITGA6, ITGB4* и *COL7A1*, мутации в которых приводят к развитию ВБЭ.

Полученный массив данных обработан с использованием компьютерных программ Alamut Batch и встроенного ПО JS Junior (Roche). В результате анализа все генетические вариации были проаннотированы, а клинически значимые геномные варианты проверены с использованием базы данных по мутациям HGMD Professional. Анализ ранее неописанных мутаций был проведен с помощью компьютерной программы Alamut Visual, позволяющей определять функциональную значимость мутаций. По завершению данного этапа исследования все выявленные нуклеотидные замены были подтверждены с помощью секвенирования по Сэнгеру.

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

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

в 3 генах, отвечающих за аутосомно-доминантный простой ВБЭ: 13 вариантов в KRT5, 10 вариантов в гене KRT14, 2 −в PLEC.

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

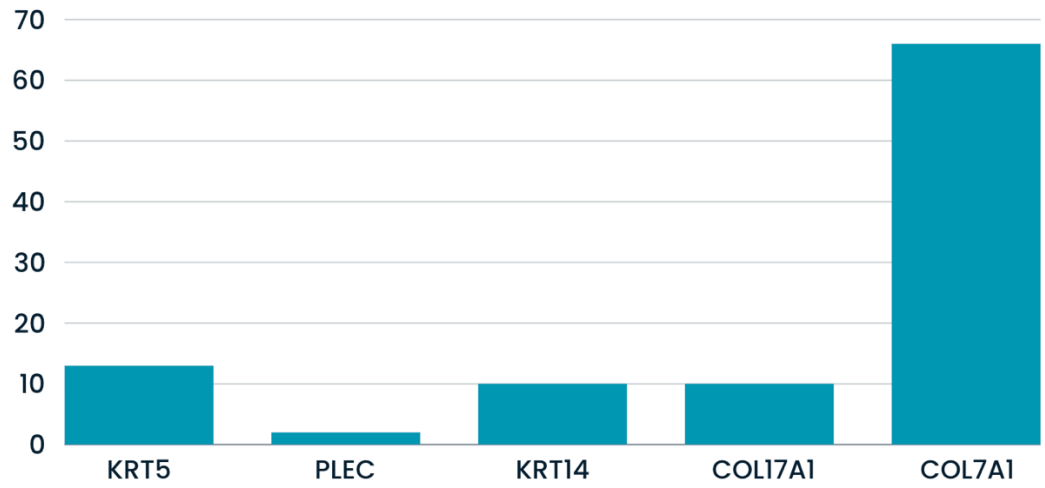


Рисунок 20. Гены с выявленными мутациями у пациентов с ВБЭ.

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА НУТРИТИВНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Материалы данной главы опубликованы в статье Орловой О.С. [42]

4.1. Построение модели прогнозирования

4.1.1. Прогнозирование на основании показателя HAZ (индекса роста для возраста)

Учитывая то, что пациенты с ВБЭ преимущественно страдают от хронической нутритивной недостаточности, целевой переменной для построения прогнозной модели был выбран показатель HAZ (длина тела/рост для возраста). Таким образом, значения данного показателя были разделены на 2 класса: класс 0 – отсутствие белково-энергетической недостаточности (HAZ > 2), класс 1 – наличие белково-энергетической недостаточности (HAZ < -2). Деление целевой переменной на два класса, в условиях ограниченной выборки, представлялся наиболее оптимальным для прогнозирования, по сравнению с делением целевой переменной на 4 класса, в случае с BAZ.

При построении модели прогнозирования наиболее лучшие результаты показала модель RandomForestClassifier.

Обучение модели RandomForestClassifier включало следующие этапы:

1. Выборка данных: разделение исходного набора данных на обучающую и тестовую выборки, что позволяет оценить способность модели к обобщению на новых данных.
2. Подготовка признаков: преобразование категориальных переменных в числовой формат и масштабирование количественных переменных для улучшения производительности модели.
3. Конфигурация модели: инициализация RandomForestClassifier с определенными гиперпараметрами, такими как количество деревьев в ансамбле и максимальная глубина деревьев, что требует дополнительной настройки для оптимизации результатов.
4. Обучение: применение алгоритма к обучающей выборке для построения ансамбля деревьев решений.

5. Перекрестная проверка (cross-validation) методом Leave-One-Out (LOO), в ходе которой из базы данных (n=101) выбиралось одно наблюдение (n=1), которое представляло тестовый набор параметров. Одномоментно оставшиеся наблюдения представляли собой обучающий набор данных (n=100). Процесс повторялся 101 раз, каждый раз с новым наблюдением в виде тестового набора. Этот метод дает дополнительную возможность модели быть обученной и проверенной на всех возможных комбинациях наблюдений в базе данных.

6. Предсказание и оценка: Использование обученной модели для генерации предсказаний на тестовой выборке и последующая оценка точности классификации с помощью метрики accuracy_score. Точность модели (accuracy) оценивалась как доля правильно классифицированных наблюдений от общего числа случаев в тестовом наборе данных. Для расчета точности использовалась функция accuracy_score из библиотеки sklearn.metrics, которая сравнивает предсказанные моделью метки с фактическими метками тестовой выборки [111]. Высокий уровень точности модели указывает на её способность эффективно различать пациентов с разными степенями риска развития недостаточности питания, что подтверждает её потенциал для клинического применения.

Для предсказания наличия или отсутствия нутритивной недостаточности была использована тестовая выборка пациентов (n=14) с наличием проспективных данных, которые включали в себя показатель BEBS, наличие осложнений со стороны органов ЖКТ (микростомия, анкилоглоссия, стеноз пищевода, запоры, трещины прямой кишки) и метаболические показатели (альбумин, кальций, магний, железо, ферритин, с-реактивный белок, витамин B12 и витамин D). В ходе построения прогнозной модели для данной выборки пациентов у 8 пациентов нутритивная недостаточность отсутствовала (50%, класс 0) и у 6 пациентов была диагностирована нутритивная недостаточность (42,8%, класс 1). Данные были представлены в виде значения классов 0 и 1.

Для дополнительной оценки состоятельности модели прогнозирования была использована матрица ошибок тестовой выборки (n=14), которая показывала, как точно модель способна классифицировать случаи нутритивной недостаточности (Рисунок 21).

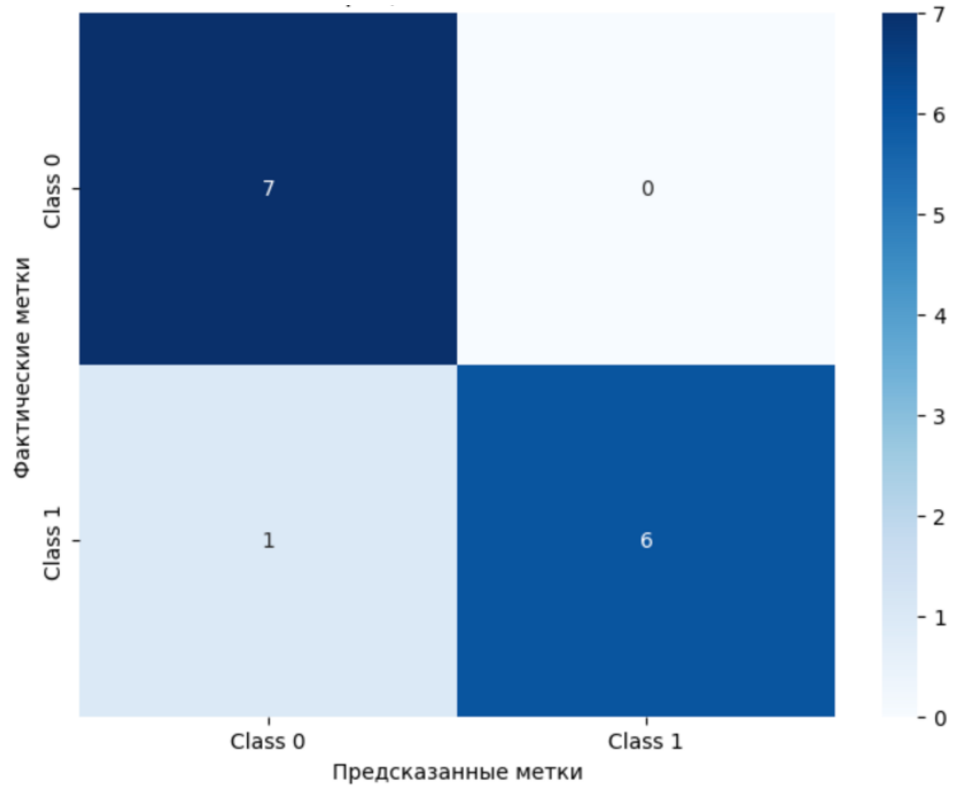


Рисунок 21. Матрица ошибок для показателя HAZ (индекса роста для возраста).

Матрица ошибок визуализирует результаты классификации для двух классов — Класс 0 и Класс 1. Интерпретация матрицы ошибок для показателя HAZ:

- **Истинно отрицательные (True Negatives, TN)**: В левом верхнем квадрате указано количество наблюдений, которые были правильно предсказаны как класс 0 (отсутствие состояния). В нашем исследовании 7 (50%) случаев были корректно классифицированы как пациенты, у которых отсутствует нутритивная недостаточность.
- **Ложно положительные (False Positives, FP)**: В правом верхнем квадрате отображено количество наблюдений, которые были ошибочно предсказаны как класс 1, тогда как на самом деле они принадлежат

классу 0. В нашем исследовании ложно положительные результаты отсутствуют.

- **Ложно отрицательные (False Negatives, FN)**: В левом нижнем квадрате показано количество наблюдений, которые были ошибочно предсказаны как класс 0, в то время как истинный класс — 1. Таким образом, на основании нашей модели 1 случай (7,14%) был неправильно классифицирован как отсутствие недостаточности питания.
- **Истинно положительные (True Positives, TP)**: В правом нижнем квадрате показано количество наблюдений, которые были правильно предсказаны как класс 1 (наличие нутритивной недостаточности). В исследовании 6 случаев (42,8%) были корректно классифицированы как пациенты, имеющие недостаточность питания.

На основе этой матрицы ошибок можно сделать следующие выводы о классификаторе:

- **Чувствительность (Sensitivity) или Полнота (Recall)**: Процент истинно положительных результатов относительно всех положительных случаев.

$$\text{Sensitivity} = \frac{\text{TN}}{TN + FP}$$

В нашем исследовании Sensitivity 0.857 или 85.7%. Полнота (Recall) идентична данному показателю и также равна 85.7%.

- **Специфичность (Specificity)**: Процент истинно отрицательных результатов относительно всех отрицательных случаев.

$$\text{Specificity} = \frac{TN}{TN + FP}$$

В нашем исследовании Specificity 1 или 100%. Это указывает на то, что модель правильно идентифицирует всех пациентов, у которых отсутствует белково-энергетическая недостаточность.

4.1.2. Прогнозирование на основании показателя BAZ (индекса массы тела для возраста)

Показатель BAZ является наиболее важным для определения наличия и/или отсутствия недостаточности питания. В нашем исследовании значения данного показателя были разделены на 3 класса: класс 0 – нормальное состояние питания (BAZ > -1), класс 1 – группа риска по развитию нутритивной недостаточности (BAZ < -1 > -2) и класс 2 – наличие недостаточности питания (BAZ < -2). Деление на 3 класса, при условии ограниченной выборки, представлялось наиболее оптимальным для решения задачи прогнозирования нутритивной недостаточности у пациентов с ВБЭ.

При построении модели прогнозирования наиболее лучшие результаты показала модель GradientBoostingClassifier, которая является ансамблевым методом машинного обучения. Этот метод строит модель путем последовательного добавления деревьев решений, где каждое последующее дерево корректирует ошибки предыдущих деревьев.

Обучение модели включало следующие этапы:

1. Балансировка классов для улучшения производительности модели на несбалансированных данных.
2. Оптимизация гиперпараметров для нахождения наилучших показателей для GradientBoostingClassifier. В процессе оптимизации модель обучалась на разных комбинациях гиперпараметров, и выбиралась та комбинация, которая давала наилучшую точность.
3. Обучение модели: после выбора лучших показателей, модель обучалась на всём наборе обучающих данных.
4. Оценка модели или кросс-валидация для оценки стабильности и производительности модели, после чего модель тестировалась на тестовой выборке (n=31).

Для определения наличия, риска или отсутствия нутритивной недостаточности была использована тестовая выборка пациентов (n=31) с наличием проспективных данных, которые включали в себя показатель BEBS,

наличие осложнений со стороны органов ЖКТ (микростомия, анкилоглоссия, стеноз пищевода, запоры, трещины прямой кишки) и лабораторные показатели (альбумин, кальций, магний, железо, ферритин, с-реактивный белок, витамин B12 и витамин D). В ходе построения прогнозной модели для данной выборки пациентов у 6 пациентов нутритивная недостаточность отсутствовала (19,35%, класс 0), у 10 пациентов был определен риск развития недостаточности питания (32,2%, класс 1) и у 15 пациентов была диагностирована нутритивная недостаточность (48,3%, класс 2). Данные были представлены в виде значения классов 0, 1 и 2.

Для дополнительной оценки состоятельности модели прогнозирования была использована матрица ошибок тестовой выборки (n=31), которая показывала, как точно модель способна классифицировать случаи нутритивной недостаточности (Рисунок 21).

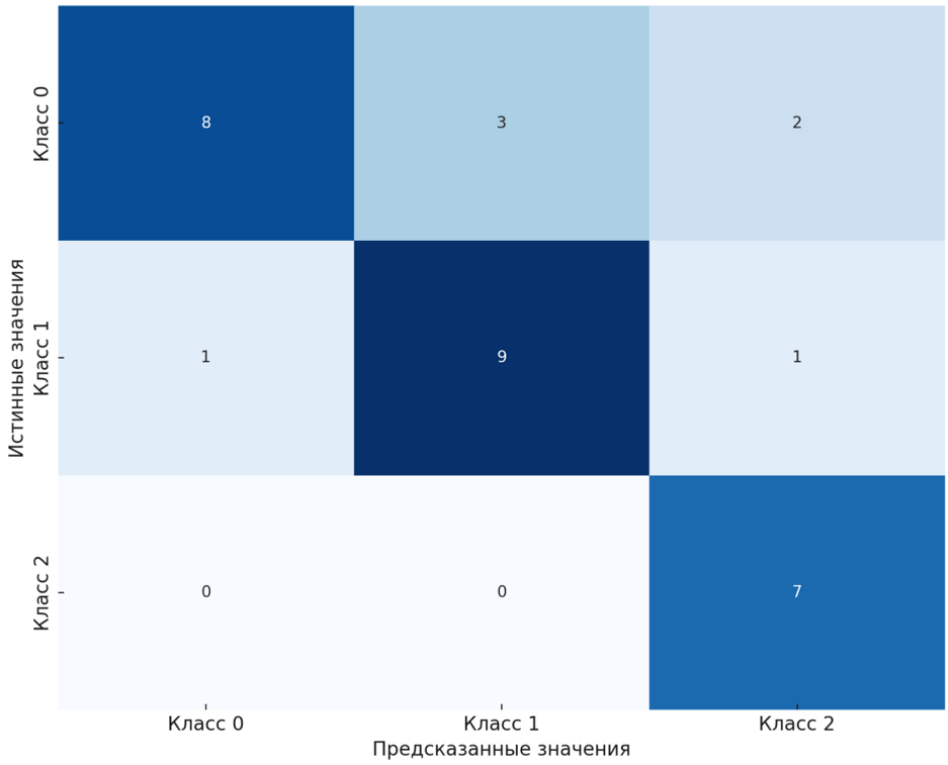


Рисунок 22. Матрица ошибок для показателя BAZ (индекса массы тела для возраста).

Матрица ошибок показывает результаты классификации модели на три категории состояния питания: нормальное (класс 0), риск развития

недостаточности питания (класс 1), и наличие недостаточности питания (класс 2):

Нормальное состояние питания:

- Правильно классифицированных случаев (**Истинно положительные (True Positives, TP)**): В левом верхнем квадрате указано количество наблюдений, которые были правильно предсказаны как класс 0 (отсутствие состояния). В нашем исследовании 8 (25,8%) случаев были корректно классифицированы как пациенты, у которых отсутствует нутритивная недостаточность.

- Ошибочно классифицированных как риск развития недостаточности питания (**Ложно положительные (False Positives, FP)**) — В среднем верхнем квадрате указано количество наблюдений, которые были ошибочно предсказаны как класс 1. В нашем исследовании 3 (9,6%) случаев были ошибочно классифицированы как пациенты, у которых имеется риск развития недостаточности питания.

- Ошибочно классифицированных как наличие недостаточности питания (**Ложно положительные (False Positives, FP)**) — в правом верхнем квадрате указано количество наблюдений, которые были ошибочно предсказаны как класс 2. В исследовании 2 (6,45%) случаев были ошибочно классифицированы как пациенты, у которых имеется нутритивная недостаточность.

Риск развития недостаточности питания:

- Правильно классифицированных случаев (**Истинно положительные (True Positives, TP)** —В среднем квадрате указано количество наблюдений, которые были правильно предсказаны как класс 1 (риск развития нутритивной недостаточности). В данном исследовании это 9 (29,03%) случая.

- Ошибочно классифицированных как нормальное состояние питания (**Ложно отрицательные (False Negatives, FN)**) — В левом среднем квадрате указано количество наблюдений, которые были ошибочно предсказаны как класс 1 (риск развития нутритивной недостаточности). В нашем исследовании это 1 наблюдение (3,22%).

- Ошибочно классифицированных как наличие недостаточности питания (**Ложно положительные (False Positives, FP)**) — В левом среднем квадрате указано количество наблюдений, которые были ошибочно классифицированы как класс 2 (наличие нутритивной недостаточности). В данном исследовании это 1 (3,22%) наблюдения.

Наличие недостаточности питания:

- Правильно классифицированных случаев (**Истинно положительные (True Positives, TP**)— В правом нижнем квадрате указано количество наблюдений, которые были правильно предсказаны как класс 2 (наличие недостаточности питания). В нашем исследовании это 7 (22,5%) случаев.

- Нет ошибочно классифицированных как нормальное состояние питания (**Ложно отрицательные (False Negatives, FN)**).

- Ошибочно классифицированные случаи как риск развития недостаточности питания (**Ложно отрицательные (False Negatives, FN)**) отсутствуют.

На основании матрицы ошибок расчитаны следующие метрики для оценки состоятельности модели:

Точность (Precision) в пределах класса – это доля случаев, действительно принадлежащих данному классу относительно всех случаев, которые модель отнесла к этому классу.

$$Precision = \frac{TP}{TP + FP}$$

Полнота (Recall) - это доля найденных моделью случаев принадлежащих классу относительно всех случаев этого класса в тестовой выборке.

$$Recall = \frac{TP}{TP + FN}$$

F-мера представляет собой гармоничное среднее между точностью и полнотой. Она стремится к нулю, если точность или полнота стремится к нулю.

$$F = 2\frac{Precision\ x\ Recall}{Precision + Recall}$$

Класс 0 (Нормальное состояние питания):

- Точность (Precision): 0,83 означает, что модель предсказывает нормальное состояние питания с точностью 83%.

- Полнота (Recall): в 81,1% модель правильно выявляет уже имеющуюся недостаточность питания

- F-мера: 0,7826 - модель имеет сбалансированное соотношение между точностью и полнотой, что хорошо для задач, где важно учитывать как ложные положительные, так и ложные отрицательные результаты

Класс 1 (Риск недостаточности питания):

- Точность (Precision): 0,20 говорит о том, что только 20% предсказаний модели о риске недостаточности питания являются корректными.

- Полнота (Recall): 0,33 означает, что модель определяет 33% реальных случаев риска недостаточности питания.

- F-мера: 0,25 — низкое значение указывает на то, что модель плохо справляется с определением этого класса.

Класс 2 (Недостаточность питания):

- Точность (Precision): 0,53 означает, что предсказания модели о недостаточности питания верны в 53% случаев.

- Полнота (Recall): 0,80 говорит о том, что модель определяет 80% реальных случаев недостаточности питания, что является хорошим результатом.

- F-мера: 0,64 — самый высокий показатель среди трёх классов, указывающий на более высокое качество модели в определении недостаточности питания.

Исходя из данных метрик, модель особенно хорошо справляется с классификацией случаев недостаточности питания, но менее эффективна в определении нормального состояния питания и риска недостаточности питания.

Таким образом, разработанная на основании проведенного анализа модель машинного обучения для прогнозирования недостаточности питания

позволяет верно определить отсутствие недостаточности питания у пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом в 100% случаев при включении в модель показателя роста к возрасту (класс 0, HAZ > 2) и в 83% случаев при включении а в модель показателя индекс массы тела к возрасту BAZ (класс 0, BAZ > -1).

4.1.3. Анализ важности признаков

Анализ важности признаков в моделях машинного обучения и их корреляционные связи с целевой переменной представляют ключевой интерес для клинических исследований, поскольку позволяют определить наиболее значимые биомаркеры и факторы, влияющие на состояние здоровья пациента.

Среднее уменьшение неопределённости (MDI) и перестановочная важность признаков — это две методологии, реализованные в библиотеке scikit-learn для задач машинного обучения многоуровневого языка программирования Python и предназначенные для количественной оценки влияния различных переменных в аналитических моделях [50,111].

Среднее уменьшение неопределенности (MDI):

В рамках ансамблевых алгоритмов, которые использовались для построения модели прогнозирования, MDI оценивал вклад каждого признака при создании узлов дерева решений. Этот показатель рассчитывался как суммарное уменьшение критерия неопределённости по всем деревьям, в которых использовался данный признак для разделения данных. Следовательно, признаки с высоким значением MDI можно рассматривать как наиболее информативные для модели.

Перестановочная важность признаков:

Этот метод заключается в оценке воздействия признака на производительность модели путём перемешивания значений признака и наблюдения за изменением точности. Суть состоит в изоляции влияния признака путем устранения его исходной связи с целевым исходом и оценки изменений в производительности модели. Признаки, перемешивание которых

приводит к значительному ухудшению точности модели, считаются важными, поскольку это свидетельствует о их роли в предсказательном процессе.

При оценке нутритивной недостаточности у пациентов с ВБЭ, эти методы позволили выявить важные биомаркеры и клинические параметры, которые необходимо отслеживать для ранней диагностики и предотвращения недостаточности питания. Понимание их важности позволяет клиницистам оптимизировать планы лечения, сосредоточив внимание на ключевых факторах, способствующих улучшению состояния пациентов.

Значение важности признака обычно нормализуется так, чтобы сумма значений важности всех признаков равнялась 1. Это дает возможность интерпретировать важность каждого признака в процентах от общей важности всех признаков. На графиках важности признаков числа на оси X обычно представляют эти нормализованные значения важности.

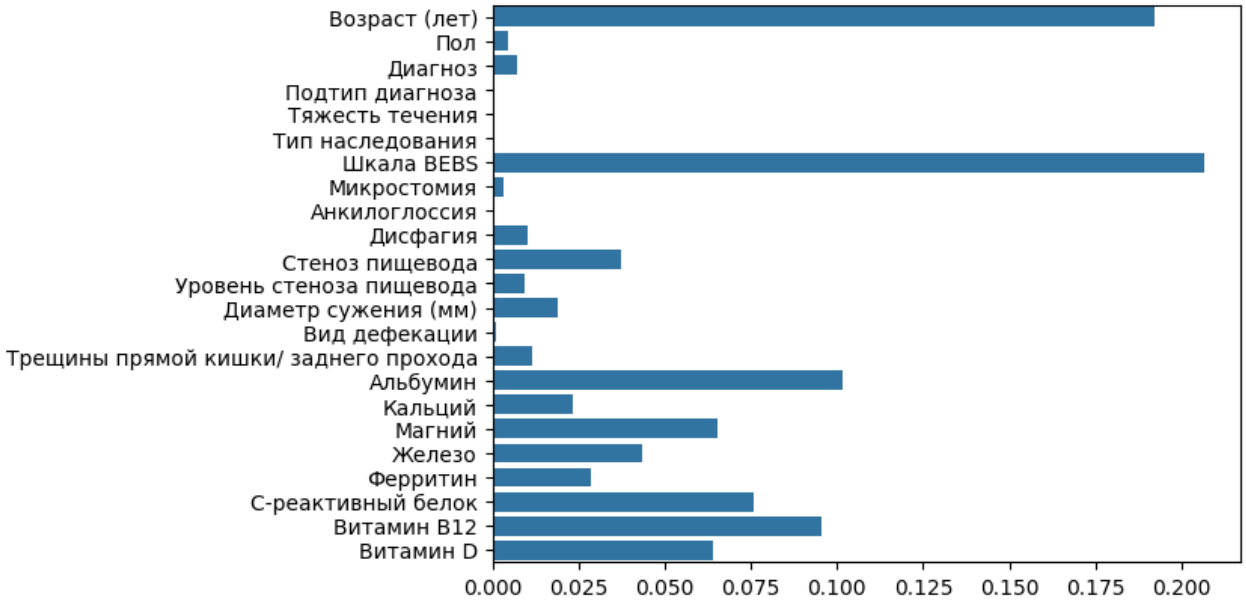


Рисунок 23. Визуализация важности признаков.

В дополнение к методам оценки важности, был использован корреляционный анализ, в частности коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Этот показатель оценивает монотонную связь между рангами двух переменных и является неотъемлемой частью анализа данных, позволяя

определить степень связи между показателями состояния здоровья и различными клиническими и лабораторными параметрами [10,42].

Коэффициент корреляции Спирмена может выявить тесноту монотонной связи между состоянием питания пациентов, выраженным через показатели HAZ и BAZ, и другими клинико-биохимическими показателями. Это особенно важно для идентификации потенциальных биомаркеров, способствующих развитию нутритивной недостаточности.

Матрица корреляции представлена коэффициентом корреляции Спирмена для всех числовых показателей (Рисунок 24). На основании проведенного анализа была выявлена обратная корреляция между показателем HAZ и индексом BEBS, уровнем магния, ферритина и С-реактивного белка. Прямая корреляция наблюдалась между показателем HAZ и уровнем альбумина, железа, показателем минеральной плотности костей и z-score остеоденситометрии. Проведенный анализ подтвердил, что степень нутритивной недостаточности зависит от состояния кожного покрова, чем выше индекс BEBS, тем сильнее выражена недостаточность питания, в связи с этим Бирмингемский индекс тяжести ВБЭ является одним из наиболее важных параметров, которые влияют на чувствительность и специфичность модели прогнозирования.

В процессе сравнительной оценки методов MDI и коэффициента корреляции Спирмена обнаружилось, что MDI предоставляет информацию о важности признака в рамках специфической использованной модели, в то время как корреляция Спирмена дает обобщенное представление о статистических связях в данных без привязки к конкретной модели. Оба метода важны для комплексного анализа, но важность признака по MDI оказалась более предпочтительна для прогнозных моделей, так как непосредственно отражает их влияние на точность классификации [10,24].

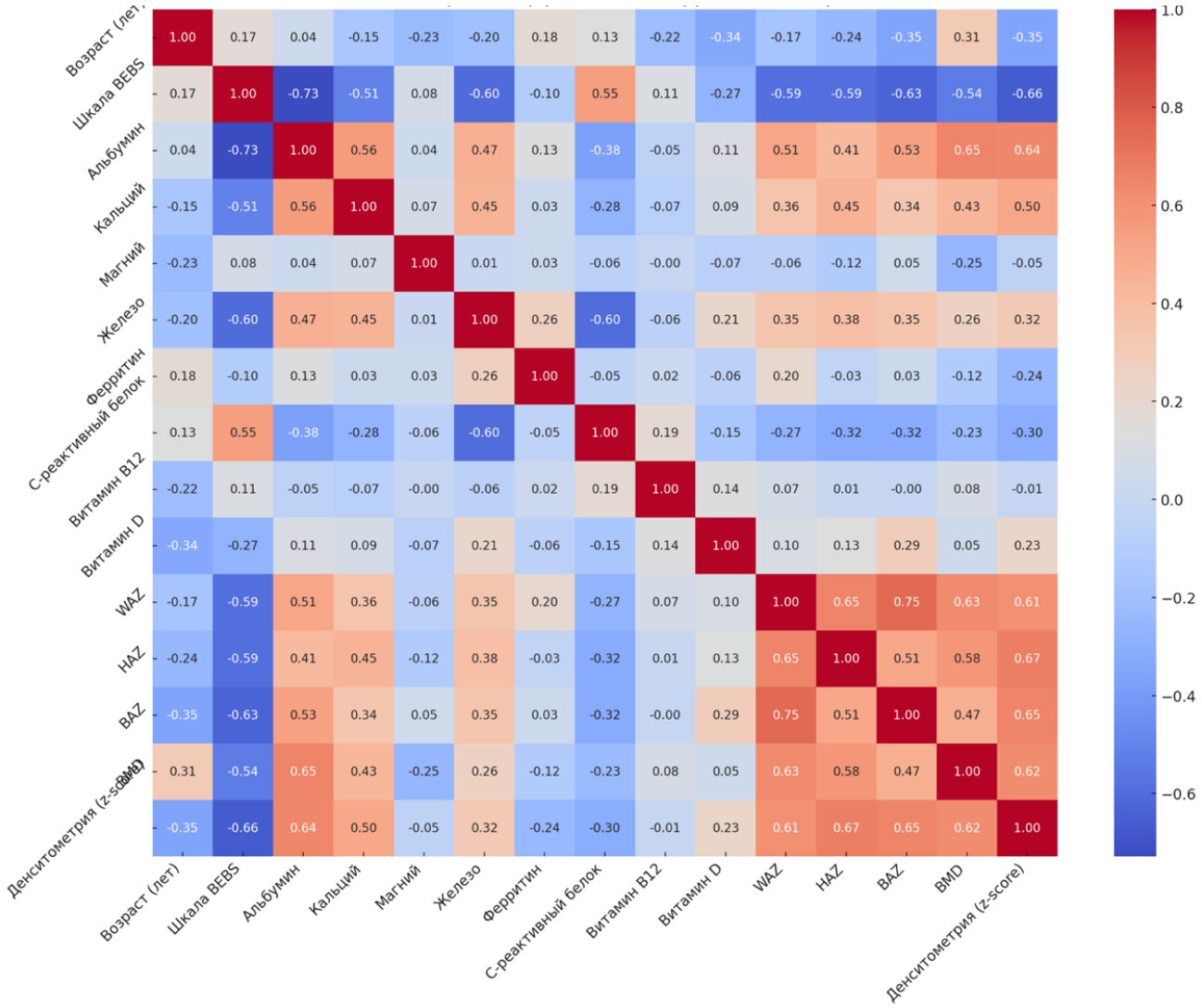


Рисунок 24. Тепловая карта коэффициентов корреляции Спирмена.

Основываясь на данных из корреляционного анализа и расчета важности признаков, были определены ключевые факторы, влияющие на состояние питания пациентов с ВБЭ: возраст пациента, тяжесть течения заболевания (оцененная по шкале BEBS), лабораторные показатели (альбумин, кальций, железо, витамин B12 и витамин D), показатели костного обмена (минеральная плотность костной ткани и Z-критерий остеоденситометрии), что имеет важное клиническое значение для разработки стратегий лечения и питания данной категории пациентов.

4.2. Разработка шкалы по определению риска нутритивной недостаточности

На основании анализа важности признаков, используемых в модели машинного обучения и проведенного корреляционного анализа был разработан инструмент для оценки риска нутритивной недостаточности у пациентов в ВБЭ (Приложение 1). Данная шкала включает в себя 20 параметров, направленных на оценку состояния кожного покрова (площадь поражения кожи, наличие и площадь хронических ран, характер поражения кожи и его локализацию), состояние полости рта (микростомия, анкилоглоссия), состояние органов желудочно-кишечного тракта (стеноз пищевода, трещины прямой кишки), состояние кистей, а также лабораторные и инструментальные показатели (альбумин, кальций, железо, витамин В12 и витамин Д, Z-score остеоденситометрии).

Каждый параметр оценивается в баллах, сумма которых даёт общую оценку состояния пациента:

- Поражения кожи в разных областях тела оцениваются в зависимости от их типа и тяжести.
- Наличие хронических ран, микростомии, анкилоглоссии и стеноза пищевода оцениваются как факторы, увеличивающие риск нарушений состояния питания.
- Оценка состояния кистей, наличия и степени их деформации, что играет большую роль в возможности самостоятельного питания пациента.
- Лабораторные показатели, включая альбумин, кальций, железо, витамин B12 и витамин D являются важными показателями для оценки белково-энергетической недостаточности.
- Z-score остеоденситометрии отражает состояние минеральной плотности костей, что является важным показателем нутритивного статуса.

Стоит отметить, что несмотря на то, что показатель BEBS имеет достаточно большое значение для точности модели прогнозирования и обратную корреляцию с антропометрическими показателями, в данной шкале учитываются только некоторые параметры из данного индекса, а именно состояние кожного покрова, а также наличие и распространенность хронических ран. Для оценки состояния кистей в показателе BEBS используется собственная градация деформаций, в нашей шкале было решено использовать классификацию состояния кистей по Glicenstein [85] (приложение 2):

- Grade 1: отсутствие ногтей, сращение проксимальных фаланг пальцев кистей
- Grade 2: приведение большого пальца, сгибательные контрактуры пальцев кистей (укорочение связок проксимальных и дистальных межфаланговых суставов)
- Grade 3а: сращение ладонной поверхности и пальцев кисти, приведение большого пальца. Захват всё еще возможен.
- Grade 3в: пальцы разделены, но захват невозможен из-за фиброзных сращений на ладонной поверхности.
- Grade 4а: полное сращение, запястье подвижно.
- Grade 4в: полное сращение с контрактурой запястья.

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

Данная шкала интегрирует как объективные показатели, такие как лабораторные анализы, так и клинические особенности заболевания, что является отражением комплексного подхода к оценке состояния нутритивного статуса пациентов с ВБЭ. Подход с использованием балльной системы

позволяет стандартизировать оценку и облегчает сравнение пациентов во времени и между различными клиническими группами.

4.2.1. Оценка состоятельности шкалы нутритивной недостаточности

Для оценки состоятельности и надежности разработанной шкалы оценки нутритивной недостаточности было предпринято исследование, включающее корреляционный анализ между данной шкалой и шкалой нутритивных рисков — THINC (Total Hospital IN-patient Census of nutritional status) и Birmingham EB Severity score (BEBS). Исследование проводилось среди 50 пациентов, что обеспечивало достаточную выборку для статистической значимости результатов.

Анализ показал наличие сильных прямых корреляций между разработанной шкалой оценки нутритивной недостаточности и указанными показателями. Коэффициенты корреляции указывают на то, что с увеличением степени недостаточности по разработанной шкале наблюдается увеличение значений по шкале BEBS, которая оценивает общую тяжесть состояния пациентов с ВБЭ, включая степень поражения кожи, наличие поражений слизистых оболочек и другие системные проявления. Аналогичная связь наблюдается и с показателями шкалы THINC, которая оценивает риски, связанные с нутритивным статусом, и может включать оценку потребления питательных веществ, наличие симптомов недостаточности питания и дефицита микронутриентов (Рисунок 25).

Сильные корреляционные связи свидетельствуют о том, что шкала риска нутритивной недостаточности адекватно отражает нутритивные риски у пациентов с ВБЭ и может быть использована в качестве надежного инструмента для ранней комплексной диагностики и оценки нутритивных рисков, что позволяет своевременно начать диетологическую поддержку и предотвратить возможные осложнения, связанные с недостаточным питанием.

Корреляционная матрица

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

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

Рисунок 25. Показатели корреляции шкалы оценки нутритивной недостаточности с индексом BEBS и THINC.

Таким образом, шкала может быть интегрирована в клиническую практику как инструмент для рутинного мониторинга состояния питания пациентов с ВБЭ. Её использование поможет улучшить междисциплинарное взаимодействие между дерматологами, диетологами, педиатрами и другими специалистами, занимающимися уходом за этой категорией пациентов.

4.3. Сравнительная характеристика удобства использования шкалы оценки нутритивной недостаточности и шкалы THINC

Разработанная в 2010 году шкала THINC не нашла широкого применения в клинической практике. Это связано с трудоемкостью ее заполнения и сложностью расчетов показателей. В рамках исследования было проведено анкетирование 42 врачей-дерматологов для сравнения удобства расчета и заполнения опросника THINC и разработанной шкалы оценки нутритивной недостаточности.

Таблица 5. Результаты анкетирования врачей-дерматологов.

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

Согласно данным анкетирования, только 7% респондентов (3 человека) оценили опросник THINC как очень удобный инструмент, тогда как шкалу оценки нутритивной недостаточности признали удобной для заполнения 40,4% (17 человек) респондентов. При оценке длительности заполнения 50% опрошенных (21 человек) отметили шкалу оценки нутритивной недостаточности как быстрый для заполнения инструмент. 28,5% практикующих врачей-дерматологов (12 человек) оценили формулировку параметров в опроснике THINC как совсем непонятные, тогда как 61,9% (26 человек) отметили параметры шкалы оценки нутритивной недостаточности достаточно понятными. 61,9% опрошенных (26 человек) не готовы рекомендовать использовать опросник THINC в клинической практике, при этом 69% (29 человек) с удовольствием рекомендовали бы использовать шкалу оценки нутритивной недостаточности у пациентов с ВБЭ.

Таблица 6. Оценка ответов респондентов по использованию инструментов для диагностики нутритивной недостаточности у детей с ВБЭ

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

Результаты анкетирования подтверждают имеющиеся трудности с использованием шкалы нутритивных рисков THINC, которые в большей степени связаны с удобством и длительностью заполнения, а также с имеющимися в ней показателями, которые зачастую сложно вычислить или адаптировать под конкретного пациента.

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

4.4. Апробация шкалы оценки недостаточности питания в клинической практике (клинические примеры)

Клинический случай №1:

Пациент В, 9 лет

Вес 30 кг, рост 125 см

Основной диагноз: Врожденный буллезный эпидермолиз, дистрофическая форма, генерализованный подтип, аутосомно-рецессивного типа наследования, тяжелого течения

Сопутствующий: Стеноз пищевода на уровне средней трети.



Рисунок 26. Пациент В. Рубцовая атрофия кожи, корки, мелкие эрозии в области нижних конечностей



Рисунок 27. Пациент В. Крупный пузырь с серозным экссудатом в подмышечной ямке



Рисунок 28. Пациент В. Рубцовая атрофия кожи, невус в области передней брюшной стенки

У пациента с дистрофической формой ВБЭ проводилась оценка состояния питания посредством модели машинного обучения с использованием показателя роста к возрасту HAZ, в рамках которой было выявлено наличие недостаточности питания (класс 1, HAZ < -2).

При оценке состояния питания с использованием показателя индекса массы тела к возрасту BAZ у пациента также было выявлено наличие недостаточности питания (класс 2, BAZ < -2).

При расчете показателя шкалы нутритивных рисков THINC состояние пациента было оценено на 50 баллов, что определяется как умеренная степень недостаточности питания.

Суммарное количество баллов при расчете разработанной шкалы оценки нутритивной недостаточности составило 33 балла, что соответствует риску развития недостаточности питания.

Клинический случай №2:

Пациентка Д, 3 года

Вес 14 кг, рост 85 см

Основной диагноз: Врожденный буллезный эпидермолиз, простая форма, генерализованный подтип, аутосомно-доминантного типа наследования, тяжелого течения



Рисунок 29. Пациентка Д. Сгруппированные пузыри с геморрагическим содержимым в области верхней конечности



Рисунок 30. Пациентка Д. Мелкие пузыри, корочки на задней поверхности шеи



Рисунок 31. Пациентка Д. Сгруппированные пузыри с серозным и геморрагическим содержимым на коже нижних конечностей

Оценка состояния питания посредством модели машинного обучения с использованием показателя роста к возрасту HAZ показала наличие недостаточности питания (класс 1, HAZ < -2).

При оценке недостаточности питания с использованием показателя индекса массы тела к возрасту BAZ у данной пациентки было выявлено наличие недостаточности питания (класс 2, BAZ < -2).

При расчете показателя шкалы нутритивных рисков THINC состояние пациента было оценено на 10 баллов, что определяется как легкая степень недостаточности питания.

При расчете шкалы оценки нутритивной недостаточности суммарное количество баллов составило 36, что определяется как наличие недостаточности питания.

Клинический случай №3:

Пациентка У, 8 лет

Вес 31 кг, рост 128 см

Основной диагноз: Врожденный буллезный эпидермолиз, пограничная форма, генерализованный подтип, аутосомно-рецессивного типа наследования, тяжелого течения



Рисунок 32. Пациентка У. Поверхностные эрозии с обрывками эпидермиса, корочки в области нижних конечностей



Рисунок 33. Пациентка У. Эритематозные пятна, поверхностные эрозии, рубцы в подвздошной области



Рисунок 34. Пациентка У. Эрозии, рубцовая атрофия кожи в области спины

У пациентки с пограничной формой ВБЭ проводилась оценка состояния питания посредством модели машинного обучения с использованием показателя роста к возрасту HAZ, в рамках которой было выявлено наличие недостаточности питания (класс 1, HAZ < -2).

При оценке состояния питания с использованием показателя индекса массы тела к возрасту BAZ у пациентки также было выявлено наличие недостаточности питания (класс 2, BAZ < -2).

Оценка состояния питания с использованием шкалы оценки нутритивных рисков THINC составила 20 баллов, что соответствует легкой степени недостаточности питания.

При оценке состояния питания посредством шкалы оценки нутритивной недостаточности суммарное количество баллов составило 41, что определяется как наличие недостаточности питания.

Таким образом, оценка разработанной шкалы в реальной клинической практике показала, что данный инструмент адекватно отражает нутритивные риски у пациентов с различными формами врожденного буллезного эпидермолиза. Изучение удобства применения шкалы на целевой группе врачей-дерматологов подтвердило возможность ее использования в качестве надежного и простого инструмента для ранней диагностики нутритивных рисков, что позволяет своевременно начать коррекцию питания и предотвратить возможные осложнения, связанные с недостаточностью питания.

При суммарной оценке показателей шкалы нутритивной недостаточности более 36 баллов необходимо рассмотрение возможности наложения гастростомы в целях осуществления нутритивной поддержки с использованием питательных смесей для энтерального питания и ретроградной баллонной дилатации пищевода. Дилатация пищевода не может гарантировать достаточное увеличение перорального приема пищи для компенсации дефицита макро- и микронутриентов и, совместно с гастростомией, расцениваются как дополняющие друг друга манипуляции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) – группа заболеваний, характеризующаяся повышенной хрупкостью кожи, общей чертой которых является образование пузырей в результате минимальной механической травмы с нарушением целостности дермо-эпидермального соединения [64,89]. ВБЭ возникает в результате мутаций в генах, кодирующих несколько различных белков, каждый из которых непосредственно участвует в поддержании структурной стабильности кератиноцитов или адгезии кератиноцитов к подлежащей дерме [5]. Выделяют четыре основных типа ВБЭ: простой, пограничный, дистрофический и синдромом Киндлер [89].

В исследование включен 101 пациент с различными формами ВБЭ: 25 пациентов с простой формой ВБЭ, 10 с пограничной формой и 66 детей с дистрофической формой ВБЭ в возрасте от 3 лет до 17 лет 10 месяцев.

В соответствии с дизайном исследования были поэтапно определены и оценены все показатели (клинический и биохимический анализ крови, THINC, BEBS и др.). По дизайну исследования, дети с простым буллезным эпидермолизом (n=25) должны были представлять группу сравнения, однако, так как у этих больных были отмечены статистически значимые отклонения в указанных показателях, это не представилось возможным. С учетом поставленных задач была проведена диагностика и оценка нутритивной недостаточности у детей с ВБЭ, включая оценку нутритивных рисков с использованием шкалы оценки нутритивных рисков (THINC) в контрольной группе пациентов, специально предназначенного для этих больных; оценка степени тяжести состояния пациентов с ВБЭ с использованием Бирмингемского индекса тяжести ВБЭ (BEBS).

Фенотипическую картину и тяжесть течения буллезного эпидермолиза определяют виды мутаций, их возможная комбинация и уровень экспрессии белка-мишени. В настоящее время описано более 20 генов, которые могут наследоваться как аутосомно-доминантно, так и аутосомно-рецессивно, мутации в которых могут стать причиной того или иного типа ВБЭ.

Разнообразие фенотипов при ВБЭ сильно варьирует не только между различными подтипами, но и внутри каждого из них, начиная от пациентов с легкими клиническими проявлениями, часто почти незаметными, до пациентов с тяжелыми кожными и внекожными поражениями, вызванными серьезным поражением базальной мембраны, прилежащих к ней базальных кератиноцитов с одной стороны и производными соединительной ткани с другой стороны [32,78,115].

По результатам молекулярно-генетического исследования дистрофическая форма врожденного буллезного эпидермолиза, обусловленная патогенными вариантами в гене COL7A1 верифицирована у 65,34% пациентов (из них 89,39% - с аутосомно-рецессивным, 10,6% - с аутосомно-доминантным типом наследования). Простая форма заболевания диагностирована у 24,75% пациентов (выявлено 3 генетических варианта в генах KRT5 (52%), KRT14 (40%) и PLEC (8%), отвечающих за аутосомно-доминантный тип наследования, в гетерозиготном состоянии). Пограничная форма врожденного буллезного эпидермолиза подтверждена у 9,9% пациентов с патогенными вариантами в гене COL17A1, ответственном за развитие пограничной (нелетальной) формы аутосомно-рецессивного типа наследования.

Лечение ВБЭ симптоматическое, включающее уход за кожей и раневыми поверхностями, адекватное обезболивание, нутритивную поддержку, а также профилактику и лечение осложнений [6,78,131]. При дистрофическом ВБЭ часто отмечается поражение слизистых оболочек полости рта, что приводит к микростомии и анкилоглоссии, поражение слизистых оболочек пищевода с развитием стриктур [64,78,123]. Вследствие поражения слизистой оболочки глаза развиваются эрозии роговицы, что может приводить к необратимой потере зрения [123]. При пограничном и дистрофическом типах ВБЭ, а также при синдроме Киндлер высок риск поражения органов мочеполовой системы с развитием стриктур уретры [71,140,143]. Частым осложнением тяжелых форм ВБЭ является деформация

конечностей с развитием контрактур крупных суставов и сращением пальцев стоп и кистей [85,105,123].

Для оценки тяжести течения ВБЭ используется Бирмингемский индекс тяжести буллезного эпидермолиза (Birmingham EB Severity score, BEBS), которая включает в себя оценку состояния ногтевых пластин, распространенность кожного патологического процесса, наличие и степень поражения слизистых оболочек, деформации конечностей, риск плоскоклеточной карциномы кожи, наличие и распространенность рубцовой алопеции, а также состояние питания пациента. Данная шкала дает соответствующие оценки по формам ВБЭ, отражает изменения тяжести течения заболевания с течением времени и является легко воспроизводимой [121].

Течение простого ВБЭ редко характеризуется наличием осложнений со стороны внутренних органов и систем организма. Медиана BEBS у детей с простой формой составила 7,01 баллов [2,5; 8,75], что соответствует легкой степени тяжести ВБЭ. У детей с пограничной формой ВБЭ медиана индекса BEBS соответствовала 12,02 [10,38; 13,5], что больше, чем при простом ВБЭ, однако также соответствует легкому течению. Увеличение медианы индекса BEBS связано с поражением слизистых оболочек и наличием недостаточности питания.

При обследовании пациентов с дистрофической формой ВБЭ медиана индекса BEBS составила 32,41 балла [25,5; 38,88], что соответствует среднетяжелому течению ВБЭ. При этом суммарные баллы BEBS 0-20 наблюдались у 9 пациентов (8,9%), 21-45 баллов у 49 пациентов (48,5%) и более 46 баллов у 8 пациентов (7,9%). Легкая степень тяжести у 9 пациентов, вероятно, обусловлена отсутствием поражения слизистых оболочек и наличием ограниченного кожного патологического процесса на момент осмотра. Показатель BEBS имеет достоверные различия в трех исследовательских группах ($p=0,001$).

Множественные осложнения ВБЭ в совокупности с тяжестью кожного процесса приводят к развитию нутритивной недостаточности и, как следствие, к развитию анемии [93,131,152], вторичного остеопороза [41,44,123], задержке роста и полового созревания [34,46].

Наличие или отсутствие осложнений со стороны органов желудочно-кишечного тракта оценивалось с помощью сбора анамнеза, физикального обследования и проведения инструментальных исследований.

Проводилось обследование на предмет наличия микростомии, анкилоглоссии, стеноза пищевода, запоров, а также трещин прямой кишки и заднего прохода. В группе пациентов с дистрофическим ВБЭ микростомия наблюдалась у 48 пациентов (72%), анкилоглоссия у 55 пациентов (83,3%), стеноз пищевода у 39 пациентов (59%), трещины прямой кишки и запоры у 16 (24,2%) и 44 (66,6%) пациентов соответственно. В группе с пограничным ВБЭ наличие трещин прямой кишки вследствие запоров отмечалось у 2 пациентов (20%), при этом осложнений в виде микростомии, анкилоглоссии и стенозов пищевода не было отмечено. В группе пациентов с простой формой ВБЭ только в 1 пациент (4%) предъявлял жалобы на наличие запоров, остальные пациенты не отмечали поражения слизистых оболочек или наличие патологии со стороны желудочно-кишечного тракта.

Недостаточность питания является многофакторной проблемой при ВБЭ и возникает из-за дисбаланса между потребностями в питательных веществах и их поступлением в организм. Выраженность нарушений питания и недостатка в макро-, микронутриентах и энергии прямо пропорциональны степени тяжести заболевания, что типично для дистрофического и пограничного ВБЭ из-за потери белка, электролитов и других компонентов крови вследствие наличия обширных эрозивных поверхностей. При простом ВБЭ и синдроме Киндлер белково-энергетическая недостаточность менее выражена [38,40,131,152].

В данной работе представлены результаты исследования по оценке нутритивного статуса пациентов с простым, пограничным и дистрофическим

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

У детей с пограничной формой ВБЭ белково-энергетическая недостаточность WAZ < -2 отмечалась у 3 (30%) пациентов, низкорослость на фоне хронической белково-энергетической недостаточности HAZ < -2 у 2 (20%) пациентов.

При оценке антропометрических показателей у пациентов с дистрофическим ВБЭ тяжелая степень недостаточности питания BAZ <-3 выявлена у 20 (30,3%) человек, средняя степень BAZ > -3 < -2 у 12 (18,18%) человек и недостаточность питания легкой степени > -2 <-1 отмечалась у 15 (22,7 %) человек. Стоит отметить, что низкорослость на фоне хронической белково-энергетической недостаточности (HAZ < -2) была диагностирована 21 (31,8%) пациенту. При сравнении антропометрических показателей у детей с простым, пограничным и дистрофическим ВБЭ выявлены достоверные различия в индексах WAZ (p=0,001), HAZ (p=0,001) и BAZ (p=0,001). Частота недостаточности питания у детей с дистрофическим буллезным эпидермолизом составила 71%, у детей с простой формой - 36%.

Впервые у детей с редкой пограничной формой ВБЭ определена частота недостаточности питания, которая составила 50%. Снижение показателя роста к возрасту (Height-for-Age Z-score, HAZ) у детей с ВБЭ характеризует наиболее тяжелые формы хронической недостаточности питания.

Для дополнительной оценки нутритивной недостаточности были проанализированы следующие лабораторные показатели: альбумин, кальций, магний, железо, ферритин, витамин B12 и витамин D. Исследуемые метаболические показатели в группе пациентов с простой формой ВБЭ находились в нормальных пределах, за исключением уровня железа, уровень которого был снижен у 6 (24%) пациентов (14,26 [10,5; 22,68]).

При оценке лабораторных маркеров у пациентов с пограничной формой ВБЭ выявлено снижение уровня витамина D (24,9 [17,4; 35,8]), недостаточность и дефицит витамина D выявлен у 3 (30%) и 2 (20%) пациентов соответственно. Медиана уровня витамина B12 составила 521,4 [492,25; 607,5], недостаточность выявлена у 1 (1%) пациента, дефицит цианкоболамина выявлен у 2 (2%) пациентов.

При диагностике уровня исследуемых метаболических показателей в группе пациентов с дистрофической формой ВБЭ отмечались явные отклонения от нормы следующий маркеров: альбумина (Me 37,6 [32,36; 40,48]), железа (Me 6,27 [3,31; 13,11]), С-реактивного белка (Me 9,09 [1,85; 33,55]), витамина B12 (Me 519,8 [388,57; 638,8]]) и витамина D (Me 32,07 [20,05; 38,12]). Гипоальбуминемия встречалась у 22 (33,3%) пациентов с дистрофическим ВБЭ, дефицит железа у 38 (57,5%) пациентов, повышение С-реактивного белка у 39 (59,09%) пациентов, недостаточность витамина B12 выявлена у 11 (16,6%) пациентов, дефицит витамина B12 у 4 (6,06%) пациентов, у 9 (13,6%) человек отмечалась недостаточность витамина D, дефицит у 22 (33,3%) человек, глубокий дефицит витамина D отмечен у 6 (9,09%) пациентов. При исследовании уровня кальция в сыворотке крови медиана составила 2,38 [2,29; 2,44], гипокальцемия отмечена у 15 (22,7%) пациентов. Медиана уровня магния составила 0,85 [0,81; 0,91], унижение уровня магния выявлено у 4 (6,06%) пациентов с дистрофической формой ВБЭ. Достоверные различия в трех исследовательских группах продемонстрировали показатели альбумина ($p=0,001$), кальция ($p=0,001$), магния ($p=0,016$), железа ($p=0,001$), витамина D ($p=0,001$).

На основе корреляционного анализа выявлен комплекс наиболее значимых показателей для прогнозирования и идентификация степени нутритивной недостаточности у пациентов с различными формами врожденного буллезного эпидермолиза. В качестве ключевых биохимических маркеров должны использоваться уровни альбумина, железа, кальция и

витамина D в крови, которые отражают не только нутритивный статус, но и общее состояние метаболического гомеостаза пациента.

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

По данным рентгенографии кистей для оценки костного возраста в группе детей с простым ВБЭ (n=20) у 13 (65%) человек костный возраст соответствует календарному, у 7 (35%) человек костный возраст опережает календарный. По результатам оценки МПК посредством остеоденситометрии у всех пациентов с простым ВБЭ Z-критерий находился в диапазоне от 0 до +2,5, а средний показатель МПК (BMD, г/см^2) составил 0,882 ± 0,292, что соответствует нормальным показателям МПК.

В группе пациентов с пограничным ВБЭ (n=8) у 3 (37,5%) человек костный возраст соответствует календарному, у 5 человек (62,5%) костный возраст отстает от календарного. При исследовании МПК Z-критерий остеоденситометрии у 4 пациентов (50%) находился в диапазоне от -2,3 до 0,1, при этом средний показатель МПК (BMD, г/см^2) соответствовал 0,750 ± 0,211, что свидетельствует о снижении МПК и требует профилактических мероприятий.

Данные рентгенографии кистей при оценке костного возраста детей с дистрофическим ВБЭ (n=58) свидетельствовали о том, что у 39 человек (45,3%) костный возраст отстает от календарного, у 40 человек (46,5%) костный возраст соответствует календарному, у 7 человек (8,13%) костный возраст опережает календарный.

По данным остеоденситометрии у 12 пациентов (20,6%) с дистрофическим ВБЭ Z-критерий находился в диапазоне от -4,9 до -2,5, у остальных 46 человек (79,3%) от -2,5 до 0, средний показатель МПК (BMD, г/см^2) составил 0,621 ± 0,132, что соответствует низкому содержанию минерала в кости.

В ходе исследования было подтверждено, что белково-энергетическая недостаточность, дефицит витаминов и микроэлементов являются одной из причин костной резорбции при ВБЭ. По результатам проведенной остеоденситометрии снижение МПК наблюдалось у пациентов с пограничным и дистрофическим ВБЭ (p = 0,001). Оценка МПК у пациентов с пограничной формой ВБЭ в нашем исследовании проводилась впервые, полученные результаты свидетельствуют о том, что данная категория пациентов находится в группе риска по нарушению минерализации костной ткани и нуждается в проведении таких профилактических мероприятий как прием витамина D, оптимизации питания и двигательной активности.

На основании всех вышеперечисленных показателей была построена модель прогнозирования нутритивной недостаточности. Для построения данной модели использовался многоуровневый язык программирования Python и его библиотека Scikit-learn. Были выбраны такие модели машинного обучения, как GradientBoostingClassifier, LogisticRegression и RandomForestClassifier [50,69,88,112,128].

На основании исследуемых параметров были разработаны модели прогнозирования риска нутритивной недостаточности с использованием таких антропометрических показателей как индекс роста для возраста (HAZ) [42] и индекса массы тела для возраста (BAZ). Модель прошла проверку состоятельности на ретроспективных данных. Проведен анализ важности признаков, влияющих на чувствительность модели прогнозирования, а также корреляционный анализ антропометрических, клинических и лабораторных показателей.

При разработке и тестировании модели были сделаны выводы о том, что при наличии таких данных пациента, как форма ВБЭ, наличие или отсутствие осложнений со стороны органов ЖКТ и показателей лабораторных исследований модель машинного обучения может правильно определить имеется ли у пациента хроническая белково-энергетическая недостаточность (класс 1, HAZ < -2) или она отсутствует (класс 0, HAZ > 2).

Дополнительно была построена модель машинного обучения по предсказанию показателя BAZ, которая, при наличии анамнестических данных, верно определяет отсутствие недостаточности питания (класс 2, BAZ > -1). Для моделей были рассчитаны метрики качества: точность, полнота и F1-мера. Точность составила 100% для прогнозной модели с использованием показателя HAZ и 75% для модели с использованием показателя BAZ в отсутствия нутритивной недостаточности. Полнота составила 85,7% для прогнозной модели с использованием показателя HAZ и 81,1% для модели с использованием показателя BAZ в случае наличия нутритивной недостаточности. F1-мера для модели МО с использованием показателя HAZ составила 93%, для модели с использованием показателя BAZ 78%, что является хорошим показателем для задач, где важно учитывать как ложно-положительные, так и ложно-отрицательные результаты.

После построения модели был проведен комплексный анализ важности признаков, которые влияют на чувствительность модели прогнозирования, а также корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции Спирмена. На основании проведенных исследований была выявлена обратная корреляция между показателем HAZ и индексом BEBS (r=-0,59, p=0,000), уровнем витамина B12 (r=-0,32, p=0,000), между показателем BAZ и индексом BEBS (r=-0,63, p=0,000), между индексом BEBS, альбумином (r=-0,73, p=0,001) и кальцием (r=-0,51, p=0,000) и железом (r=-0,6, p=0,000). Антропометрический индекс WAZ имел обратную корреляцию с показателем BEBS (r=-0,59, p=0,000). Прямая корреляция наблюдалась между показателем HAZ и уровнем альбумина (r=0,41, p=0,001), кальция (r=0,45, p=0,003), показателем МПК (r=0,58, p=0,000) и z-score остеоденситометрии (r=-0,67, p=0,001) Показатель HAZ прямо коррелировал с показателем минеральной плотности костной ткани (r=0,58, p=0,000), z-score остеоденситометрии (r=0,67, p=0,000), кальцием и альбумином (r=0,45, p=0,003 и r=0,41, p=0,001, соответственно). Индекс массы тела для возраста имел прямую корреляцию с

альбумином (r=0,53, p=0,000), показателем МПК и z-score остеоденситометрии (r=0,47, p=0,002 и r=0,65, p=0,000, соответственно).

Наше исследование подтверждает, что степень нутритивной недостаточности зависит от состояния кожного покрова, чем выше индекс BEBS, тем сильнее выражена недостаточность питания, в связи с этим Бирмингемский индекс тяжести ВБЭ является одним из наиболее важных параметров, которые влияют на чувствительность и специфичность модели прогнозирования.

На основании анализа важности признаков, используемых в модели машинного обучения и проведенного корреляционного анализа был разработан инструмент для оценки нутритивной недостаточности у пациентов в ВБЭ (Приложение 1). Данная шкала включает в себя 20 параметров, направленных на оценку состояния кожного покрова (площадь поражения кожи, наличие и площадь хронических ран, характер поражения кожи и его локализацию), состояние полости рта (микростомия, анкилоглоссия), состояние органов желудочно-кишечного тракта (стеноз пищевода, трещины прямой кишки), состояние кистей, а также лабораторные и инструментальные показатели (альбумин, кальций, железо, витамин B12 и витамин Д, Z-score остеоденситометрии).

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

Для оценки состоятельности и надежности разработанной шкалы риска нутритивной недостаточности было предпринято исследование, включающее корреляционный анализ между данной шкалой и установленными показателями нутритивных рисков — THINC (Tool to Help Identify Nutritional Compromise) и Birmingham EB Severity score (BEBS). Сильные прямые корреляционные связи выявлены между шкалой оценки нутритивной

недостаточности и показателем BEBS (r=0,925, p<0,000), а также шкалой THINC (r=0,911, p<0,000). Исследование проводилось среди 50 пациентов, что обеспечивало достаточную выборку для статистической значимости результатов.

При проведении сравнительной характеристики шкалы оценки нутритивной недостаточности и шкалы THINC, а также изучения вопроса об удобстве использования этих двух инструментов, посредством анкетирования 42 врачей-дерматологов были подтверждены имеющиеся трудности с использованием шкалы нутритивных рисков THINC. Практикующие специалисты отметили длительностью заполнения опросника THINC и имеющиеся в нем показатели, которые зачастую сложно вычислить или адаптировать под конкретного пациента, тогда как шкала оценки нутритивной недостаточности проста к пониманию и не требует длительного времени на ее заполнение. Также, результаты опроса по определению нутритивного статуса при ВБЭ показывают, что большинство специалистов не оценивают состояние питания у данной категории пациентов, что подчеркивает проблематику оценки и своевременной диагностики недостаточности питания у пациентов с ВБЭ.

Оценка и апробация разработанной шкалы в реальной клинической практике показала, что данный инструмент адекватно отражает нутритивные риски у пациентов с различными формами ВБЭ.

ВЫВОДЫ:

1. По результатам молекулярно-генетического исследования дистрофическая форма врожденного буллезного эпидермолиза, обусловленная патогенными вариантами в гене COL7A1 верифицирована у 65,34% пациентов (из них 89,39% - с аутосомно-рецессивным, 10,6% - с аутосомно-доминантным типом наследования). Простая форма заболевания диагностирована у 24,75% пациентов (выявлено 3 генетических варианта в генах KRT5 (52%), KRT14 (40%) и PLEC (8%), отвечающих за аутосомно-доминантный тип наследования, в гетерозиготном состоянии). Пограничная форма врожденного буллезного эпидермолиза подтверждена у 9,9% пациентов с патогенными вариантами в гене COL17A1, ответственном за развитие пограничной (нелетальной) формы аутосомно-рецессивного типа наследования.
2. Частота недостаточности питания у детей с дистрофическим буллезным эпидермолизом составила 71%, с простой формой - 36%. Снижение показателя роста к возрасту (Height-for-Age Z-score, HAZ) у детей с врожденным буллезным эпидермолизом выявлено в 23,7% случаев и характеризует наиболее тяжелые формы хронической недостаточности питания. Впервые у детей с редкой пограничной формой заболевания определена частота недостаточности питания, которая составила 50%, и проведено исследование минеральной плотности костной ткани, на основании чего доказано, что данная категория пациентов, также как и дети с дистрофической формой заболевания, находится в группе риска по нарушению минерализации костной ткани.
3. Выявлен комплекс наиболее значимых показателей для прогнозирования и идентификации степени недостаточности питания у пациентов с различными формами врожденного буллезного эпидермолиза, включая ключевые лабораторные маркеры: уровни альбумина, железа, кальция и витамина D в крови, которые отражают не

только нутритивный статус, но и общее состояние метаболического гомеостаза пациента. Разработанная на основании проведенного анализа модель машинного обучения для оценки и прогнозирования недостаточности питания позволяет верно определить ее отсутствие у пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом в 100% случаев при включении в модель показателя роста к возрасту (класс 0, Z-score HAZ > 2) и в 83% случаев при включении а в модель показателя индекс массы тела к возрасту BAZ (класс 0, Z-score BAZ > -1).

4. В процессе обучения модели посредством расчета важности признаков, определены ключевые факторы, влияющие на оценку состояния питания детей с врожденным буллезным эпидермолизом: возраст, тяжесть течения заболевания (оцененная по шкале BEBS), лабораторные показатели (альбумин, кальций, железо, витамин B12 и витамин D), показатели костного обмена (минеральная плотность костной ткани и Z-критерий остеоденситометрии).
5. В процессе тестирования разработанной модели машинного обучения выявлены основные параметры, определяющие риск недостаточности питания у детей с врожденным буллезным эпидермолизом и создана шкала количественной оценки нутритивной недостаточности, включающая 20 параметров: оценку состояния кожного покрова (площадь поражения кожи, наличие и площадь хронических ран, характер поражения кожи и его локализацию), полости рта (микростомия, анкилоглоссия), органов желудочно-кишечного тракта (стеноз пищевода, трещины прямой кишки), кистей, лабораторные и показатели (альбумин, кальций, железо, витамин B12 и витамин D), Z-критерий остеоденситометрии.
6. Оценка разработанной шкалы в реальной клинической практике показала, что данный инструмент адекватно отражает нутритивные риски у пациентов с различными формами врожденного буллезного эпидермолиза. Изучение удобства применения шкалы на целевой группе

врачей-дерматологов подтвердило возможность ее использования в качестве надежного и простого инструмента для диагностики и прогнозирования нутритивных рисков, а также для разработки стратегий нутритивной поддержки и мониторинга эффективности проводимых мероприятий, что позволяет предотвратить возможные осложнения, связанные с недостаточностью питания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Диагностика недостаточности питания с учетом лабораторных и антропометрических показателей должна проводиться у всех пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом, вне зависимости от формы заболевания. Несмотря на то, что нутритивные нарушения чаще встречаются при дистрофической и пограничной формах врожденного буллезного эпидермолиза, они также с высокой частотой наблюдаются у пациентов с простой формой заболевания.
2. В качестве ключевых биохимических маркеров рекомендуется использовать показатели уровня альбумина, железа, кальция и витамина D в крови, которые отражают не только нутритивный статус, но и общее состояние метаболического гомеостаза пациента.
3. Пациенты с пограничной формой врожденного буллезного эпидермолиза находятся в группе риска по нарушению минерализации костной ткани. Для профилактики рекомендуется проведение таких профилактических мероприятий как регулярный мониторинг и коррекция обеспеченности витамином D, ежегодном проведении остеоденситометрии, оптимизации питания и двигательной активности.
4. Модели машинного обучения могут быть использованы для оценки и прогнозирования нутритивной недостаточности на основе данных пациента, включая форму врожденного буллезного эпидермолиза, наличие осложнений со стороны органов желудочно-кишечного тракта и показателей лабораторных исследований. Обновление моделей на основе новых клинических параметров и наблюдений рекомендовано для повышения их точности и эффективности.
5. Стратегии лечения и питания должны разрабатываться с учетом ключевых факторов, влияющих на состояние питания пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом. Эти факторы включают

возраст пациента, тяжесть течения заболевания, лабораторные показатели (альбумин, кальций, железо, витамин B12 и витамин D) и минеральную плотность костной ткани.

6. Для оценки риска нутритивной недостаточности у пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом рекомендуется использовать разработанную шкалу, включающую 20 параметров. При значениях шкалы оценки нутритивной недостаточности более 36 баллов необходимо рассматривать вопрос о постановке гастростомической трубки. Шкала оценки риска нутритивной недостаточности может быть рекомендована к включению в клинические рекомендации по ведению пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом при их очередной актуализации.

Список литературы:

1. Алешина Е.И., Андриянов А.И., Богданова Н.М. Методы исследования нутритивного статуса у детей и подростков: учебное пособие для врачей-педиатров. 2nd ed. 2014.

2. Беляева И.А., Бомбардирова Е.П., Приходько Е.А., Кругляков А.Ю., Михеева А.А., Ларина А.Р. Клинические фенотипы недостаточности питания у детей раннего возраста: дифференцированная нутритивная коррекция. Вопросы современно педиатрии 2023;21:467–78. https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6.2495.

3. Бердутин В.А., Абаева О.П., Романова Т.Е., Романов С.В. Применение искусственного интеллекта в медицине: достижения и перспективы. Обзор литературы. Часть 1. Социология медицины 2023;21:83–96. https://doi.org/10.17816/socm106054.

4. Бриш Н.А., Семиглазова Т.Ю., Захарова П.А., Мищенко А.В., Каспаров Б.С., Проценко С.А., Предиктивное значение нутритивной недостаточности в лечении больных местнораспространенным раком желудка. Фарматека 2019;12_2019:9–14. https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.12.9-14.

5. Буланов Н.М., Суворов А.Ю., Блюсс О.Б., Мунблит Д.Б., Бутнару Д.В., Надинская М.Ю. Основные принципы применения описательной статистики в медицинских исследованиях. Сеченовский вестник 2021;12:4–16. https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.3.4-16.

6. Буллезный эпидермолиз: руководство для врачей: под редакцией Мурашкина Н. Н., Намазовой-Барановой Л. С.: ред. Л. С. Намазова-Баранова ; редактор Н. Н. Мурашкин. n.d. https://expose.gpntbsib.ru/expose/vnp-9441e267/book/%D0%952020-1714187089509 (accessed July 22, 2024).

7. Гаврилов Д.В., Серова Л.М., Корсаков И.Н., Гусев А.В., Новицкий Р.Э., Кузнецова Т.Ю. Предсказание сердечно-сосудистых событий при помощи комплексной оценки факторов риска с использованием методов машинного обучения. Врач 2020;31. https://doi.org/10.29296/25877305-2020-05-08.

8. Галимова А.А., Макарова С.Г., Мурашкин Н.Н., Сновская М.А. Коморбидная пищевая аллергия у пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом. Медицинский алфавит 2023:82–5. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-8-82-85.

9. Голубков А.В., Гаврилова М.П. Классификация эпидемиологических прогнозов и применение градиентного бустинга в профилактической медицине. Medline.ru Российский Биомедицинский Журнал 2021;22:328–43.

10. Гонатаев Р.Г., Фешина (Зазирняя) Е.В., Лукьяненко (Шкандыбина) Т.В. Статистика использования языка программирования Python при решении различных категории задач, Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина; 2022, p. 162–6.

11. Гусев А.В., Владзимирский А.В., Гавриленко Г.Г. Методический подход и рекомендации по научному описанию создания и валидации модели машинного обучения. Медицинские Технологии Оценка И Выбор 2022:12–30. https://doi.org/10.17116/medtech20224403112.

12. Гусев А.В., Зарубина Т.В. Поддержка принятия врачебных решений в медицинских информационных системах медицинской организации. Врач и информационные технологии 2017:60–72.

13. Гусев А.В., Зингерман Б.В., Тюфилин Д.С., Зинченко В.В. Электронные медицинские карты как источник данных реальной клинической практики. Реальная клиническая практика: данные и доказательства 2022;2:8–20. https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-13.

14. Гусев А.В., Новицкий Р.Э., Ившин А.А., Алексеев А.А. Машинное обучение на лабораторных данных для прогнозирования заболеваний. Фармакоэкономика Современная Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология 2021;14:581–92. https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.115.

15. Гусев А.В. Перспективы нейронных сетей и глубокого машинного обучения в создании решений для здравоохранения. Врач и информационные технологии 2017:92–105.

16. Дорофеев Н.А., Снигур Г.Л., Фролов М.Ю., Смирнов А.В., Сасов Д.А., Зубков А.В. Искусственный интеллект, машинное обучение и нейронные сети в морфологии. Вестник Волгоградского Государственного Медицинского Университета 2024;21:3–8. https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-1-3-8.

17. Друк И.В., Нечаева Г.И., Резиновская Т.Л. Дефицит массы тела в группе пациентов молодого возраста с дисплазией соединительной ткани. Терапия 2020;6_2020:52–8. https://doi.org/10.18565/therapy.2020.6.52-58.

18. Епишев Р.В.. Нутритивная поддержка детей с врожденным буллезным эпидермолизом. Дис. канд. мед. наук. Москва. 2018. 160 с

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

20. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Сутян Н.Г., Симакова М.А. Недостаточность питания в практике педиатра: дифференциальная диагностика и возможности нутритивной поддержки. Медицинский совет 2019:200–8. https://doi.org/10.21518/2079-701x-2019-2-200-208.

21. Зиновьев Г.В, Дроздовская Д.А., Анохина Е.М., Сабитова А.А., Эберт М.А., Гехт М.А. Рецидивирующее течение плоскоклеточного рака кожи у пациента с дистрофическим типом буллезного эпидермолиза. Эффективная Фармакотерапия 2023;19:76–81. https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-16-76-80.

22. Ившин А.А., Гусев А.В., Новицкий Р.Э. Искусственный интеллект: предиктивная аналитика перинатального риска. Вопросы Гинекологии, Акушерства И Перинатологии 2020;19:133–44. https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-6-133-144.

23. Кавешников В.С., Брагин Д.С., Ваизов В.Х., Кавешников А.В., Кузьмичкина М.А., Трубачева И.А. Возможности применения технологий машинного обучения в сфере первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний 2023;12:109–25. https://doi.org/10.17802/2306-1278-2023-12-3-109-125.

24. Карышев М.Ю. Data Science / Big Data: современный вызов статистике и статистикам. Статистика в цифровой экономике: обучение и использование: мат-лы международной научно-практической конференции 2018:122–3.
25. Келлониеми А.Р. Искусственный Интеллект В Медицине: Как Он Помогает Диагностировать И Лечить Заболевания. Вестник Науки 2024;2:652–5.
26. Косарева М.А., Никонова В.С., Орлова О.С. Применение аминокислотных смесей в терапии детей с врожденным буллезным эпидермолизом. Лечащий врач 2023:72–6. https://doi.org/10.51793/os.2023.26.2.011.
27. Костюкевич О.И., Свиридов С.В., Рылова А.К., Рылова Н.В., Корсунская М.И., Колесникова Е.А. Недостаточность питания: от патогенеза к современным методам диагностики и лечения. Терапевтический архив 2017;89:216–25. https://doi.org/10.17116/terarkh20178912216-225.
28. Коталевская Ю.Ю., Орлова О.С., Куратова А.А., Степанов В.А. Эпидемиология буллезного эпидермолиза в когорте российских пациентов. Медицинская генетика 2023;22:19–33. https://doi.org/10.25557/2073-7998.2023.09.19-33.
29. Коталевская Ю.Ю., Степанов В.А. Молекулярно-генетические основы буллезного эпидермолиза. Вавиловский журнал генетики и селекции 2023;27:18–27. https://doi.org/10.18699/vjgb-23-04.
30. Кривенцова А.А., Трунов А.С. Анализ гликемических отклонений по анамнезу и анализу крови с помощью машинного обучения. Телекоммуникации И Информационные Технологии 2022;9:17–21.
31. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Богданова Е.В., Чикин В.В. Медико-социальные аспекты врожденного буллезного эпидермолиза в Российской Федерации. Медицинские технологии Оценка и выбор 2021;2:44–50. https://doi.org/10.17116/medtech20214302144.
32. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Мончаковская Е.С. Врожденный буллезный эпидермолиз: современные методы диагностики и терапии.

Перспективы регенеративной медицины. Вестник дерматологии и венерологии 2020;96:10–7. https://doi.org/10.25208/vdv551-2020-96-1-10-17.

33. Курдюмов Д.А., Кашин А.В., Рябов Н.Ю., Новицкий Р.Э., Гусев А.В. Опыт применения технологий искусственного интеллекта для развития профилактического здравоохранения на примере Кировской области. Менеджер Здравоохранения 2023:62–9. https://doi.org/10.21045/1811-0185-2023-6-62-69.

34. Леонова М.А., Мурашкин Н.Н. Состояние полового развития у детей с врожденным буллезным эпидермолизом. Медицинский Алфавит 2022:50–6. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-50-56.

35. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Чумбадзе Т.Р., Ясаков Д.С. Целесообразность исследования состава тела с целью оценки и мониторинга нутритивного статуса у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза. Педиатрическая Фармакология 2018;15:179–83. https://doi.org/10.15690/pf.v15i2.1875.

36. Макарова С.Г., Чумбадзе Т.Р., Епишев Р.В., Мурашкин Н.Н., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т. Эффективность гиперкалорической смеси в нутритивной поддержке детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза. Вопросы детской диетологии 2019;17:46–54. https://doi.org/10.20953/1727-5784-2019-4-46-54.

37. Мелдо А.А., Уткин Л.В., Трофимова Т.Н. Искусственный интеллект в медицине: современное состояние и основные направления развития интеллектуальной диагностики. Лучевая диагностика и терапия 2020;11:9–17. https://doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-1-9-17.

38. Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г., Епишев Р.В., Ясаков Д.С., Ерешко О.А., Чумбадзе Т.Р. Оценка нутритивного дисбаланса у детей с врожденным буллезным эпидермолизом. Кремлевская медицина Клинический вестник 2018;1:61–5.

39. Орлова О.С., Коталевская Ю.Ю., Марычева Н.М., Дроздовская Д.А., Зиновьев Г.В., Косарева М.А. Комплексное медицинское сопровождение

детей с наследственными болезнями кожи. Архив Педиатрии И Детской Хирургии 2023;1:83–103. https://doi.org/10.31146/2949-4664-apps-2-2-83-103.

40. Орлова О.С., Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г. Корреляция тяжести течения врожденного буллезного эпидермолиза со степенью нутритивной недостаточности. Эффективная Фармакотерапия 2023;19:6–15. https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-47-6-14.

41. Орлова О.С., Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г. Состояние минеральной плотности костей как признак нутритивной недостаточности у пациентов с буллезным эпидермолизом. Эффективная Фармакотерапия 2023;19:22–7. https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-47-22-26.

42. Орлова О.С. Использование показателя роста для возраста (HAZ) для прогнозирования белково-энергетической недостаточности у пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом с применением методов машинного обучения. Медицинский алфавит 2024;0:55–60. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-55-60.

43. Потекаев Н.Н., Жукова О.В., Поршина О.В., Часова Г.К. Клинико-эпидемиологические особенности врожденного буллезного эпидермолиза в Москве. Клиническая дерматология и венерология 2017;16:83–3. https://doi.org/10.17116/klinderma201716683-89.

44. Пронина И.Ю., Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г., Вершинина МГ, Семикина ЕЛ, Маврикиди ЕФ. Фосфорно-кальциевый обмен и метаболизм костной ткани у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза: одномоментное исследование. Вопросы Современной Педиатрии 2022;21:36–41. https://doi.org/10.15690/vsp.v21i1/2385.

45. Пронина И.Ю.. Статус витамина D и состояние метаболизма костной ткани у детей с врожденным буллезным эпидермолизом. Дис. канд. мед. наук. Москва. 2023. 165 с

46. Пронина И.Ю., Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г., Фисенко А.П., Семикина Е.Л., Епишев Р.В. Физическое развитие и отдельные метаболические показатели при различных формах врожденного буллезного

эпидермолиза в зависимости от проводимой самплементации. Медицинский алфавит 2021:46–50. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-21-46-50.

47. Ровда Ю.И., Миняйлова Н.Н., Строева В.П., Никитина Е.Д. Белково-энергетическая недостаточность (БЭН) у детей (лекция). Мать и дитя в Кузбассе 2021;2:40–51. https://doi.org/10.24411/2686-7338-2021-1002.

48. Рюмина И.И., Горюнов К.В., Силачев Д.Н., Шевцова Ю.А., Бабенко В.А., Марычева Н.М. Патогенетическая терапия буллёзного эпидермолиза: современное состояние и перспективы. Клеточные технологии в биологии и медицине 2021;1:3–17. https://doi.org/10.47056/1814-3490-2021-1-3-17.

49. Сивков АО, Лейдерман ИН, Сивков ОГ, Гирш АО. Оценка и прогностическая значимость показателей нутритивного статуса у травматологических и хирургических пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии: систематический обзор литературы. Политравма 2021;3:91–102. https://doi.org/10.24412/1819-1495-2021-3-91-102..

50. Силен Д, Мейсман А, Али М. Основы Data Science и Big Data. Python и наука о данных. 2018.

51. Скворцова ВА, Боровик ТЭ, Баканов МИ, Мигали АВ, Степанова ТН, Басаргина ЕН, et al. Нарушения питания у детей раннего возраста и возможности их коррекции. Вопросы современной педиатрии 2011;10:119.

52. Смольянникова ВА, Кубанова АА, Альбанова ВИ, Нефедова МА, Карамова АЭ. Современные подходы к морфологической диагностике различных типов врожденного буллезного эпидермолиза 2016;78:9–16. https://doi.org/10.17116/patol20167869-16.

53. Сорвачева ТА, Евдокимова ТА, Пырьева ЕА, Волкова ЛЮ. Недостаточность питания у детей раннего возраста. Принципы нутритивной поддержки. Российский педиатрический журнал 2015;18:47–53.

54. Харламова НВ, Ясинский ИФ, Ананьева МА, Шилова НА, Назаров СБ, Матвеева ЕА, et al. Использование искусственного интеллекта для диагностики заболеваний и прогнозирования их исходов у новорожденных.

Российский вестник перинатологии и педиатрии 2023;68:108–14. https://doi.org/10.21508/1027-4065-2023-68-4-108-xx.

55. Цибулевский АЮ, Дубовая ТК. Кожа: морфология, гистохимия, гистофизиология. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины 2022;11:37–42. https://doi.org/10.37279/2224-6444-2021-11-1-37-42.

56. Цыган ВН, Леонтьев ОВ, Аничков НМ. Патофизиология обмена веществ. Учебное пособие. 2013.

57. Шарова ДЕ, Михайлова АА, Гусев АВ, Гарбук СВ, Владимирский АВ, Васильев ЮА. Анализ мирового опыта в регулировании использования медицинских данных для целей создания систем искусственного интеллекта на основе машинного обучения . Врач и информационные технологии 2022:28–39. https://doi.org/10.25881/18110193_2022_4_28.

58. Шахгельдян КИ, Гельцер БИ, Куксин НС, Домжалов ИГ. Многоуровневая Категоризация Непрерывных Переменных В Задачах Объяснения Прогнозных Оценок Моделей Машинного Обучения В Клинической Медицине. Врач И Информационные Технологии 2023:44–57. https://doi.org/10.25881/18110193_2023_3_44.

59. Abahussein AA, Al-Zayir AA, Mostafa WZ, Okoro AN. EPIDERMOLYSIS BULLOSA IN THE EASTERN PROVINCE OF SAUDI ARABIA. Int J Dermatology 1993;32:579–81. https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1993.tb05029.x.

60. Adamidi ES, Mitsis K, Nikita KS. Artificial intelligence in clinical care amidst COVID-19 pandemic: A systematic review. Computational and Structural Biotechnology Journal 2021;19:2833–50. https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.05.010.

61. Alsaleh MM, Allery F, Choi JW, Hama T, McQuillin A, Wu H, et al. Prediction of disease comorbidity using explainable artificial intelligence and machine learning techniques: A systematic review. International Journal of Medical Informatics 2023;175:105088. https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2023.105088.

62. Amoadu M, Abraham SA, Adams AK, Akoto-Buabeng W, Obeng P, Elvis J. Risk Factors of Malnutrition among In-School Children and Adolescents in Developing Countries: A Scoping Review. Children 2024;11:476–6. https://doi.org/10.3390/children11040476.

63. Baardman R, Bolling MC. The importance of accurate epidemiological data of epidermolysis bullosa. British Journal of Dermatology 2022;186:765–6. https://doi.org/10.1111/bjd.21295.

64. "Bardhan A, Bruckner-Tuderman L, Chapple ILC, Fine JD, Harper N, Has C, Magin TM, Marinkovich MP, Marshall JF, McGrath JA, Mellerio JE, Polson R, Heagerty AH. Epidermolysis bullosa. Nat Rev Dis Primers. 2020 Sep 24;6(1):78. doi: 10.1038/s41572-020-0210-0. PMID: 32973163."

65. Becker P, Carney LN, Corkins MR, Monczka J, Smith E, Smith SE, et al. Consensus Statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Nutrition in Clinical Practice 2014;30:147–61. https://doi.org/10.1177/0884533614557642.

66. Bharadwaj S, Ginoya S, Tandon P, Gohel TD, Guirguis J, Vallabh H, et al. Malnutrition: laboratory markers vs nutritional assessment. Gastroenterol Rep 2016:gow013. https://doi.org/10.1093/gastro/gow013.

67. Bhutta ZA, Berkley JA, Bandsma RHJ, Kerac M, Trehan I, Briend A. Severe childhood malnutrition. Nature Reviews Disease Primers 2017;3:1–18. https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.67.

68. Black RE, Victora CG, Walker SP, Bhutta ZA, Christian P, De Onis M, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. The Lancet 2013;382:427–51. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60937-X.

69. Bruce PC, Bruce A. Practical statistics for data scientists : 50 essential concepts. Sebastopol, CA: O'Reilly Media, Inc.; 2017.

70. Carretero RG, Vigil-Medina L, Barquero-Perez O, Mora-Jimenez I, Soguero-Ruiz C, Ramos-Lopez J. Machine learning approaches to constructing predictive models of vitamin D deficiency in a hypertensive population: a comparative study.

Informatics for Health & Social Care 2021;46:355–69. https://doi.org/10.1080/17538157.2021.1896524.

71. Chan SMH, Dillon MJ, Duffy PG, Atherton DJ. Nephro-urological complications of epidermolysis bullosa in paediatric patients. Br J Dermatol 2007;156:143–7. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07516.x.

72. Chung H, Ko Y, Lee I, Hur H, Huh J, Han S, et al. Prognostic artificial intelligence model to predict 5 year survival at 1 year after gastric cancer surgery based on nutrition and body morphometry. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2023;14:847–59. https://doi.org/10.1002/jcsm.13176.

73. Cunnnane SC, Kent ET, McAdoo KR, Caldwell D, Lin AN, Carter DM. Abnormalities of Plasma and Erythrocyte Essential Fatty Acid Composition in Epidermolysis Bullosa: Influence of Treatment With Diphenylhydantoin. Journal of Investigative Dermatology 1987;89:395–9. https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12471769.

74. Devi MS, Kumar VD, Brezulianu A, Geman O, Arif M. A Novel Blunge Calibration Intelligent Feature Classification Model for the Prediction of Hypothyroid Disease. Sensors 2023;23:1128. https://doi.org/10.3390/s23031128.

75. Dizdar OS, Baspınar O, Kocer D, Dursun ZB, Avcı D, Karakükcü C, et al. Nutritional Risk, Micronutrient Status and Clinical Outcomes: A Prospective Observational Study in an Infectious Disease Clinic. Nutrients 2016;8:124. https://doi.org/10.3390/nu8030124.

76. Fine J-D, Hall M, Weiner M, Li K-P, Suchindran C. The risk of cardiomyopathy in inherited epidermolysis bullosa. British Journal of Dermatology 2008:???-??? https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08697.x.

77. Fine J-D, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C. Assessment of mobility, activities and pain in different subtypes of epidermolysis bullosa. Clin Exp Dermatol 2004;29:122–7. https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2004.01428.x.

78. Fine J-D. Inherited epidermolysis bullosa. Orphanet Journal of Rare Diseases 2010;5:12. https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-12.

79. Fine J, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C. Gastrointestinal Complications of Inherited Epidermolysis Bullosa: Cumulative Experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008;46:147–58. https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31812f5667.

80. Fine J, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C. Tracheolaryngeal Complications of Inherited Epidermolysis Bullosa: Cumulative Experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry. The Laryngoscope 2007;117:1652–60. https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e318093ed8e.

81. Formsma SA, Maathuis CBG, Robinson PH, Jonkman MF. Postoperative Hand Treatment in Children with Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. Journal of Hand Therapy 2008;21:80–5. https://doi.org/10.1197/j.jht.2007.10.001.

82. Fox AT, Alderdice F, Atherton DJ. Are children with recessive dystrophic epidermolysis bullosa of low birthweight? Pediatr Dermatol 2003;20:303–6. https://doi.org/10.1046/j.1525-1470.2003.20404.x.

83. Freeman EB, Köglmeier J, Martinez AE, Mellerio JE, Haynes L, Sebire NJ, et al. Gastrointestinal complications of epidermolysis bullosa in children. Br J Dermatol 2008;158:1308–14. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08507.x.

84. Ghorai R, Singh G, Mittal A, Panwar VK, Talwar H. Urological Manifestations of Kindler Syndrome: A Case Report. Cureus 2022. https://doi.org/10.7759/cureus.24758.

85. Glicenstein J, Mariani D, Haddad R. The hand in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Hand Clin 2000;16:637–45.

86. González Madroño A, Mancha A, Rodríguez FJ, de Ulibarri JI, Culebras J. The use of biochemical and immunological parameters in nutritional screening and assessment. Nutr Hosp 2011;26:594–601. https://doi.org/10.1590/S0212-16112011000300024.

87. Gourlay ML, Fine JP, Preisser JS, May RC, Li C, Lui L-Y, et al. Bone-Density Testing Interval and Transition to Osteoporosis in Older Women. N Engl J Med 2012;366:225–33. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107142.

88. GradientBoostingClassifier. Scikit-Learn n.d. https://scikit-learn/stable/modules/generated/sklearn.ensemble.GradientBoostingClassifier.html (accessed July 27, 2024).

89. Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling MC, Bruckner-Tuderman L, Diem A, Fine JD, Heagerty A, Hovnanian A, Marinkovich MP, Martinez AE, McGrath JA, Moss C, Murrell DF, Palisson F, Schwieger-Briel A, Sprecher E, Tamai K, Uitto J, Woodley DT, Zambruno G, Mellerio JE. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. Br J Dermatol. 2020 109 Oct;183(4):614-627. doi: 10.1111/bjd.18921. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32017015.

90. Has C, Liu L, Bolling MC, Charlesworth AV, El Hachem M, Escámez MJ, et al. Clinical practice guidelines for laboratory diagnosis of epidermolysis bullosa. British Journal of Dermatology 2019;182:574–92. https://doi.org/10.1111/bjd.18128

91. Has C, Nyström A, Saeidian AH, Bruckner-Tuderman L, Uitto J. Epidermolysis bullosa: Molecular pathology of connective tissue components in the cutaneous basement membrane zone. Matrix Biology 2018;71–72:313–29. https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.04.001.

92. Haynes L. Clinical Practice Guidelines for Nutritional Support in Children with Epidermolysis Bullosa Including THINC (Tool to Help Identify Nutritional Compromise in EB) 2007.

93. Haynes L. Nutritional support for children with epidermolysis bullosa. Br J Nurs 2006;15:1097–101. https://doi.org/10.12968/bjon.2006.15.20.22292.

94. Hecht C, Weber M, Grote V, Daskalou E, Dell'Era L, Flynn D, et al. Disease associated malnutrition correlates with length of hospital stay in children. Clinical Nutrition 2015;34:53–9. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.01.003.

95. Hintner H, Stingl G, Schuler G, Fritsch P, Stanley J, Katz S, et al. Immunofluorescence Mapping of Antigenic Determinants within the Dermal-epidermal Junction in Mechanobullous Diseases. Journal of Investigative Dermatology 1981;76:113–8. https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12525447.

96. Hou P-C, Del Agua N, Lwin SM, Hsu C-K, McGrath JA. Innovations in the Treatment of Dystrophic Epidermolysis Bullosa (DEB): Current Landscape and Prospects. TCRM 2023; Volume 19:455–73. https://doi.org/10.2147/TCRM.S386923

97. Hsieh C-H, Huang C-J, Lin G-T. Death from colonic disease in epidermolysis bullosa dystrophica. BMC Dermatol 2006;6:2. https://doi.org/10.1186/1471-5945-6-2.

98. Hubbard LD, Mayre-Chilton K. Quality of Life Among Adults With Epidermolysis Bullosa Living With a Gastrostomy Tube Since Childhood. Qual Health Res 2015;25:310–9. https://doi.org/10.1177/1049732314549029.

99. Hulst JM, Huysentruyt K, Gerasimidis K, Shamir R, Koletzko B, Chourdakis M, et al. A Practical Approach to Identifying Pediatric Disease-Associated Undernutrition: A Position Statement from the ESPGHAN Special Interest Group on Clinical Malnutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2022;74:693–705. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003437.

100. Jain SV, Harris AG, Su JC, Orchard D, Warren LJ, McManus H, et al. The Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index (EBDASI): grading disease severity and assessing responsiveness to clinical change in epidermolysis bullosa. Acad Dermatol Venereol 2017;31:692–8. https://doi.org/10.1111/jdv.13953.

101. Jeffs E, Pillay E, Ledwaba-Chapman L, Bisquera A, Robertson S, McGrath J, et al. Costs of UK community care for individuals with recessive dystrophic epidermolysis bullosa: Findings of the Prospective Epidermolysis Bullosa Longitudinal Evaluation Study. Skin Health Dis 2024;4:e314. https://doi.org/10.1002/ski2.314.

102. Jin BT, Choi MH, Moyer MF, Kim DA. Predicting malnutrition from longitudinal patient trajectories with deep learning. PLoS ONE 2022;17:e0271487. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271487.

103. Kaul V, Enslin S, Gross SA. History of artificial intelligence in medicine. Gastrointestinal Endoscopy 2020;92:807–12. https://doi.org/10.1016/j.gie.2020.06.040.

104. Keller U. Nutritional Laboratory Markers in Malnutrition. Journal of Clinical Medicine 2019;8:775. https://doi.org/10.3390/jcm8060775.

105. Khan MT, O'Sullivan M, Faitli B, Mellerio JE, Fawkes R, Wood M, et al. Foot care in epidermolysis bullosa: evidence-based guideline. Br J Dermatol 2020;182:593–604. https://doi.org/10.1111/bjd.18381.

106. Kho YC, Rhodes LM, Robertson SJ, Su J, Varigos G, Robertson I, et al. Epidemiology of epidermolysis bullosa in the antipodes: the Australasian Epidermolysis Bullosa Registry with a focus on Herlitz junctional epidermolysis bullosa. Arch Dermatol 2010;146:635–40. https://doi.org/10.1001/archdermatol.2010.109.

107. Kocher T, Petkovic I, Bischof J, Koller U. Current developments in gene therapy for epidermolysis bullosa. Expert Opinion on Biological Therapy 2022;22:1137–50. https://doi.org/10.1080/14712598.2022.2049229.

108. Krogh-Madsen R, Plomgaard P, Akerstrom T, Møller K, Schmitz O, Pedersen BK. Effect of short-term intralipid infusion on the immune response during low-dose endotoxemia in humans. Am J Physiol Endocrinol Metab 2008;294:E371-379. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00507.2007.

109. Kubrak C, Martin L, Gramlich L, Scrimger R, Jha N, Debenham B, et al. Prevalence and prognostic significance of malnutrition in patients with cancers of the head and neck. Clinical Nutrition 2020;39:901–9. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.03.030.

110. Lamers-Johnson E, Hand RK, Jimenez EY, Steiber AL. Patient malnutrition risk or number of initial nutrition intervention categories can be utilized to develop registered dietitian nutritionist staffing models in the inpatient adult and pediatric hospital setting: a cohort study. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics 2024;24:S2212-2672. https://doi.org/10.1016/j.jand.2024.08.006.

111. Liu Y (Hayden). Python Machine Learning by Example Build Intelligent Systems Using Python, TensorFlow 2, Pytorch, and Scikit-Learn, 3rd Edition. Birmingham: Packt Publishing, Limited; 2020.

112. LogisticRegression. Scikit-Learn n.d. https://scikit-learn/stable/modules/generated/sklearn.linear_model.LogisticRegression.html (accessed July 27, 2024).

113. Lu T, Shi X, Ge X, Li Y, Cai Y, Chen X, et al. Derivation and validation of a nutrition-covered prognostic scoring system for extranodal NK/T-cell lymphoma. Front Nutr 2023;10:1080181. https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1080181.

114. Ma J-J, Guo Y-J, Li Z, Chen Y, He H, Li W-M. Prevalence and prognostic significance of malnutrition risk in patients with pulmonary tuberculosis: A hospital-based cohort study. Front Public Health 2022;10:1039661. https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1039661.

115. Mariath LM, Santin JT, Schuler-Faccini L, Kiszewski AE. Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects. Anais Brasileiros de Dermatologia 2020;95:551–69. https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.05.001.

116. McCann K, Wiss K, Covington J, Laffert V, Gosselin KB. A Case of Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa Associated Colitis. JPGN Reports 2023;4:e313. https://doi.org/10.1097/PG9.0000000000000313.

117. Mehta NM, Corkins MR, Lyman B, Malone A, Goday PS, Carney L (Nieman), et al. Defining Pediatric Malnutrition: A Paradigm Shift Toward Etiology-Related Definitions. J Parenter Enteral Nutr 2013;37:460–81. https://doi.org/10.1177/0148607113479972.

118. Méndez Barrera JA, Rocha Guzmán S, Hierro Cascajares E, Garabedian EK, Fuleihan RL, Sullivan KE, et al. Who's your data? Primary immune deficiency differential diagnosis prediction via machine learning and data mining of the USIDNET registry. Clin Immunol 2023;255:109759. https://doi.org/10.1016/j.clim.2023.109759.

119. Michalak A, Cichoż-Lach H, Prozorow-Król B, Buk L, Dzida M. A rare case of skin blistering and esophageal stenosis in the course of epidermolysis bullosa -

case report and literature review. BMC Gastroenterology 2018;18. https://doi.org/10.1186/s12876-018-0771-5.

120. Mortell AE, Azizkhan RG. Epidermolysis Bullosa: Management of Esophageal Strictures and Enteric Access by Gastrostomy. Dermatologic Clinics 2010;28:311–8. https://doi.org/10.1016/j.det.2010.01.012.

121. Moss C, Wong A, Davies P. The Birmingham Epidermolysis Bullosa Severity score: development and validation. British Journal of Dermatology 2009;160:1057–65. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09041.x.

122. Mukuku O, Mutombo AM, Kamona LK, Lubala TK, Mawaw PM, Aloni MN, et al. Predictive Model for the Risk of Severe Acute Malnutrition in Children. Journal of Nutrition and Metabolism 2019;2019:1–7. https://doi.org/10.1155/2019/4740825.

123. Murat-Sušić S, Husar K, Skerlev M, Marinović B, Babić I. Inherited epidermolysis bullosa - the spectrum of complications. Acta Dermatovenerol Croat 2011;19:255–63.

124. Noncommunicable Diseases Progress Monitor 2017 - World. ReliefWeb 2017. https://reliefweb.int/report/world/noncommunicable-diseases-progress-monitor-2017 (accessed August 29, 2024).

125. Pang B, Wang Q, Yang M, Xue M, Zhang Y, Deng X, et al. Identification and Optimization of Contributing Factors for Precocious Puberty by Machine/Deep Learning Methods in Chinese Girls. Front Endocrinol (Lausanne) 2022;13:892005. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.892005.

126. Peiris JSM, Cheung CY, Leung CYH, Nicholls JM. Innate immune responses to influenza A H5N1: friend or foe? Trends in Immunology 2009;30:574–84. https://doi.org/10.1016/j.it.2009.09.004.

127. Picot J, Hartwell D, Harris P, Mendes D, Clegg A, Takeda A. The effectiveness of interventions to treat severe acute malnutrition in young children: a systematic review. Health Technol Assess 2012;16. https://doi.org/10.3310/hta16190.

128. RandomForestClassifier. Scikit-Learn n.d. https://scikit-learn/stable/modules/generated/sklearn.ensemble.RandomForestClassifier.html (accessed July 27, 2024).

129. Rao R, Shetty V. Utility of Immunofluorescence Antigen Mapping in Hereditary Epidermolysis Bullosa. Indian J Dermatol 2021;66:360. https://doi.org/10.4103/ijd.IJD_131_20.

130. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genetics in Medicine 2015;17:405–24. https://doi.org/10.1038/gim.2015.30.

131. Salera S, Tadini G, Rossetti D, Grassi FS, Marchisio P, Agostoni C, et al. A nutrition-based approach to epidermolysis bullosa: Causes, assessments, requirements and management. Clinical Nutrition 2020;39:343–52. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.02.023.

132. Samavedam UKSRL, Kalies K, Scheller J, Sadeghi H, Gupta Y, Jonkman MF, et al. Recombinant IL-6 treatment protects mice from organ specific autoimmune disease by IL-6 classical signalling-dependent IL-1ra induction. Journal of Autoimmunity 2013;40:74–85. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2012.08.002.

133. Sancar N, Tabrizi SS. Machine learning approach for the detection of vitamin D level: a comparative study. BMC Med Inform Decis Mak 2023;23:219. https://doi.org/10.1186/s12911-023-02323-z.

134. Sehgal VN, Rege VL, Ghosh SK, Kamat SM. Dystrophic epidermolysis bullosa. Interesting gastro-intestinal manifestations. Br J Dermatol 1977;96:389–92. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1977.tb07133.x.

135. Shah N, Freeman E, Martinez A, Mellerio J, Smith VV, Lindley KJ, et al. Histopathological features of gastrointestinal mucosal biopsy specimens in children with epidermolysis bullosa. J Clin Pathol 2007;60:843–4. https://doi.org/10.1136/jcp.2005.035766.

136. Shi H, Yang D, Tang K, Hu C, Li L, Zhang L, et al. Explainable machine learning model for predicting the occurrence of postoperative malnutrition in children with congenital heart disease. Clinical Nutrition 2022;41:202–10. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.11.006.

137. Song F, Ma H, Wang S, Qin T, Xu Q, Yuan H, et al. Nutritional screening based on objective indices at admission predicts in-hospital mortality in patients with COVID-19. Nutr J 2021;20:46. https://doi.org/10.1186/s12937-021-00702-8.

138. Szeverenyi I, Cassidy AJ, Chung CW, Lee BTK, Common JEA, Ogg SC, et al. The Human Intermediate Filament Database: comprehensive information on a gene family involved in many human diseases. Hum Mutat 2008;29:351–60. https://doi.org/10.1002/humu.20652.

139. Tamai K, Hashimoto I, Hanada K, Ikeda S, Imamura S, Ogawa H. Japanese guidelines for diagnosis and treatment of junctional and dystrophic epidermolysis bullosa. Arch Dermatol Res 2003;295:S24–8. https://doi.org/10.1007/s00403-002-0379-y.

140. Tammaro F, Calabrese R, Aceto G, Lospalluti L, Garofalo L, Bonifazi E, et al. End-stage renal disease secondary to IgA nephropathy in recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a case report. Pediatr Nephrol 2008;23:141–4. https://doi.org/10.1007/s00467-007-0577-0.

141. Timsina P, Joshi HN, Cheng F-Y, Kersch I, Wilson S, Colgan C, et al. MUST-Plus: A Machine Learning Classifier That Improves Malnutrition Screening in Acute Care Facilities. Journal of the American College of Nutrition 2021;40:3–12. https://doi.org/10.1080/07315724.2020.1774821.

142. Tireli GA, Unal M, Demirali O, Sander S. Urinary tract involvement in a child with epidermolysis bullosa simplex. Int J of Urology 2005;12:690–2. https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2005.01128.x.

143. Trefzer L, Schwieger-Briel A, Nyström A, Conradt G, Pohl M, Miernik A, et al. Kidney–Urinary Tract Involvement in Intermediate Junctional Epidermolysis Bullosa. JAMA Dermatol 2022;158:1057. https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2022.2885.

144. Tsoli M, Robertson G. Cancer cachexia: malignant inflammation, tumorkines, and metabolic mayhem. Trends in Endocrinology & Metabolism 2013;24:174–83. https://doi.org/10.1016/j.tem.2012.10.006.

145. Van Den Akker PC, Jonkman MF, Rengaw T, Bruckner-Tuderman L, Has C, Bauer JW, et al. The international dystrophic epidermolysis bullosa patient registry: An online database of dystrophic epidermolysis bullosa patients and their COL7A1 mutations. Hum Mutat 2011;32:1100–7. https://doi.org/10.1002/humu.21551.

146. WHO Anthro Survey Analyser and other tools. Wwwwhoint n.d. https://www.who.int/tools/child-growth-standards/software.

147. Woo HJ, Lee JH, Kim SC, Kim CW, Kim TY. Generalized atrophic benign epidermolysis bullosa - poor prognosis associated with chronic renal failure. Clinical and Experimental Dermatology 2000;25:212–4. https://doi.org/10.1046/j.1365-2230.2000.00617.x.

148. World Health Organization. Guideline: updates on the management of severe acute malnutrition in infants and children. Whoint 2013. https://doi.org/9789241506328.

149. Yamanaka K, Nakanishi T, Saito H, Maruyama J, Isoda K, Yokochi A, et al. Persistent Release of IL-1s from Skin Is Associated with Systemic Cardio-Vascular Disease, Emaciation and Systemic Amyloidosis: The Potential of Anti-IL-1 Therapy for Systemic Inflammatory Diseases. PLoS ONE 2014;9:e104479. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104479.

150. Yiasemides E, Walton J, Marr P, Villanueva EV, Murrell DF. A Comparative Study Between Transmission Electron Microscopy and Immunofluorescence Mapping in the Diagnosis of Epidermolysis Bullosa. The American Journal of Dermatopathology 2006;28:387–94. https://doi.org/10.1097/01.dad.0000211510.44865.6d.

151. Zemariam AB, Adisu MA, Habesse AA, Abate BB, Bizuayehu MA, Wondie WT, et al. Employing advanced supervised machine learning approaches for predicting micronutrient intake status among children aged 6-23 months in Ethiopia. Front Nutr 2024;11:1397399. https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1397399.

152. Zidorio APC, Dutra ES, Leão DOD, Costa IMC. Nutritional aspects of children and adolescents with epidermolysis bullosa: literature review. Anais Brasileiros de Dermatologia 2015;90:217–23. https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153206.

Приложения

Приложение 1. Шкала оценки нутритивной недостаточности

ФИО	**№ИБ**
Возраст	
Диагноз	Дата заполнения

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

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

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

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

Сумма баллов

Приложение 2. Классификация деформаций кистей при ВБЭ [85]

A	Grade 1	Отсутствие ногтей, сращение проксимальных фаланг пальцев кистей.
B	Grade 2	Приведение большого пальца, сгибательные контрактуры пальцев кистей (укорочение связок проксимальных и дистальных межфаланговых суставов).
C	Grade 3а	Сращение ладонной поверхности и пальцев кисти, приведение большого пальца. Захват всё еще возможен.
D	Grade 3в	Пальцы разделены, но захват невозможен из-за фиброзных сращений на ладонной поверхности.
E	Grade 4а	Полное сращение, запястье подвижно.
F	Grade 4в	Полное сращение с контрактурой запястья.



Приложение 3.

А) Шкала оценки нутритивных рисков THINC у детей с ВБЭ до 18 месяцев

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 = 5 <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))

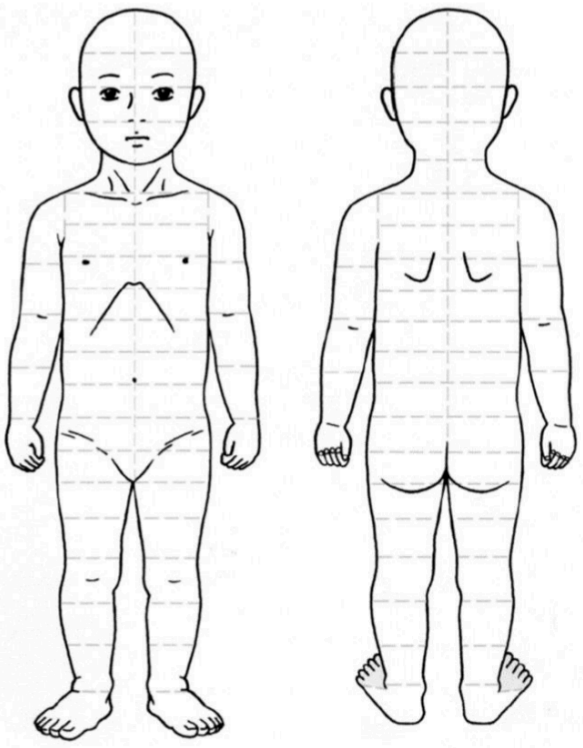
Имя_____Номер истории_____Дата_____

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 оценки нутритивных рисков THINC у детей с ВБЭ старше 18 месяцев

Показатели	Оценка	Расчет THINC
Масса тела и рост		
Масса тела в кг, перцентиль	>90 перцентили = 0 4 – 90 перцентиль = 5 <4 перцентили = 10	
Рост, в см, перцентиль Сумма центильных коридоров, превышающих центиль массы тела	< 1 = 0 1 – 2 = 5 > 2 = 10	
Приблизительное увеличение массы тела / потеря массы тела в последние 6 мес.	75-100% от ожидаемого = 0 ~25-75% от ожидаемого = 5 >25% или нежелательная потеря массы = 10 При наличии избыточной массы - 0	
Симптомы/состояние органов пищеварения		
Сращение языка	Нет = 0 Умеренное сращение языка = 5 Тяжелое сращение языка = 10	
Дисфагия /протертая диета/ Лечение (антирефлюксная терапия)/ или избыточная слизь/мокрота	Очень редко/никогда = 0 Иногда = 5 Часто/всегда = 10	
Болезненная дефекация / запор ректальное кровотечение / диарея использование слабительных пр. чрезмерное вздутие/метеоризм / Элиминационная диета (исключение коровьего молока, пшеницы, др)	Никогда = 0 Иногда = 5 Часто/всегда = 10	
Гастростома	Нет = 0 Да = 5	
Дерматологические симптомы*		
Площадь поражения кожи	нет = 0 1 – 10% = 5 11 – 30% = 10 31 – 50% = 15 > 50% = 20	
Площадь инфицированных участков кожи	нет = 0 1 – 10% = 5 11 – 30% = 10 31 – 50% = 15 > 50% = 20	
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		

