

На правах рукописи

Епишев Роман Владимирович

**НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ
БУЛЛЕЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ**

14.01.08 - педиатрия

14.01.10 – кожные и венерические болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2018

Работа была выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Макарова Светлана Геннадиевна

доктор медицинских наук

Мурашкин Николай Николаевич

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, заведующая кафедрой диетологии и нутрициологии ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России

Сорвачева Татьяна Николаевна

Доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ДПО Институт повышения квалификации ФМБА России

Матушевская Елена Владиславовна

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « » _____ 2018 года в _____ на заседании диссертационного совета Д 001.023.01 при ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991 г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991 г.Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1 и на сайте: <http://www.nczd.ru/>

Автореферат разослан « » _____ 2018 года

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор РАН

Винярская И.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) – это группа редких наследственных заболеваний, характеризующихся нарушением межклеточных связей в эпидермисе или эпидермально-дермальном соединении, что приводит к образованию пузырей на коже и/или слизистых оболочках даже при незначительном их травмировании (Fine JD, 2014, Atherton DJ, 2006). Для ВБЭ характерно начало с рождения или первых месяцев жизни, непрерывное течение с частыми обострениями, полиморфизм клинических проявлений и мультисистемность поражения с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем (Fine JD, 2009, Freeman E.B, 2008). В зависимости от генетического дефекта ВБЭ классифицируется на 4 основные формы: простой врожденный буллезный эпидермолиз, пограничный врожденный буллезный эпидермолиз, дистрофический врожденный буллезный эпидермолиз и синдром Киндлер (Fine JD, 2014).

В настоящее время методов патогенетического лечения ВБЭ не существует (Bruckner-Tuderman L., 2013). Все врачебные мероприятия являются паллиативными и ограничиваются симптоматическими подходами к лечению и уходу за пациентом (Cohn HI., 2016, Hsu СК., 2014). Усиленный катаболизм на фоне множественных и/или длительно незаживающих эрозий, через которые теряется большое количество серозной жидкости (иногда крови), сопровождается потерей и распадом белка, увеличением теплоотдачи. Зачастую присоединяется вторичная инфекция, что всё вместе приводит к увеличению потребности организма в белке и энергии (Fox F.N., 2003). В результате у больных с ВБЭ имеются признаки различной степени выраженности белково-энергетической недостаточности.

Наиболее тяжелые формы заболевания из группы ВБЭ - дистрофический и пограничный буллезный эпидермолиз, сопровождаются выраженной белково-энергетической недостаточностью и нарушением нутритивного статуса, что становится дополнительным фактором, способствующим более тяжелому течению основного заболевания и негативно влияющим на рост и развитие ребенка (Haynes L, 2010, Tesi D., 1992).

Степень разработанности темы

ВБЭ - тяжелое генетическое заболевание с мультисистемностью поражения и с вовлечением в патологический процесс различных органов и

систем с большим количеством осложнений и нарушений многих физиологических процессов. В настоящее время не существует методов излечения данного заболевания. Все методы лечения направлены на коррекцию тех или иных осложнений. Степень нарушения питания прямо пропорциональна тяжести ВБЭ и проявляются преимущественно при распространенных поражениях кожного покрова и слизистых оболочек (Watkins J., 2016, Макарова С.Г., 2016). Однако из-за многофакторного генеза недостаточности питания коррекция нутритивного статуса детей с ВБЭ является сложной задачей.

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

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

Задачи исследования:

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

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

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

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

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

Научная новизна

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

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

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

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

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

Теоретическая и практическая значимость

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

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

Внедрение результатов работы в практику

Основные положения диссертационной работы внедрены и используются в клинической практике отделения дерматологии с группой лазерной хирургии НИИ Педиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

Методология и методы исследования

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

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

Основные положения, выносимые на защиту

1. Дети, страдающие дистрофическими формами врожденного буллезного эпидермолиза, имеют грубые нарушения нутритивного статуса и показателей физического развития.

2. Индекс нутритивных рисков THINC является надежным комплексным показателем для оценки и мониторинга недостаточности питания, а также нарушения процессов пищеварения у детей с врожденным буллезным эпидермолизом.

3. Включение в комплексное лечение детей с врожденным буллезным эпидермолизом индивидуализированной диетотерапии способствует более быстрому и эффективному улучшению состояния пациентов.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается использованием достаточного количества пациентов в группах с учетом редкости патологии и отсутствием возрастных различий - все выборки статистически сопоставимы. Выполнялся достаточный объем лабораторных и инструментальных методов исследования. Применялись современные методы статистической обработки полученных данных. Таким образом, полученные данные, сделанные выводы и рекомендации достоверны.

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

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объем и методы исследования.

Работа проводилась в период с января 2016 г. по декабрь 2017 г. в НИИ педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (и.о. директора – д.м.н., профессор А.П. Фисенко): в отделении дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (заведующий отделением д.м.н. Мурашкин Н.Н.), отделении профилактической педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (заведующая отделением д.м.н. Макарова С.Г.). Лабораторные исследования выполнены в централизованной клинко-диагностической лаборатории ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (заведующая лабораторией, д.м.н. Семикина Е.Л.) и лаборатории инструментальной и лабораторной диагностики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (заведующая отделением, д.м.н. Кожевникова О.В.).

В соответствии с дизайном исследования были поэтапно определены и оценены все показатели (клинический и биохимический анализ крови, THINC, BEBS и др.) (рис. 1), а также, с учетом поставленных задач, была проведена оценка нутритивного статуса детей с ВБЭ, включая оценку нутритивных рисков с использованием шкалы THINC, специально предназначенной для этих больных; разработаны алгоритмы нутритивной поддержки; определены оптимальные критерии для мониторинга её эффективности. Оценка эффективности диетотерапии в составе комплексного лечения проводилась на госпитальном этапе и в период амбулаторного наблюдения через 1 и 6 месяцев. Была проанализирована эффективность комплексной терапии в зависимости от того, были ли выполнены назначенные рекомендации, в том числе и диетотерапии (n=32) или нет (n=11).

Дизайн исследования: открытое проспективное исследование

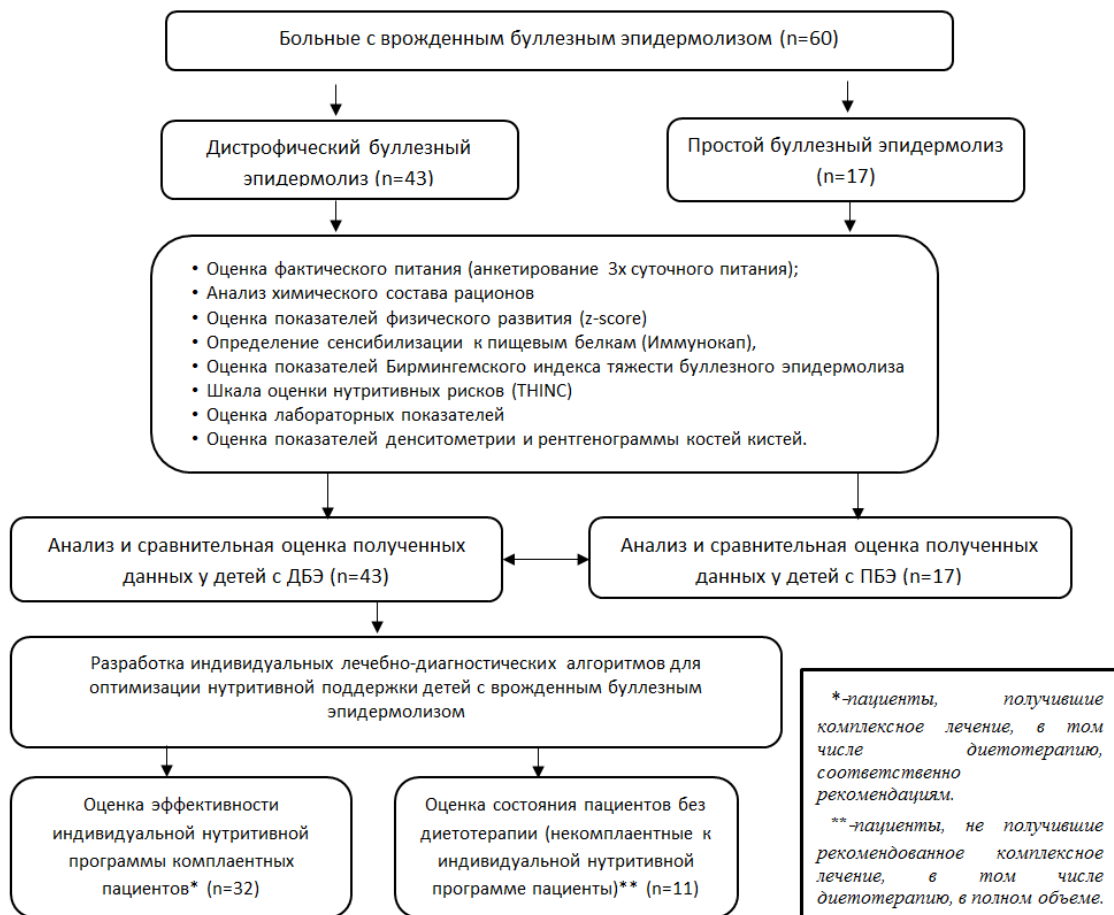


Рисунок 1. Дизайн исследования

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 (Fine JD, 2014). Тяжесть клинических проявлений врожденного ВБЭ оценивалась при помощи Бирмингемского индекса оценки тяжести буллезного эпидермолиза BEBS (Moss C., 2009). Для расчёта применялась адаптированная шкала для детей на базе Microsoft Excel 2010 (Микрософт, США) (Moss C., 2009).

Методы оценки нутритивного статуса.

Антропометрия и оценка физического развития.

Определение массы тела и роста проводилось с использованием стандартных откалиброванных весов и ростомера. Оценка физического развития детей проводилась с помощью специализированного пакета прикладных программ ВОЗ Anthro и Anthro Plus (WHO AnthroPlus for personal computers Manual, 2009, WHO Multicenter Growth Reference Study Group, 2006),

которые позволяют определить Z-score (отклонение значений индивидуального показателя: массы тела (WAZ), роста (HAZ) и индекса массы тела (BAZ) от стандартного значения для данной популяции). Избыточная масса тела характеризовалась $WAZ > 2 SD$, $BAZ > 1 SD$. BAZ от -1 до -2, что соответствовало недостаточности питания легкой степени, от -2 до -3 - недостаточности питания средней степени, ниже -3 – тяжелой недостаточности питания.

Для **оценки фактического питания** применялся анкетно-опросный метод с учетом съеденной пищи за 3 суток (Мартинчик А.Н., 1995) и использовалась компьютерная программа «Оценка фактического питания» на основе программы 1С (Программный продукт «1С:Медицина. Диетическое питание», "Агентство КАПИТАН").

Комплексная оценка статуса питания и нарушения процессов пищеварения проводилась с использованием шкалы оценки нутритивных рисков THINC (Tool to Help Identify Nutritional Compromise) для детей в возрасте до 18 месяцев и старше 18 месяцев после её перевода и лингвистической адаптации (Haynes L, 2007). Для мониторинга статуса питания в процессе динамического наблюдения использовалась рекомендованная для пациентов с ВБЭ анкета (Haynes L, 2007) после ее лингвистической адаптации.

Определение потребности в питательных веществах проводилось с использованием формулы, рекомендованной для определения энергетических потребностей детей с ВБЭ, учитывающей фактическую массу тела, возраст, рост, а также наличие дополнительных факторов — пузырей, инфекционных осложнений и потребности в наверстывании роста (Fox A.T., 2003, Haynes L, 2007):

$$\text{Масса тела (кг)} \times (\text{ккал/кг для данного и роста}) \times \\ [1 + \text{сумма трех дополнительных факторов}]^*$$

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

Диагностическая элиминационная диета и диагностическое введение продукта назначались по показаниям с диагностической целью детям с подозрением на ПА, согласно клиническим рекомендациям (Протокол ведения детей с пищевой аллергией / под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, С.Г. Макаровой., 2016)

Лабораторные исследования.

У всех детей осуществляли общеклинические анализы крови, а также биохимический анализ крови.

Молекулярно-генетическая диагностика.

Клиническая форма ВБЭ устанавливалась на основании молекулярно-генетической диагностики методом массового параллельного секвенирования на оборудовании Ion S5 (Thermo Fisher Scientific, USA)

Иммунологические и аллергологические методы обследования

включали определение общей концентрации IgE сыворотки крови с использованием аппарата Access® 2 (Beckman Coulter, USA) и sIgE сыворотки крови к наиболее распространенным пищевым аллергенам с помощью метода непрямой иммунофлуоресценции на автоматическом анализаторе ImmunoCAP250 (UniCAP System, Thermo Fisher Scientific, USA).

Денситометрия и рентгенография костей кистей (оценка костного возраста).

Определение МПК осуществляли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника LI-LIV (остеоденситометрия) на LunarDPX-MD (GE Medical Systems, USA, 07-2012). Снижение МПК диагностировали при значении Z-score не более -2 SD, после пересчёта на костный возраст ребенка. Рентгенография кистей с захватом лучезапястных суставов в прямой проекции проводилась на рентгеновском аппарате Advantx Legacy (GE, USA) и Clinodigit (ItalRay, Italy) с использованием программ «Auxology»20 bone и рентгеновской таблицы костного возраста для здоровых детей и подростков средней полосы РФ (Жуковский М.А., 1995).

Статистические методы исследования: ввод, накопление, хранение и первичная сортировка данных исследования осуществлялись с использованием ПК и ППП Excel. Математико-статистическая обработка данных исследования проводилась в операционной системе Windows 7 Профессиональная (Microsoft, США) и осуществлена с помощью табличного редактора Microsoft Excel 2010 (Microsoft, США), в частности, его модулей "Анализ данных" и "Мастер диаграмм" и пакета программ по статистической обработке данных Statistica for Windows. Использовались методы: 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.

Оценка соответствия распределения изученных показателей нормальному закону проведена с помощью критерия оценки закона распределения Шапиро-Уилка. Оценка значимости различия средних значений и частоты проявления признаков в различных группах больных проводилась с помощью параметрических и непараметрических методов оценки гипотез: параметрический критерий t-Стьюдента и непараметрический критерий Манна-Уитни. Вероятность ошибки (p) считалась статистически значимой при $p < 0,05$.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ ВРОЖДЕННЫМ БУЛЛЕЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ

В настоящее проспективное исследование было включено 60 детей, наблюдавшихся в отделении дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с 2014 по 2016 года с диагнозом ВБЭ в возрасте от 2 месяцев до 16 лет 2 месяцев, средний возраст составил $6,5 \pm 4,2$ лет: 17 детей с ПБЭ и 43 ребенка с ДБЭ (табл. 1). Период наблюдения за больными составил от 6 месяцев до 2х лет.

Таблица 1. Распределение детей с ВБЭ по возрасту, полу и формам заболевания (n=60).

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

Кожный патологический процесс при ПБЭ носил распространенный симметричный характер и был представлен пятнами, пузырями, эрозиями, эскориации, корочками, чешуйками, мелкими рубцами и в основном локализовался в местах наибольшего механического воздействия. Высыпания чаще были представлены пузырьными элементами, различных размеров на фоне эритематозных пятен. Пузыри располагались как изолированно, так и сгруппировано, при некоторых формах ПБЭ. Реже встречались гиперкератоз, рубцовые изменения, поражение видимых слизистых.

Клиническая картина при ДБЭ характеризовалась образованием обширных площадей поражения кожного покрова, с частым поражением слизистых оболочек ротовой полости и глаз. Кожный процесс носил распространенный симметричный характер и был представлен первичными

морфологическим элементами: пятнами, пузырями, эрозиями, реже язвами и вторичными морфологическим элементами: корками, чешуйками, рубцами, милиумами, дистрофией или отсутствием ногтей. Часто встречались контрактуры и псевдосиндактилии.

В зависимости от тяжести, распространенности и наличия тех или иных клинических проявлений устанавливался клинический диагноз простой или дистрофической формы ВБЭ. Диагноз ДБЭ подтверждался при наличии различных мутаций в гене коллагена 7 типа (COL7A1), ПБЭ – при наличии мутаций в генах: KRT5, KRT14, TGM5, DSP, PLEC, COL17A1.

При оценке тяжести кожного поражения с применением Бирмингемского (BEBS), индекс BEBS прямо пропорционально коррелирует со степенью поражения кожного покрова ($r>0,7$) и дает более высокие показатели у детей с ДБЭ.

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

Компьютерный анализ энергетической ценности и химического состава фактических рационов показал, что средняя суточная калорийность рационов детей составляла от 66,5% до 134,4% от нормы для здоровых детей ($M\pm m - 97,9\pm 24,7$). По отношению к энергетической потребности, рассчитанной по специальной формуле для определения пищевой потребности детям с ВБЭ, потребление энергии в обследованной группе составляло от 44,0% до 101,0% ($M\pm m - 73,6\pm 22,8$). Лишь у одного ребенка в группе детей с ДБЭ рацион соответствовал норме потребления по калорийности. Дефицит питания обратно коррелировал с показателем THINC ($p<0,005$).

Средние показатели энергетической ценности рационов и их химического состава по отношению к норме потребления представлены в таблице 2.

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

Калорийность рациона имела слабую и статистически недостоверную связь ($p>0,05$) с индексами THINC и BEBS, что говорит о комплексном нарушении нутритивного статуса у этой категории больных.

Таблица 2. Средняя энергетическая ценность и среднее потребление нутриентов по результатам компьютерного анализа химического состава рационов детей с ПБЭ и ДБЭ.

Нутриенты	Форма БЭ	
	Дистрофическая	Простая
Макронутриенты и энергетическая ценность рационов		
Калорийность, % от возрастной нормы для здоровых детей (M±σ)	66-134 (98±40)	64-141 (101±33)
Калорийность, % от нормы для больных ВБЭ (M±m)	44-101 (74±23)*	75-123 (91±21)*
Белки	82-203 (128±40)	84-175 (128±43)
Жиры	68-177 (114±36)	71-159 (110±41)
Углеводы	63-115 (84±20)	55-131 (91±29)
Микронутриенты		
Витамин А	22-387 (106±120)	32-128 (71±36)
Витамин В ₁	55-123 (87±23)	48-138 (98±38)
Витамин В ₂	57-155 (108±28)	71-189 (118±49)
Витамин С	27-106 (63±26)	98-241 (162±66)
Витамин Е	101-190 (134±34)	113-302 (204±79)
Са	38-114 (76±22)	30-136 (76±39)
Mg	84-243 (129±50)	77-180 (129±47)
P	75-167 (125±29)	71-206 (127±55)
Fe	60-141 (97±30)	84-227 (140±70)

*p<0,05

Оценка антропометрических показателей у больных с различными формами ВБЭ.

Показатели WAZ, HAZ и BAZ у детей с ПБЭ в большинстве случаев были в нормальных пределах (n=14 (82,3%)), у двоих (11,7%) детей отмечалась недостаточность питания средней степени (BAZ > -3 / < -2), у 1-го (6%) ребенка BAZ составил > +1, что говорит об избыточной массе тела. (рис. 2)

У пациентов с ДБЭ показатель WAZ был в пределах нормальных величин только у 16 детей (37,2%). Выраженное снижение показателя WAZ в пределах > -3 / < -2 отмечалось у 11 детей (25,5%), а у 15 (34,8%) детей показатель WAZ составил менее -3 (< -3). HAZ находился в нормальных пределах у 26 детей (60,5%), увеличение показателя (> +1) отмечалось у 3 детей (7%), снижение в пределах > -3 / < -2 – у 9 детей (20,9%), снижение менее -3 (< -3) – у 5 детей (11,6%). Следует отметить, что задержка роста ребенка может характеризовать наиболее тяжелые формы нутритивной недостаточности. BAZ находился в нормальных пределах (> -2 / < +1) у 13 детей (30,2%) с ДБЭ. У 11 пациентов

(25,5%) наблюдалась недостаточность питания средней степени ($BAZ > -3 / < -2$), а у 19 детей (44,1%) - тяжелая нутритивная недостаточность (BAZ ниже -3).

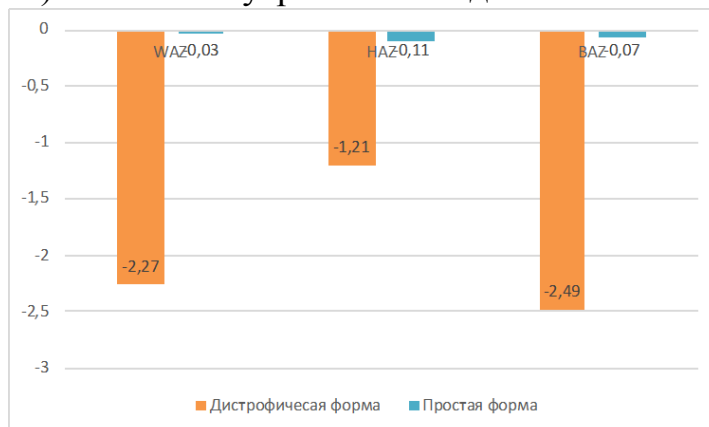


Рисунок 2. Средние показатели основных антропометрических индексов в подгруппах детей с простой и дистрофической формой ВБЭ

При сравнении антропометрических индексов детей с различными формами ВБЭ, установлены статистически достоверные различия всех индексов: BAZ ($p < 0,001$), HAZ ($p < 0,01$) и WAZ ($p < 0,001$).

Таким образом, для детей с дистрофической формой ВБЭ, в отличие от детей с простой формой заболевания, характерно снижение всех антропометрических индексов. Тяжелая недостаточность питания была выявлена почти у половины детей с ДБЭ.

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

Показатели тяжести буллезного эпидермолиза (BEBS) и показатели оценки нутритивных рисков (THINC) оказались статистически достоверно выше в группе с дистрофической формой ВБЭ ($p < 0,001$), что характеризует тяжесть этой формы как в отношении кожного патологического процесса, так и в отношении поражения ЖКТ и нарушения нутритивного статуса.

Связь Бирмингемского индекса тяжести ВБЭ (BEBS) оказалась обратной сильной ($r = -0,78$) статистически значимой ($p < 0,001$) с индексом WAZ , обратной умеренной ($r = -0,53$) статистически значимой ($p < 0,001$) – с индексом HAZ и обратной умеренной ($r = -0,65$) статистически значимой ($p < 0,001$) – с индексом BAZ . Таким образом, тяжесть кожного поражения коррелировала с нутритивным статусом ребенка.

Значения шкалы THINC варьировали от 10 до 55 (Me $30 \pm 10,47$) у детей с простой формой ВБЭ; от 25 до 95 (Me $60 \pm 17,63$) у пациентов с дистрофической и статистически значимо различались между группами. Связь

шкалы оценки нутритивных рисков (THINC) оказалась обратной сильной ($r = -0,75$) статистически значимой ($p < 0,001$) с индексом WAZ, обратной умеренной ($r = -0,47$) статистически значимой ($p < 0,001$) – с индексом HAZ и обратной умеренной ($r = -0,61$) статистически значимой ($p < 0,001$) – с индексом BAZ (рис. 3). Бирмингемский индекс также имел обратную корреляцию со всеми антропометрическими индексами.

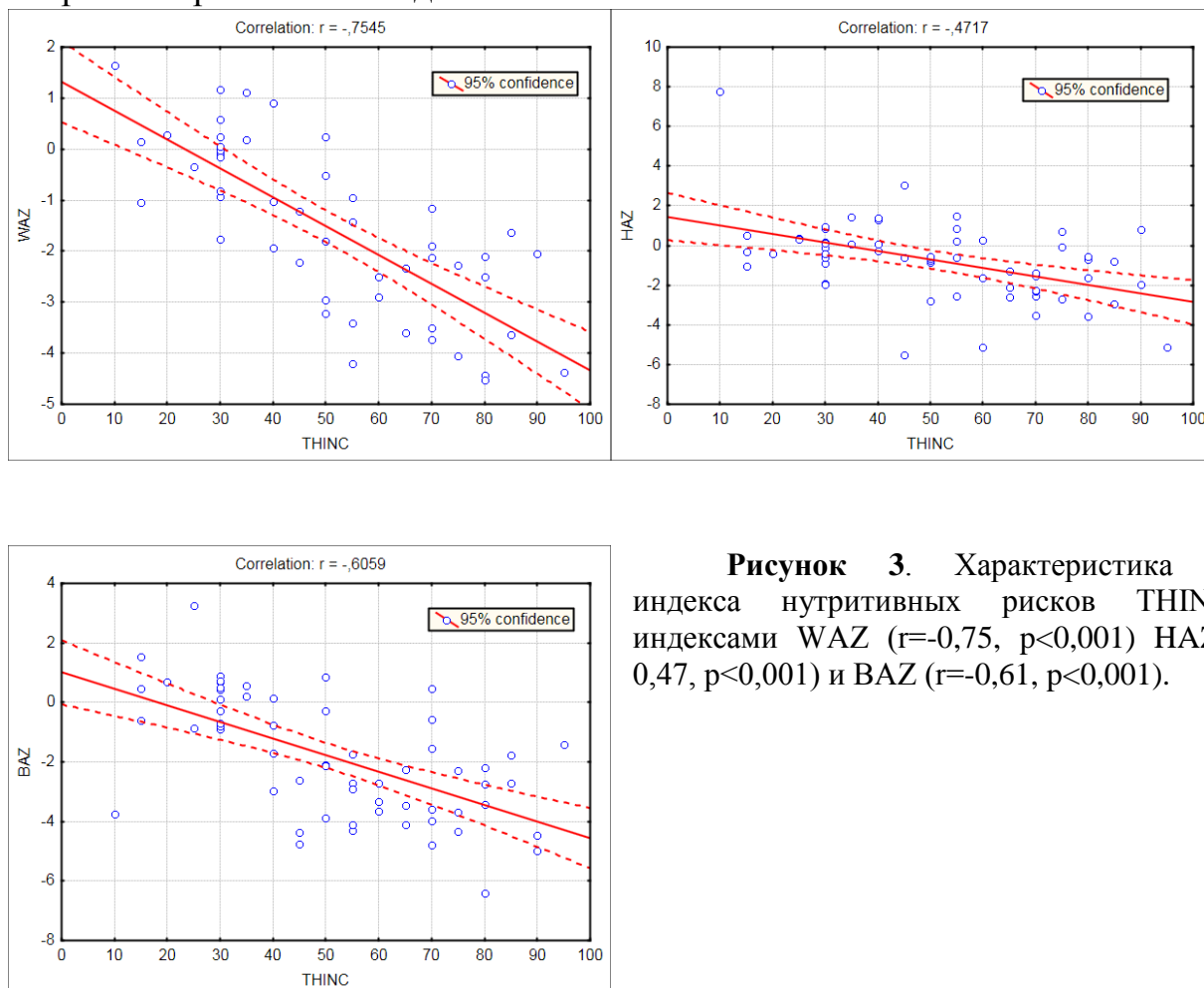


Рисунок 3. Характеристика связи индекса нутритивных рисков THINC с индексами WAZ ($r = -0,75$, $p < 0,001$) HAZ ($r = -0,47$, $p < 0,001$) и BAZ ($r = -0,61$, $p < 0,001$).

Для мониторинга эффективности диетотерапии в дальнейшем был использован показатель THINC как наиболее полно характеризующий динамику нутритивного статуса и состояния органов пищеварения ребенка.

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

Статистически достоверные различия в двух группах больных продемонстрировали такие показатели как: альбумин ($p < 0,001$), трансферрин ($p < 0,05$), общий и прямой билирубин ($p < 0,01$), АЛТ ($p < 0,1$), щелочная фосфатаза ($p < 0,001$), креатинин ($p < 0,01$) и креатининкиназа ($p < 0,01$). Выявленные закономерности отражают различия не только в нутритивном

статусе детей, но и в состоянии печени (общий и прямой билирубин, АЛТ, щелочная фосфатаза), а также активности катаболизма (креатинин и креатинкиназа). Уровень общего белка сыворотки был снижен лишь у 1 ребенка с ДБЭ. Нормальный уровень общего белка у детей с ДБЭ, даже при наличии выраженной недостаточности питания, очевидно объясняется гипергаммаглобулинемией на фоне хронического воспалительного процесса. Более того у 14 детей (32,5%) уровень общего белка был повышен. Соответственно, уровень общего белка сыворотки в отличие от уровня альбумина, не может являться биохимическим маркером нутритивного статуса у этой категории больных.

Наличие хронического воспалительного процесса у детей с ВБЭ отражается на информативности ряда показателей (в том числе общий белок, трансферрин, ферритин), что делает невозможным использование их для оценки нутритивного статуса, в результате биохимическим маркером для контроля состояния нутритивного статуса детей с ВБЭ в клинической практике может служить уровень альбумина в сыворотке крови. Снижение уровня холестерина встречалось у детей с наиболее низкими показателями нутритивного статуса и максимальными показателями индекса нутритивных ТННС, что характерно для наиболее тяжелых форм недостаточности питания.

Оценка микронутриентного статуса показала, что значимо более низким в группе детей с ДБЭ оказалось содержание таких элементов как железо ($p < 0,001$), и кальций ($p < 0,05$). Уровень железа в сыворотке крови был снижен у 37 (86,0%) детей с ДБЭ. Дефицит железа сопровождался наличием железодефицитной анемии, латентного дефицита железа не встречалось.

С надежностью более 90% можно утверждать о более низком содержании в группе этих же пациентов магния ($p = 0,07$) и более высокого содержания натрия ($p = 0,099$). Обеспеченность витамином В₁₂ была нормальной у 86,0% детей с дистрофической и 88,2% детей с простой формой ВБЭ.

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

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

BEBS отрицательно, сильно и статистически достоверно связан с альбумином ($r=-0,75$, $p<0,001$), а также умеренно с уровнем общего билирубина ($r=-0,50$, $p<0,001$), щелочной фосфатазы ($r=-0,46$, $p<0,01$), креатининкиназы ($r=-0,55$, $p<0,01$) и холестерина ($r=-0,48$, $p<0,01$). THINC обратно, умеренно и статистически достоверно связан с альбумином ($r=-0,59$, $p<0,001$), щелочной фосфатазой ($r=-0,59$, $p<0,001$) и креатининкиназой ($r=-0,49$, $p<0,01$).

Таким образом, для детей с дистрофической формой характерно снижение таких показателей, как альбумин, железо, витамин D, а также достаточно часто – снижение креатинина, ферритина, магния. Уровень альбумина в крови продемонстрировал статистически достоверную связь, как с основными антропометрическими индексами, так с индексами THINC и BEBS. Соответственно, оптимальным биохимическим маркером для контроля состояния нутритивного статуса детей с ВБЭ является уровень альбумина в сыворотке крови.

Денситометрия и оценка костного возраста. При анализе данных денситометрии у 15 человек установлено, что среднее значение показателя Z-score составило $-2,17 (\pm 1,44)$, что говорит о снижении минеральной плотности костей в группе пациентов с ДБЭ.

Результаты оценки сенсibilизации к пищевым аллергенам у детей с сопутствующей пищевой аллергией

Сенсibilизация к белку коровьего молока и его фракциям выявлена у 5 детей с ДБЭ. У 4 детей определялись повышенные титры sIgE к белку куриного яйца. sIgE к другим пищевым белкам животного происхождения также выявлялись от низкого до умеренно высокого класса сенсibilизации. Продукты растительного происхождения выступали этиологическим фактором ПА у 6 детей, что было подтверждено наличием sIgE и реакциями на данные продукты в анамнезе.

ОРГАНИЗАЦИЯ ПИТАНИЯ И НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ БУЛЛЕЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ.

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

В ходе проведения работы были разработаны и применены **алгоритмы организации нутритивной поддержки** детей с ВБЭ (рис. 4, 5)



Рисунок 4. Общий алгоритм организации питания и нутритивной поддержки детей с ВБЭ.

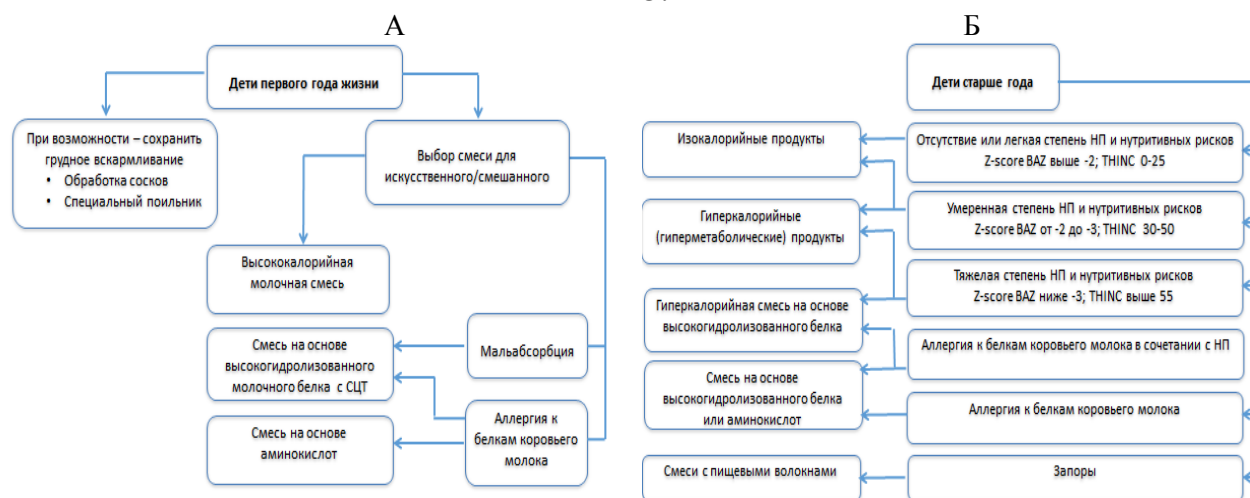


Рисунок 5. Алгоритм выбора специализированной смеси для организации нутритивной поддержки детей с ВБЭ первого года жизни (А) и детей старше 1 года (Б).

Помимо коррекции основной части рациона, больные с ВБЭ нуждаются в дополнительной контроле обеспеченности и дотации микронутриентов (кальция и витамина D, железа) применении витаминно-минеральных комплексов.

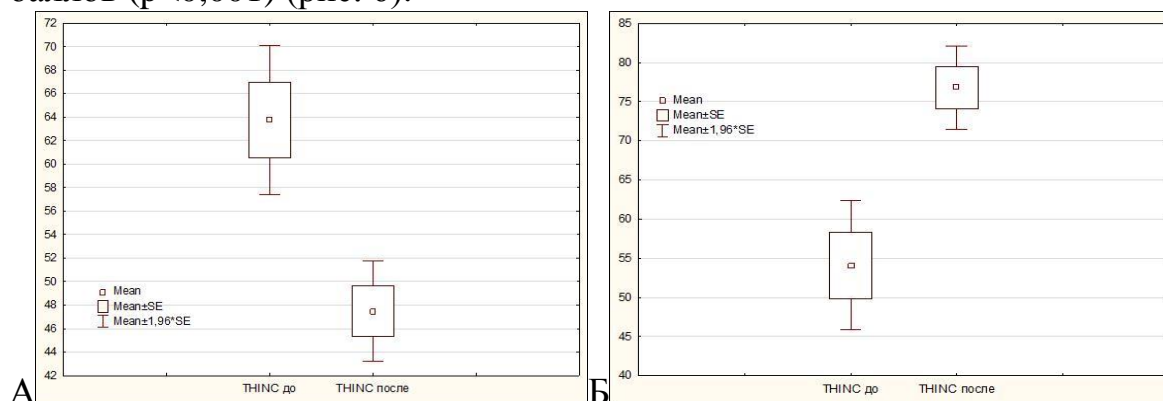
Мониторинг основных лабораторных, включая показатели клинического анализа крови, уровень мочевины и электролитов, креатинина, кальция, фосфора, витамина D₃, общий белок, альбумин, холестерин, щелочную

фосфатазу, железо сыворотки детям с ВБЭ следует оценивать каждые 6 - 12 месяцев, при необходимости – чаще.

Оценка эффективности нутритивной поддержки проводилась в 3 этапа. **На первом этапе** во время стационарного обследования и лечения оценивалась переносимость назначенных продуктов и адекватность созданного рациона. Прибавка массы тела считалась оптимальной, если она превышала 10 г/кг в сутки, средней — 5-10 г/кг в сутки и низкой — менее 5 г/кг в сутки.

На втором этапе— через 1 месяц после выписки из стационара на основе телефонного мониторингования оценивалась эффективность диетотерапии по таким показателям как прибавка массы тела, динамика ВAZ, динамика THINC, уровень альбумина сыворотки крови. Показана эффективность использования специализированного гиперкалорийного продукта с пищевыми волокнами. У детей, получавших продукт в полном объеме, отмечалась прибавка массы тела до 3,8г/кг/сут (за месяц 500-2000 г, в среднем 1011,8±556,6г), положительная динамика ВAZ и THINC.

Третий этап оценки эффективности нутритивной поддержки осуществлялся через 6 мес. Помимо антропометрических индексов оценивались THINC и уровень альбумина в крови. THINC в группе пациентов с ДБЭ, полностью выполнивших лечебную программу, статистически достоверно ($p<0,001$) снизился с 63,8 до 47,5 баллов, тогда как у больных, не выполнивших лечебной программы, значимо повысился от 54,1 баллов до 76,8 баллов ($p<0,001$) (рис. 6).



$p<0,001$.

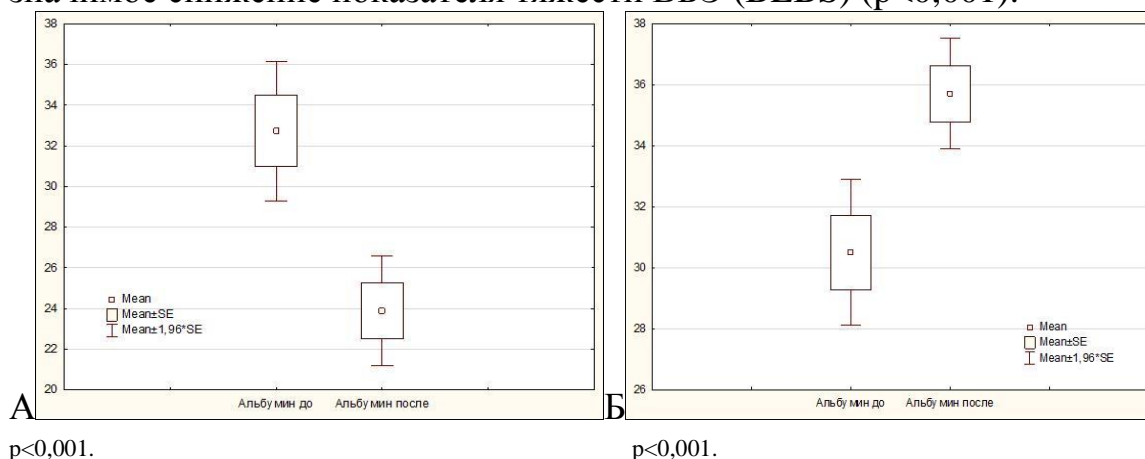
$p<0,001$.

Рисунок 6. Динамика индекса нутритивных рисков THINC в группе пациентов с ДБЭ, полностью (А) и не полностью (Б) выполнивших лечебную программу

Уровень альбумина статистически достоверно ($p<0,001$) повысился с 30,5 г/л до 35,7 г/л в группе больных, полностью соблюдавших лечебный режим и рекомендации лечащих врачей и статистически достоверно ($p<0,001$) снизился

с 32,7 г/л до 23,9 г/л в группе, не полностью выполнивших программу лечения (рис. 7).

Одновременно с этим в группе больных, полностью соблюдавших лечебный режим и рекомендации лечащих врачей, в отличие от группы детей, не полностью выполнивших лечебную программу, отмечалось статистически значимое снижение показателя тяжести ББЭ (BEBS) ($p < 0,001$).



р<0,001.

р<0,001.

Рисунок 7. Динамика уровня содержания альбумина в группе пациентов с ДБЭ, полностью (А) и не полностью (Б) выполнивших лечебную программу

Выводы:

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

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

3. Среди лабораторных показателей оценки нутритивного статуса наибольшую клиническую значимость у детей с врожденным буллезным эпидермолизом имеет содержание альбумина сыворотки крови, характеризующееся положительной корреляцией с индексом WAZ ($r=0,54$, $p < 0,001$), HAZ ($r=0,40$, $p < 0,05$), BAZ ($r=0,53$, $p < 0,001$) и статистически значимо

более низким уровнем в группе детей с дистрофической формой заболевания ($p < 0,001$), в сравнении с простой формой заболевания. Снижение уровня холестерина в сыворотке детей с врожденным буллезным эпидермолизом отражает наиболее тяжелую степень недостаточности питания. Железодефицитная анемия выявлена у 86,0% детей с дистрофическим буллезным эпидермолизом. Дефицит витамина D отмечен у всех детей, не получавших саплементацию.

4. Индекс нутритивных рисков (THINC) статистически значимо выше в группе с дистрофической формой буллезного эпидермолиза, имеет обратную статистически значимую связь с WAZ ($r = -0,75$, $p < 0,001$) и уровнем альбумина ($r = -0,59$, $p < 0,001$) в сыворотке крови.

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

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

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

Практические рекомендации.

1. Учитывая выраженное нарушение нутритивного статуса у детей с дистрофическим буллезным эпидермолизом в комплекс лечебных мероприятий при данном состоянии должна быть включена персонализированная нутритивная поддержка с использованием специализированных смесей для энтерального питания (изокалорийных или гиперкалорийных).

2. Для мониторинга эффективности нутритивной поддержки детей с дистрофическим буллезным эпидермолизом наиболее целесообразно

использование шкалы нутритивных рисков THINC, индекса BAZ и уровня альбумина в сыворотке крови.

3. В связи с высокой частотой выявления пищевой аллергии у детей с дистрофическим буллезным эпидермолизом, детям с данной формой заболевания необходимо проводить прицельное аллергологическое обследование для выявления пищевой аллергии с последующей коррекцией рекомендаций по диетотерапии и подбором специализированных смесей.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз: клиническое наблюдение. Епишев Р.В., Чикин В.В., Волнухин В.А., Капшусева И.А., Трухачев М.М. Вестник дерматологии и венерологии. 2013. № 6. С. 94-99.
2. К вопросу о диагностике врожденного буллезного эпидермолиза. Альбанова В.И., Чикин В.В., Епишев Р.В. Вестник дерматологии и венерологии. 2014. № 3. С. 53-59.
3. Современные методы терапии врожденного буллезного эпидермолиза. Кубанов А.А., Альбанова В.И., Чикин В.В., Епишев Р.В. Вестник дерматологии и венерологии. 2014. № 6. С. 47-56.
4. Коррекция нутритивного статуса в комплексной терапии детей, страдающих дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза диагностика в педиатрии. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Чумбадзе Т.Р., Петровская М.И., Митюшин И.Л. Педиатрическая фармакология. 2016. Т. 13. № 6. С. 577-587.
5. Применение иммуноглобулина человека нормального (ИЧН) в комплексной терапии у детей с врожденным буллезным эпидермолизом (ВБЭ). Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т. Вопросы современной педиатрии. 2016. Т. 15. № S1. С. 195.
6. Баллонная дилатация стриктур пищевода у детей с буллезным эпидермолизом: описание серии случаев. Тупыленко А.В., Лохматов М.М., Мурашкин Н.Н., Дьяконова Е.Ю., Филинов И.В., Максимова С.А., Епишев Р.В., Суркова И.А., Будкина Т.Н., Олдаковский В.И. Педиатрическая фармакология. 2017. Т. 14. № 1. С. 49-54.
7. Nutritional status in patients with different forms of epidermolysis bullosa. Makarova S., Namazova-Baranova L., Murashkin N., Yasakov D., Epishev R., Petrovskaya M., Ereshko O., Chumbadze T. Archives of Disease in Childhood. 2017. Т. 102. № S2. С. A49-A50.
8. Оценка нутритивного дисбаланса у детей с врожденным буллезным эпидермолизом. Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г., Епишев Р.В., Ясаков Д.С., Ерешко О.А., Чумбадзе Т.Р., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2018. № 1. С. 61-65.
9. Пищевая аллергия у детей с врожденным буллезным эпидермолизом. Результаты собственного наблюдательного исследования. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н., Вишнёва Е.А., Епишев Р.В., Чумбадзе Т.Р., Кожевникова О.В.,

Сновская М.А., Ерешко О.А., Балабекова Ф.Е., Ясаков Д.С. Вестник Российской академии медицинских наук. 2018. Т. 73. № 1. С. 49-58.

- 10. Целесообразность исследования состава тела с целью оценки и мониторинга нутритивного статуса у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Чумбадзе Т.Р., Ясаков Д.С. Педиатрическая фармакология. 2018. Т. 15. № 2. С. 179-183.**
11. Пат. 2657542 РФ. Способ обследования детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза. / Л.С. Намазова-Баранова, С.Г. Макарова, Н.Н. Мурашкин, Р.В. Епишев, Т.Р. Чумбадзе, О.В. Кожевникова, М.А. Сновская // 2018

Список сокращений:

ВБЭ – врожденный буллезный эпидермолиз
 ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
 ДБЭ – дистрофическая форма врожденного буллезного эпидермолиза или дистрофический буллезный эпидермолиз
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
 МПК – минеральная плотность костной ткани
 НИИ – научно исследовательский институт
 НМИЦ здоровья детей – Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей
 ПБЭ – простая форма врожденного буллезного эпидермолиза или простой буллезный эпидермолиз
 ПК – персональный компьютер
 ППП – пакет прикладных программ
 ППТ – площадь поверхности тела
 РФ – Российская Федерация
 BAZ – z-score индекс массы тела/возраст
 VEBS (The Birmingham Epidermolysis Bullosa Severity score) – Бирмингемский индекс тяжести буллезного эпидермолиза
 COL17A1 – коллаген 17 типа
 COL7A – коллаген 7 типа
 DSP - десмоплакин
 HAZ - z-score длина тела (рост)/возраст
 KRT14 – кератин 14 типа
 KRT5 – кератин 5 типа
 Me – медиана
 n –объем выборки (число обследованных детей)
 PLEC - плектин
 TGM5 – трансглутаминаза 5
 THINC - Tool to Help Identify Nutritional Compromise Nutritional Compromise – шкала оценки нутритивных рисков
 WAZ - z-score масса тела/возраст
 Z-score - отклонение значений индивидуального показателя от среднего значения для данной популяции, деленное на стандартное отклонение среднего значения