

ПРОНИНА Ирина Юрьевна

**Статус витамина D и состояние метаболизма костной ткани
у детей с врожденным буллезным эпидермолизом**

3.1.21. – Педиатрия

3.1.23. - Дерматовенерология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Доктор медицинских наук

Доктор медицинских наук, профессор

Макарова Светлана Геннадиевна

Мурашкин Николай Николаевич

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор РАН,

заведующая отделением педиатрической

гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии

ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания,

биотехнологии и безопасности пищи»

Строкова Татьяна Викторовна

Доктор медицинских наук, профессор,

профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии

Академии постдипломного образования

ФГБУ «Федеральный научно-клинический

центр ФМБА России

Матушевская Елена Владиславовна

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «13» июня 2023 года, в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.026.01 в ФГАУ "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1 и на сайте [http:// www.nczd.ru](http://www.nczd.ru)

Автореферат разослан « _____ » _____ 2023 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор РАН

Винярская Ирина Валериевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) — это группа редких генетически детерминированных наследственных заболеваний, характеризующихся хрупкостью кожного покрова и слизистых оболочек с образованием пузырей и/или эрозий при незначительной травме (Bardhan A. et. al., 2020). Как известно, причиной развития ВБЭ является наличие генетических мутаций, нарушающих синтез структурных белков дермы и дермоэпидермального соединения (Has C. et. al., 2018).

Для дистрофической формы ВБЭ (ДБЭ) характерно рецидивирующее воспаление вновь образующихся ран, их рубцевание и фиброз, способствующие развитию контрактур и псевдосиндактилий, что усугубляет тяжесть состояния и снижает качество жизни (Has C. et. al., 2020). Большое по площади поражение кожного покрова способствует потере жидкости, высокому катаболическому распаду белка, его потери и увеличению теплоотдачи. Это сопровождается недостаточной всасываемостью полезных элементов из-за проблем со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (Fine J.D. et. al., 2014). Такой комплекс факторов приводит к истощению компенсаторных возможностей организма, дефициту микро- и макроэлементов, в том числе кальция и витамина D, развитию недостаточности питания (Мурашкин Н.Н. с соавт., 2018).

Витамин D необходим для всасывания кальция в кишечнике, что обеспечивает минерализацию костной ткани. При тяжелом течении ДБЭ с обширным поражением кожных покровов возможности эндогенного синтеза витамина D резко ограничены. В случае его недостаточности или дефицита происходит нарушение баланса между содержанием органического матрикса и минерального компонента в костной ткани. Несмотря на известную проблему развития вторичного остеопороза у пациентов с ДБЭ, исследований, посвященных данному вопросу, крайне мало как в России, так и за рубежом, что обусловлено в первую очередь редкостью патологии (Мурашкин Н.Н. с соавт., 2019). В то же время, вопрос коррекции минеральных и костных нарушений требует решения.

Степень разработанности темы

ВБЭ наряду с «классическими» проявлениями со стороны кожного покрова и ЖКТ, обусловленными патогенезом заболевания, характеризуется сложной цепочкой последующих за ними осложнений, таких как потеря жидкости, повышенный катаболизм с дефицитом белка, истощение компенсаторных механизмов с развитием дефицита макро- и микроэлементов (Мурашкин Н.Н. с соавт., 2018). Отсроченные проявления дефицита кальция и витамина D при отсутствии их должной медикаментозной компенсации, такие как костные деформации, переломы и остеопороз значительно снижают качество жизни, приводя к ранней инвалидизации и высокой смертности (Тыртова Д.А. с соавт., 2009; Reyes M.L. et. al., 2002). Существуют

немногочисленные зарубежные и единичные российские исследования, но на малых выборках, в которых низкая обеспеченность витамином D, кальцием и костные нарушения у пациентов с ВБЭ все чаще выявляются, и исследователи ставят вопрос о важности их коррекции (Епишев Р.В., 2018; Hubbard L.D., 2016). Изучение минерального и костного обмена у детей с ВБЭ поможет оптимизировать диагностику данных нарушений на ранних этапах, а оценка эффективности проводимой терапии позволит разработать алгоритмы медикаментозной терапии и предотвратить костные осложнения.

Цель научного исследования

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

Задачи научного исследования

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

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

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

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

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

Научная новизна

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

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

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

4. Впервые в мире у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза проанализирована эффективность терапии

Колекальциферолом в разных возрастных группах и изучены показатели минерального и костного обмена на фоне терапии витамином D.

5. На основании логистической модели рассчитаны персонализированные оптимальные профилактические дозы витамина D, необходимые после окончания применения лечебных доз, в зависимости от возраста пациента и достигнутого уровня обеспеченности. Охарактеризованы группы пациентов, у которых необходимо применять более высокие дозы препаратов витамина D.

Теоретическая и практическая значимость

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

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

Коррекцию статуса витамина D необходимо осуществлять в комплексе мероприятий, направленных на улучшение нутритивного статуса. Для достижения оптимальных значений уровня витамина D и кальция, и предотвращения костных нарушений, недостаточно применять лечебные смеси и продукты, обогащенные витамином D. Полученные в ходе исследования данные, позволили разработать персонализированные алгоритмы назначения профилактических доз Колекальциферола, в комплексном лечении детей с врожденным буллезным эпидермолизом, в зависимости от исходного статуса витамина D и возраста пациента. По результатам работы предложены дополнения для внедрения в существующие клинические рекомендации и стандарты лечения детей с врожденным буллезным эпидермолизом.

Внедрение результатов работы в практику

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

Личное участие автора в получении научных результатов

Автором проведен обзор литературы по данной научной проблеме, определены цель и задачи научной работы, положения, выносимые на защиту, разработан дизайн и сформированы подгруппы для каждого этапа исследования; выполнена непосредственная клиническая работа с пациентами, а также создание, обработка, анализ базы данных и интерпретация полученных результатов с написанием публикаций и подготовкой докладов.

Методология и методы исследования

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

Основные положения, выносимые на защиту

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

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

3. У детей с дистрофическим врожденным буллезным эпидермолизом компрессионные переломы поясничного отдела позвоночника выявлены в 2,8% случаев. N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа (P1NP), С-концевой

телопептид коллагена 1-типа (СТх), остеокальцин (ОС), щелочная фосфатаза (ЩФ) являются надежными показателями диагностики и динамического наблюдения при костных нарушениях у пациентов дистрофической формой заболевания, наряду с рентгеновской денситометрией позвоночника. Наиболее ранним маркером активного костного обмена является P1NP.

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

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

Степень достоверности результатов

Несмотря на редкость патологии, в исследование было включено достаточное количество пациентов, в результате чего были сформированы статистически сопоставимые группы. В исследовании использовались современные методы статистического анализа.

Апробация работы

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

Публикации

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

Структура и объем диссертации

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

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проводилась в период с июля 2020 г. по ноябрь 2021 г. в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (директор – д.м.н., профессор Фисенко А.П.) на базе отделения дерматологии с группой лазерной хирургии (руководитель отделения д.м.н., профессор Мурашкин Н.Н.) и отдела профилактической педиатрии Центра профилактической педиатрии (руководитель Центра профилактической педиатрии д.м.н., Макарова С.Г.). Лабораторно-инструментальные исследования проводились в лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии (заведующая лабораторией д.м.н. Семикина Е.Л.) и отделе лучевой диагностики (заведующий отделом, к.м.н. Аникин А.В.). Исследование было одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (протокол № 13 от 20.11.2020 г.).

В исследование включено 118 детей с ВБЭ от 1 года до 18 лет: 71 с ДБЭ (39 девочек, 32 мальчика) и 47 с ПБЭ (19 мальчиков, 28 девочек). Для подтверждения клинического диагноза проводилось молекулярно-генетическое исследование.

Критерии включения: дети с ВБЭ в возрасте от 1 года до 18 лет; подписанное информированное согласие родителей/законных представителей ребенка на участие в исследовании. *Критерии исключения:* острое инфекционное заболевание в день, когда было запланировано взятие крови; прием бисфосфонатов; другие формы ВБЭ.

Согласно дизайну исследования, проведено комплексное поэтапное физикальное, лабораторное и инструментальное исследование. Для детального анализа минерального и костного обмена проводился анализ в подгруппах пациентов с ДБЭ (n=71): по уровню кальция (пациенты с гипокальциемией (подгруппа «1А», кальций общий менее 2,2 ммоль/л, n=28) и с нормокальциемией (подгруппа «1Б», кальций общий \geq 2,2 ммоль/л, n=43); по уровню витамина D (подгруппа «2А» с уровнем 25(OH)D менее 30 нг/мл (n=45) и подгруппа «2Б» с уровнем 25(OH)D более 30 нг/мл (n=26)); по степени недостаточности питания: дети с Z-score BAZ <-2 – легкой

недостаточностью питания, включены в подгруппу «3А» (n=44); дети с Z-score BAZ >-3 / <-2 – умеренной белково-энергетической недостаточностью (БЭН), в подгруппу «3Б» (n=7); дети с Z-score BAZ < -3 – тяжелой БЭН, в подгруппу «3В» (n=20); в возрастных подгруппах - 1-3 года (n=16), 3-7 лет (n=17), 7-12 лет (n=23), подгруппа 12-18 лет (n=15), а также в зависимости от мобильности (выполняющие адекватную физическую нагрузку – дети самостоятельно передвигались, ежедневно (в течение 30-60 минут) проходили занятия умеренной интенсивностью (пробежка, ходьба, гимнастика) (n=39); передвигающиеся самостоятельно, но ограниченно (ходьба, лечебно-физическая культура, выполнение домашних дел) n=24); передвигающиеся на инвалидном кресле (n=8). У всех были исследованы минеральный и костный обмен до и на фоне 6 мес. терапии Колекальциферолом (водный раствор).

Клинические методы исследования

Диагноз ВБЭ выставлялся на основе общепринятых критериев, верификация клинической формы ВБЭ проводилась на основании генетического исследования.

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). Для определения нарушений нутритивного статуса использовался критерий Z-score (Reimer A. et al., 2020).

Оценка фактического питания и анализ химического состава рациона

Энергетическая потребность детей с ВБЭ рассчитывалась по специальной формуле (Haynes L., 2007). Анализ химического состава рациона проводился с применением компьютерной программы Nutrilogic.

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

Лабораторные методы исследования

Для определения биохимических показателей: альбумин, щелочная фосфатаза, креатинин, магний, фосфор, кальций общий использована аппаратура UniCel DxС 800 Synchron Clinical Systems (Beckman Coulter, USA). Для исключения ложнозаниженных и ложнозавышенных показателей кальция крови производили перерасчет его концентрации с поправкой на уровень альбумина крови по специальной формуле (Мокрышева Н.Г., 2021).

25(ОН)D, основные маркеры костного обмена (остеокальцин, СТх, P1NP и ПТГ исследовали электрохемилюминесцентным методом (ECLIA) на анализаторе Cobas 6000 Module e601 (Roche, Швейцария). Референсные интервалы были следующими: альбумин 35-54 г/л, креатинин 27-62 мкмоль/л, ЩФ 60-400 Ед/л, магний 0,7-0,86 ммоль/л, кальций общий и скорректированный на альбумин 2,2-2,7 ммоль/л, 25(ОН)D

30-100 нг/мл (недостаточность 20-29, дефицит 10-19, глубокий дефицит менее 10), ПТГ 10-65 пг/мл, остеокальцин для девочек: 6 мес. - 7 лет - 44-130 нг/мл, 7-10 лет - 73-206 нг/мл, 10-13 лет - 77-262 нг/мл, 13 - 16 лет - 33-222 нг/мл, 16-18 лет - 24-99 нг/мл, остеокальцин для мальчиков: 6 мес. - 7 лет - 39-121 нг/мл, 7-10 лет - 66-182 нг/мл, 10-13 лет - 85-320 нг/мл, 13 - 16 лет - 70-336 нг/мл, 16-18 лет - 43-237 нг/мл; СТх для девочек < 0,573 нг/мл, СТх для мальчиков < 0,584; P1NP для девочек 15,1-58,6 нг/мл, P1NP для мальчиков 15-115 нг/мл.

Инструментальные методы исследования

Определение минеральной плотности костной ткани (МПК) осуществляли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) поясничного отдела позвоночника L1-L4 на LunarDPX-MD (GE Medical Systems, USA, 07-2012). Согласно клиническим рекомендациям по остеопорозу (Мельниченко Г.А. Белая Ж.Е. с соавт., 2017), у детей для оценки МПК использовался Z-критерий DXA. Диапазон значений по Z-критерию от -1,0 SD до -2,5 SD расценивали как остеопению; от -2,5SD и ниже - как остеопороз. Окончательный результат Z-критерия DXA анализировали при пересчете на костный возраст ребенка, который оценивался по данным рентгенографии кистей (Жуковский М.А., 1995). Детям до 5 лет DXA не проводилась.

Статистические методы исследования.

Статистический анализ проведен с использованием Statistica 13 (StatSoft, США). Описательная статистика количественных показателей представлена медианами, первым и третьим квартилями в виде Me [Q1; Q3]. Сравнение двух независимых групп для количественных данных выполнялось с помощью критерия Манна-Уитни (U-тест). Корреляционный анализ проведен по методу ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Общеклиническая характеристика групп пациентов

В исследование было включено 118 детей с ВБЭ в возрасте от 1 года до 18 лет. Все дети были распределены на 2 группы в зависимости от формы буллезного эпидермолиза: ПБЭ (n=47) и ДБЭ (n=71). В группе с ПБЭ было 28 девочек (60%) и 19 мальчиков (40%) (медиана возраста составила 8,42 лет [3,75;13]); в группу с ДБЭ входили 39 девочек (55%) и 32 мальчика (45%) (медиана возраста 7,08 лет [3,5; 11,33]). Среднее значение индекса BEBS у детей с ДБЭ составило $50,5 \pm 14,9$, в то время как среднее значение индекса у детей с ПБЭ составило $15,9 \pm 10,9$ ($p < 0,001$).

Оценка фактического питания

с анализом химического состава рационов детей с ВБЭ

При ДБЭ рацион в большинстве случаев не соответствовал даже возрастным нормам потребления макро- и микронутриентов, а в 9,3% - полностью не покрывал потребность в энергии.

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

При статистическом анализе связи калорийности рациона, шкалы оценки нутритивных рисков THINC и индекса тяжести BEBS выявлена слабая и статистически недостоверная связь ($p > 0,05$), что говорит о комплексном нарушении нутритивного статуса у этой категории больных.

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

Анализ антропометрических показателей больных ВБЭ

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

В группе ДБЭ медиана возраста у мальчиков составила 5,75 лет [3,13; 10,46], у девочек 8,5 лет [3,67; 11,92] ($p > 0,05$). Z-score BAZ был в пределах нормальных величин только у 38 детей (53,5%). Легкая БЭН отмечена у 6 пациентов (8,5%). У 7 пациентов (9,8%) наблюдалась умеренная БЭН, а у 20 (28,2%) – тяжелая БЭН.

В группе ДБЭ Z-score всех антропометрических показателей были статистически значимо ниже ($p < 0,05$) (таб. 1).

Таблица 1. Сравнение антропометрических показателей между группами детей с ПБЭ и ДБЭ.

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

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

Статус витамина D

Анализ фактических рационов показал недостаточное потребление продуктов, являющихся пищевыми источниками витамина D, что подтвердил компьютерный анализ химического состава рационов. Несмотря на то, что большинство детей с ДБЭ (83%) получали в качестве нутритивной поддержки специализированные продукты, доза витамина D, получаемого со специализированными смесями составляла от 44 МЕ

до 800 МЕ (Ме 200 МЕ [100; 500]). В среднем по группе потребление витамина D с пищевыми источниками, включая специализированные продукты, составило 600 МЕ [250; 800].

При оценке уровня обеспеченности витамином D по содержанию его в сыворотке крови, нормальный статус витамина D был установлен у 34% детей с ПБЭ и у 36,6% детей с ДБЭ ($p > 0,05$), недостаточность витамина D среди всех детей с ВБЭ - у 35 детей (29,7%), дефицит - у 31 детей (26,3%), глубокий дефицит - у 10 детей (8,5%). В группе с ПБЭ медиана уровня витамина D в сыворотке крови была выше, чем в группе с ДБЭ (25,5 нг/мл [16,74; 32,3] vs 22,1 нг/мл [14,4; 39,08]), однако разница не была статистически значима ($p = 0,524$). Дефицит витамина D чаще встречался осенью, а зимой его уровень продолжал снижаться, однако статистически значимых сезонных различий выявлено не было ($p = 0,223$). После проведения многофакторного регрессионного анализа с низким статусом витамина D ассоциировались клиническая форма ВБЭ и возраст ребенка (рис. 1).

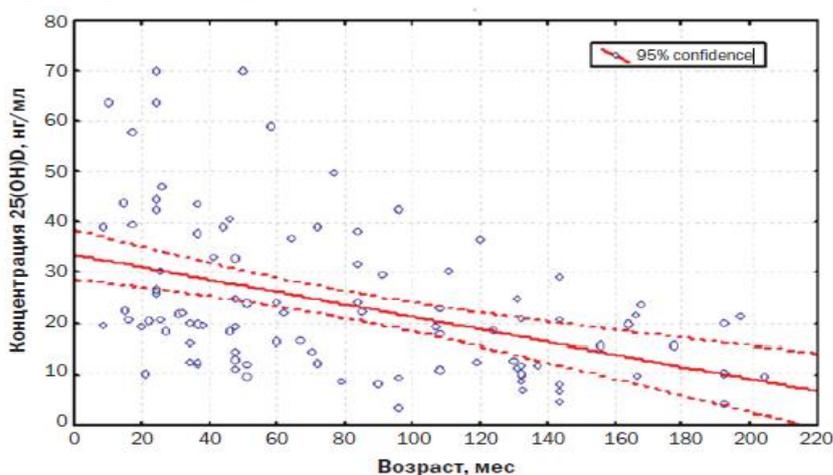


Рисунок 1. Взаимосвязь уровня 25(OH)D с возрастом

Состояние минерального и костного обмена у детей с ВБЭ

У детей с ПБЭ были нормальными показатели кальция, фосфора и ПТГ, в связи с чем у большинства не было снижения МПК (87,2%).

У пациентов с ДБЭ медиана уровня общего кальция в сыворотке крови составила 2,28 ммоль/л [2,15; 2,43], отмечалась высокая частота гипокальциемии по общему кальцию (39,4%). Гипокальциемия напрямую зависела от уровня витамина D: у всех пациентов с гипокальциемией уровень 25(OH)D был ниже 30 нг/мл. Эти два фактора отрицательно влияли на МПК по данным DXA.

У 39 пациентов (54,9%) была выявлена гипоальбуминемия (Ме 36,6 г/л [30,2; 41,2]), поэтому, для исключения ложнозаниженных показателей кальция был проведен пересчет кальция на альбумин. При пересчете частота истинной гипокальциемии составила 10% (Ме 2,38 ммоль/л [2,25; 2,48]). Кальций, скорректированный по уровню альбумина, отражает истинный уровень кальция в сыворотке крови, с учетом изменения в концентрации альбумина, рН крови, влияния применения различных

лекарств, или жирных кислот, связанных с альбумином, а также необычных сывороточных белков.

Снижение МПК до уровня остеопении отмечалось у 24 пациентов (33,8%), остеопороз - у 14 детей (19,7%). Компрессионные переломы поясничного отдела позвоночника были выявлены в 2,8% случаев. Повышение уровня ЩФ и ее высоконормальные значения были отмечены у 4 пациентов, высокие значения P1NP – у 91,5%, СТх – у 98,6%, а повышение остеокальцина – у 40,8% пациентов. Отставание в костном возрасте у детей с ДБЭ отмечено у 17 мальчиков (24%, на 20 мес. [7; 48]), и у 25 девочек (35,2%, на 34 мес. [15; 48]). При сравнительном анализе пациентов с ПБЭ и пациентов с ДБЭ были выявлены статистически значимые различия по уровням ПТГ, общего кальция, альбумина, креатинина, а также остеокальцина, BMD и Z-критерия DXA (табл.2).

Таблица 2. Сравнительная характеристика показателей минерального и костного обмена в группе с ПБЭ и в группе с ДБЭ.

Показатель	ДБЭ (n = 71) Me [Q1; Q3]	ПБЭ (n = 47) Me [Q1; Q3]	p, U-тест
ПТГ, пг/мл	32,2 [21,12; 41]	40,3 [33,2; 50,12]	0,001*
Кальций общий, ммоль/л	2,28 [2,15; 2,43]	2,46 [2,42; 2,54]	0,001*
Альбумин, г/л	36,6 [30,2; 41,2]	43,4 [41,94; 45,2]	0,001*
Креатинин, мкмоль/л	32,28 [25; 38,6]	36,79 [31,89; 49,22]	0,008*
Остеокальцин, нг/мл	63,9 [40,53; 84,5]	100,9 [56,9; 141,1]	0,001*
BMD	0,56 [0,46; 0,78]	0,83 [0,69; 1,01]	0,001*
Z-критерий DXA, SD	-1,5 [-2,2; -0,4]	-0,4 [-1,1; 0,6]	0,001*

*Примечание: *значимые отличия*

В подгруппе с уровнем общего кальция менее 2,2 ммоль/л отмечалась недостаточность/дефицит витамина D и уровень 25(OH)D был значимо ниже, чем в подгруппе с нормальным уровнем кальция ($p < 0,05$). Также были ниже уровни фосфора, остеокальцина, СТх и ЩФ ($p < 0,05$) (таб. 3).

Таблица 3. Сравнение показателей в подгруппах, разделенных по уровню общего кальция

Показатель	Подгруппа с гипокальциемией по общему кальцию (n=28), Me [Q1; Q3]	Подгруппа с нормокальциемией по общему кальцию (n=43), Me [Q1; Q3]	p, U-test
Фосфор, ммоль/л	1,5 [1,37; 1,6]	1,63 [1,51; 1,75]	<0,001*
25(OH)D, нг/мл	14,82 [10,63; 24,34]	26,35 [18,3; 43,77]	<0,001*
ЩФ, Ед/л	122 [78; 135,86]	178 [139,31; 232,74]	0,001
Остеокальцин, нг/мл	53,16 [32,86; 64,61]	73,61 [44,43; 111,9]	<0,001*
СТх, нг/мл	1,22 [0,93; 1,38]	1,49 [1,2; 1,83]	0,015

*Примечание: *значимые отличия*

Выявлена прямая связь средней силы между общим кальцием и ЩФ ($r=0,550$, $p=0,001$); общим кальцием и 25(OH)D ($r=0,422$, $p=0,001$), общим кальцием и Z-критерием DXA ($r=0,340$, $p=0,004$) и отрицательная слабая связь между общим кальцием и снижением МПК ($r= -0,372$, $p=0,001$), между 25(OH)D и ЩФ ($r=0,317$, $p=0,007$) (рис. 2).

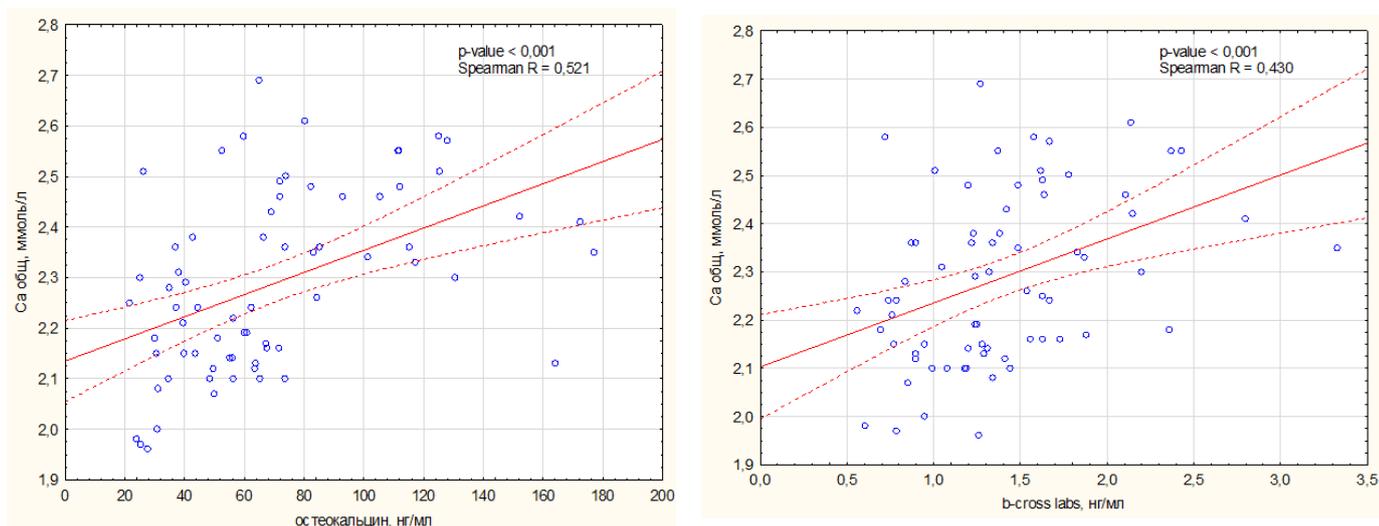


Рисунок 2. Корреляция уровня кальция с остеокальцином, и кальция с СТх у пациентов с ДБЭ до терапии Колекальциферолом

Субоптимальная обеспеченность витамином D (в 63,4% случаев), при сопутствующей гипокальциемии по общему кальцию (39,4% случаев) имели тесную корреляцию с маркерами костной резорбции, что говорит о более активных процессах костного обмена.

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

В подгруппе пациентов со значениями 25(OH)D менее 30 нг/мл (медиана уровня витамина D 16 нг/мл [11,2; 21,31], $n=45$) были статистически значимо ниже уровни ЩФ по сравнению с детьми с уровнем 25(OH)D более 30 нг/мл (Me 41,33 нг/мл [38,27; 47,7], $n=26$) ($p=0,001$). Маркеры формирования костной ткани (остеокальцин, ЩФ и P1NP), и маркеры ее резорбции (СТх) зависели от статуса 25(OH)D, и были ниже в случае недостаточности и дефицита витамина D.

В подгруппе детей с резко сниженной физической нагрузкой уровень витамина D был самым низким и составил 13,92 нг/мл [10,9; 26,9] ($p>0.05$), достоверно чаще встречался остеопороз ($p=0,008$, тест χ^2 Пирсона).

Как видно из анализа, маломобильные тяжелые пациенты, состояние которых характеризовалось низким нутритивным статусом, имели ниже уровень кальция, 25(OH)D и у них чаще встречалось выраженное снижение минеральной плотности костей (остеопения в 62,5% случаев, остеопороз в 37,5%) (рис. 3).

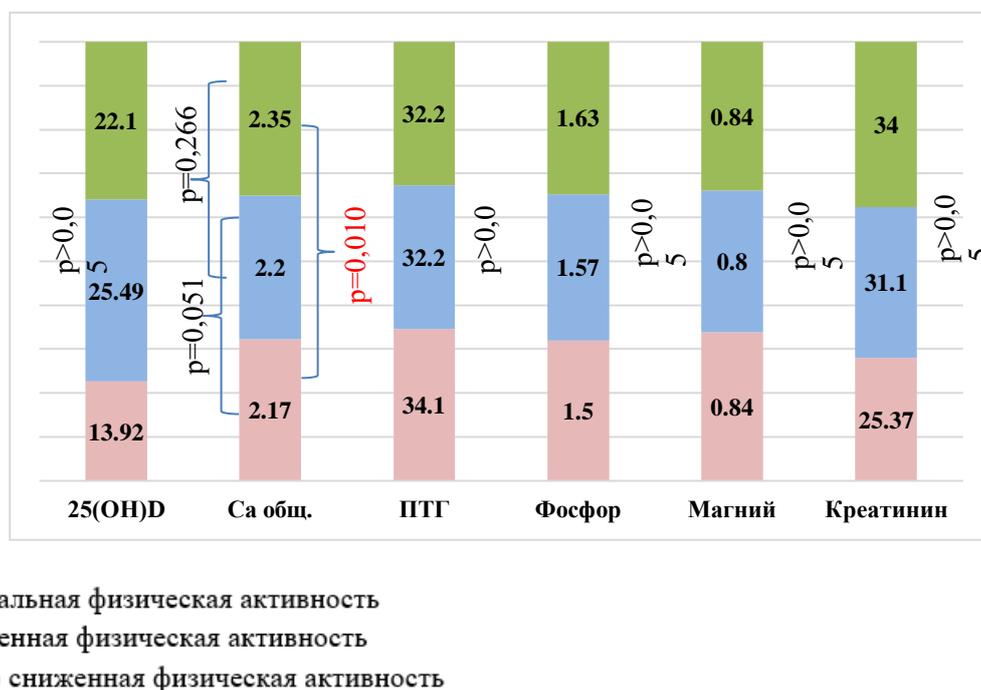


Рисунок 3. Сравнение показателей минерального обмена у пациентов с ДБЭ в зависимости от физической активности

Коррекция обеспеченности витамином D и динамика клинико-лабораторных показателей на фоне коррекции

Через 1 месяц терапии уровень витамина D достиг целевого значения (более 30 нг/мл), в связи с чем пациентам было рекомендовано продолжить терапию в поддерживающей дозе: в возрасте 1-6 мес. – 1000 МЕ/сут, от 6 до 12 мес.- 1000 МЕ/сут, от 1 года до 3 лет – 1500 МЕ/сут и от 3 до 18 лет – 1000 МЕ/сут, согласно общепринятым рекомендациям. При обследовании через 6 месяцев оценивалась комплаентность в отношении выполнения рекомендаций по приему витамина D и рассчитывалась среднесуточная доза Колекальциферола за 6 месяцев.

Обеспеченность витамином D у пациентов с ВБЭ на фоне коррекции

При обследовании через 6 месяцев у детей с ПБЭ профилактические дозы были эффективны (уровень 25(OH)D у всех был более 30 нг/мл), поэтому дальше в расчет эту категорию детей не брали.

Среди детей с ДБЭ 38 пациентов (53,6%) получали витамин D преимущественно за счет лечебной смеси. Среднесуточная доза за 6 месяцев в этой

подгруппе составила 1100 МЕ [700; 1500]. 25 пациентов (35,2%) получали витамин D преимущественно за счет препарата. Среднесуточная доза за 6 месяцев в этой подгруппе составила: Ме 2000 МЕ [1000; 3000].

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

Статистически значимо ниже стал уровень фосфора после лечения ($p=0,012$), P1NP ($p<0,001$), а также выраженность снижения МПК ($p=0,024$), при одновременном росте остеокальцина ($p=0,001$). Уровень ПТГ незначительно увеличился, как и уровень альбумина ($p>0,05$). После лечения прямая взаимосвязь была выявлена между P1NP и кальцием, скорректированным на альбумин ($r=0,256$, $p=0,032$), P1NP и ЩФ ($r=0,296$, $p=0,015$); с остеокальцином сохранялась положительная корреляция у общего кальция, альбумина, фосфора, ЩФ и креатинина ($p<0,05$), а также появилась у ПТГ ($r=0,242$, $p=0,049$) и Z-критерием DXA ($r=0,395$, $p=0,001$), и отрицательная у МПК ($r= -0,375$, $p=0,002$).

Таким образом, на фоне терапии Колекальциферолом отмечена положительная динамика в виде нормализации уровня витамина D у 62% пациентов с ДБЭ. Сохранение низкого уровня витамина D у 38% пациентов, показало, что общепринятые профилактические дозы Колекальциферола были недостаточными более чем у трети пациентов. Обязательным условием для профилактики вторичного остеопороза у детей с ДБЭ является назначение Колекальциферола и, при истинной гипокальциемии (рассчитанной по специальной формуле с коррекцией на альбумин), препаратов кальция (рис. 4).



Рисунок 4. Алгоритм назначения медикаментозного лечения в зависимости от уровня кальция, скорректированного на альбумин

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

Во всех возрастных подгруппах на фоне лечения отмечалось повышение уровня 25(ОН)D, однако статистически значимо только в подгруппе 7-12 лет (таб. 4).

Таблица 4. Характеристика возрастных групп на фоне терапии Колекальциферолом через 6 месяцев.

Показатель	1-3 года (n=16), Ме [Q1; Q3]	3-7 лет (n=17), Ме [Q1; Q3]	7-12 лет (n=23), Ме [Q1; Q3]	12-18 лет (n=15), Ме [Q1; Q3]
Суточная доза Колекальциферола, МЕ	1500 [1000; 1750]	1600 [1200; 1800]	1800 [1150; 2500]	2000 [1500; 3500]
25(ОН)D до лечения, нг/мл	36,745 [20,8; 45,5]	25,71 [21,31; 45,6]	16 [12,43; 26,35]	17,9 [9,36; 33,8]
25(ОН)D на фоне лечения, нг/мл	35,51 [29,4; 46,97]	35,37 [27,2; 42,9]	31 [22,02; 36,6]	30,06 [16,75; 39,45]
p, U-test	0,379	0,619	0,010*	0,191

На фоне 6 месяцев терапии Колекальциферолом статистически значимо ниже в подгруппе 12-18 лет были уровни общего кальция, альбумина, магния и кальция, скорректированного на альбумин по сравнению с подгруппой 3-7 ($p=0.012$, $p=0.023$, $p=0.015$ и $p=0.028$, соответственно). Среди показателей костного обмена в возрасте 12-18 лет обращает на себя внимание наиболее высокий уровень P1NP, однако статистической значимости по сравнению с другими подгруппами не выявлено (рис. 5).

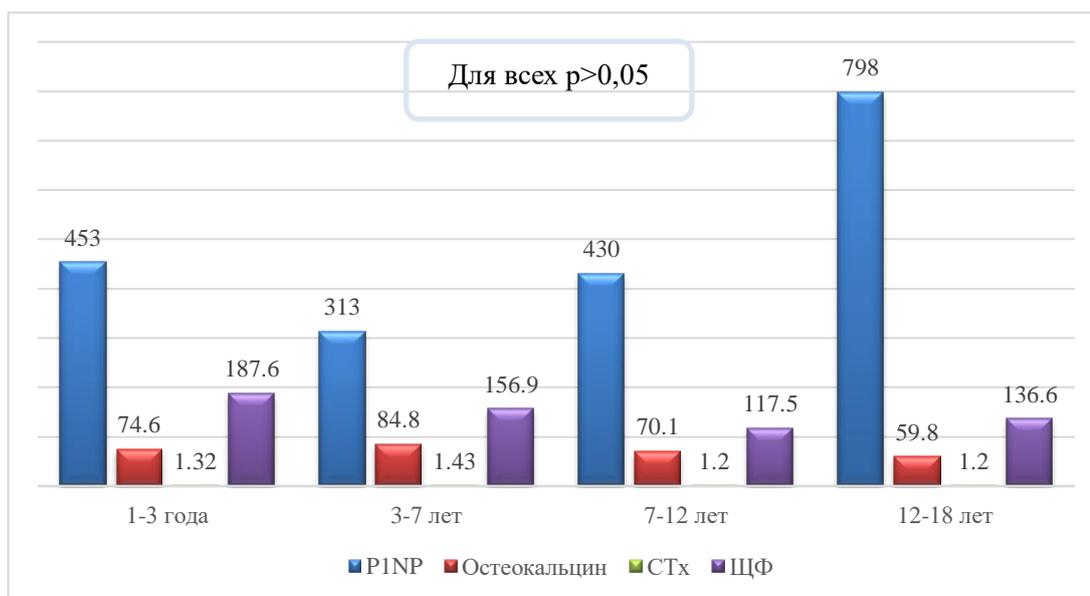


Рисунок 5. Показатели костного обмена в возрастных подгруппах на фоне терапии Колекальциферолом через 6 месяцев

В возрастной подгруппе 12-18 лет была характерна тяжелая БЭН – медианные показатели антропометрических индексов составили: для Z-score WAZ -3,6 [-4,23; -1,8], для Z-score HAZ -3,15 [-4,13; -0,66], для Z-score BAZ -3,73 [-4,49; -0,36]). Через 6 месяцев на фоне приема Колекальциферола отмечено статистически значимое снижение HAZ по сравнению с показателем до лечения ($p=0,047$).

Таким образом, в каждой возрастной подгруппе пациентов с ДБЭ отмечается положительная динамика на фоне терапии Колекальциферолом как в отношении минерального обмена, так и костного обмена. При этом, в 38% случаев уровень витамина D сохранялся на уровне менее 30 нг/мл. Прослеживается зависимость статуса витамина D от возраста, исходного уровня кальция, выраженности повышения маркеров костеобразования (P1NP) и степени выраженности БЭН (по Z-score BAZ). У детей старшего возраста требуется применение более высоких доз Колекальциферола.

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

Для сравнительного анализа были сформированы 2 группы: в первую вошли пациенты, у которых через 6 месяцев терапии уровень витамин D оставался менее 30 нг/мл, во 2 группу – пациенты, у которых был достигнут уровень витамина D 30 нг/мл и более. При проведении сравнительного анализа статистически значимо группы отличались по используемой дозе Колекальциферола ($p=0,001$, критерий χ^2). С целью выявления линейных зависимостей концентрации витамина D после медикаментозной коррекции от значений исходных факторов (возраст, уровень 25(OH)D, кальций общий, кальций, скорректированный на альбумин, Z-score BAZ, P1NP), был выполнен корреляционный анализ: наблюдалась статистически значимая умеренная положительная корреляция 25(OH)D через 6 месяцев с используемой профилактической дозой витамина D ($r=0.46$, $p=0.001$) (рис. 6).

Также, была отмечена отрицательная умеренная статистически значимая корреляция 25(OH)D через 6 месяцев с возрастом ($r= -0.31$, $p=0.008$) и на уровне статистических тенденций – 25(OH)D через 6 месяцев с исходной концентрацией 25(OH)D ($r=0.25$, $p=0,032$)

С целью определения оптимальной дозы витамина D для достижения уровня референсного интервала для разных возрастных подгрупп было построено дерево-решений, использующее в качестве предикторов факторы, показавшие значимость в корреляционном анализе.

Для построения были исключены пациенты, не достигшие референсного интервала. В результате размер выборки составил 43 человека. Разработанная модель выбора дозы Колекальциферола основана на прогнозировании сохранения стабильного уровня витамина D на протяжении минимум 3 месяцев после применения лечебных доз согласно общепринятым рекомендациям. Разработанная схема терапии профилактическими дозами Колекальциферолом у детей с ДБЭ отображена на рисунке 7.

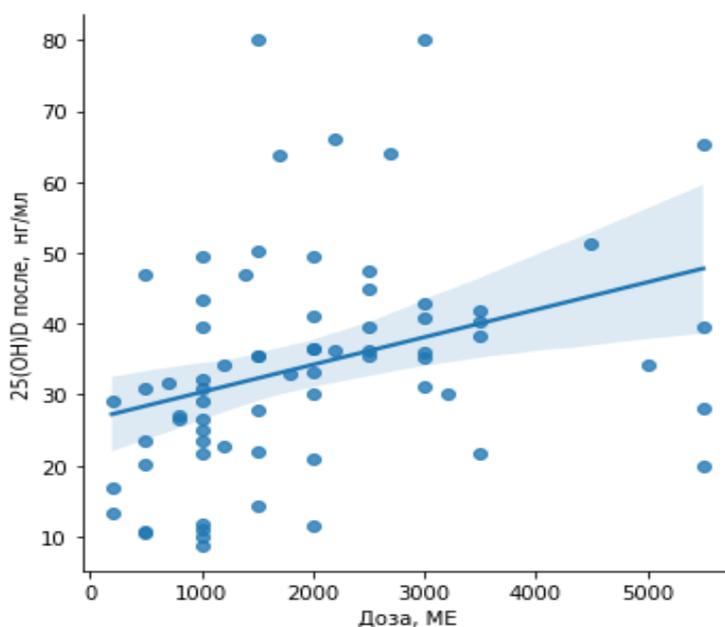


Рисунок 6. Зависимость уровня 25(OH)D от дозы Колекальциферола через 6 месяцев терапии

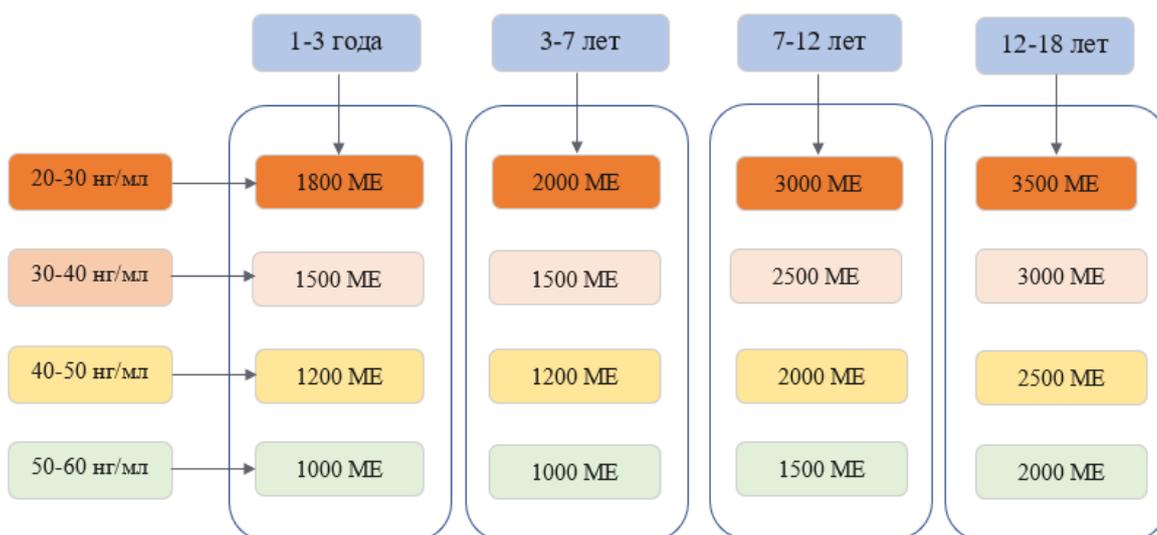


Рисунок 7. Индивидуальные поддерживающие профилактические дозы Колекальциферола в зависимости от возраста

Таким образом, учитывая высокую потребность в витамине D у детей всех возрастных подгрупп, а особенно в возрасте 7-12 и 12-18 лет (как показал анализ показателей минерального и костного обмена в этих подгруппах), через 1 месяц применения насыщающих лечебных доз Колекальциферола необходимо контролировать уровень 25(OH)D с определением последующих доз на основании разработанной нами модели рекомендуемых доз.

ВЫВОДЫ

1. Субоптимальная обеспеченность витамином D отмечается у 64,4% детей с врожденным буллезным эпидермолизом: недостаточность - у 29,7%, дефицит - у 26,3%, глубокий дефицит - у 8,5% пациентов. При дистрофической форме заболевания чаще, чем при простой, встречаются состояния дефицита и глубокого дефицита витамина D ($p=0,001$), а также отмечается зависимость уровня 25(OH)D от нутритивного статуса ($r = -0,335$, $p=0,004$) и возраста пациентов ($r = -0,437$, $p<0,001$). Сезон обследования и пол пациентов не влияют на концентрацию 25(OH)D ($p=0,223$ и $p=0,632$, соответственно) у детей с врожденным буллезным эпидермолизом.
2. Статистически значимые различия показателей фосфорно-кальциевого обмена и маркеров костного метаболизма выявлены в зависимости от формы заболевания – у детей с дистрофической формой значимо ниже уровень кальция, альбумина, креатинина, остеокальцина, Z-критерия и минеральная плотность костной ткани ($p<0,05$ для всех показателей) по сравнению с пациентами с простой формой, у которых не отмечено значимых нарушений фосфорно-кальциевого обмена. Значение минеральной плотности костной ткани статистически значимо ниже у детей с гиповитаминозом D ($p=0,019$).
3. Снижение минеральной плотности костной ткани встречается значимо чаще у детей с дистрофической формой заболевания, чем с простой ($p<0,005$). У детей с дистрофической формой остеопороз выявлен в 33,8%, компрессионные переломы поясничного отдела позвоночника - в 2,8% случаев. Наличие тяжелой белково-энергетической недостаточности сопряжено с гипокальциемией, гипоальбуминемией, дефицитом витамина D и развитием остеопороза. Наиболее ранним маркером активного костного обмена является P1NP. Наиболее выраженные нарушения минерального и костного обмена выявлены в возрастной категории 12-18 лет.
4. На фоне терапии Колекальциферолом статистически значимо нормализуются уровни P1NP ($p<0,001$) и минеральная плотность костной ткани (Z-критерий DXA, $p=0,024$). Увеличение минеральной плотности костной ткани напрямую связано с достигнутым уровнем витамина D и уровнем кальция. При назначении стандартных доз витамина D у больных с дистрофической формой заболевания в 40% случаев не достигается оптимальный уровень обеспеченности 25(OH)D. Выявлена прямая корреляция для Z-score BAZ с Z-критерием по DXA как до терапии витамином D ($r=0,261$, $p=0,028$), так и после ($r=0,435$, $p=0,001$), а также обратная корреляция с минеральной плотностью костной ткани (до терапии $r= -0,242$, $p=0,042$; после терапии $r= -0,439$, $p=0,001$).
5. Анализ линейных зависимостей конечного уровня 25(OH)D от других показателей через 6 месяцев терапии Колекальциферолом, выявленная положительная корреляция уровня 25(OH)D с используемой среднесуточной дозой витамина D ($r=0.46$, $p=0.001$) и отрицательная корреляция 25(OH)D с возрастом ($r=-0.31$, $p=0.008$)

позволяют построить логистическую модель определения оптимальной профилактической дозы витамина D для достижения референсного интервала и обосновать назначение более высоких поддерживающих доз витамина D детям с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза в зависимости от возраста.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Коррекцию статуса витамина D необходимо осуществлять в комплексе мероприятий, направленных на улучшение нутритивного статуса. При уровне витамина D менее 30 нг/мл необходимо назначать Колекальциферол в лечебных дозах, рекомендуемых в Национальной программе «Недостаточность витамина D у детей и подростков РФ: современные подходы к коррекции», 2021 г.
2. Для достижения оптимальных значений витамина D, кальция и предотвращения костных нарушений, недостаточно применять детские смеси и/или лечебные продукты, обогащенные витамином D. Кормление ребенка смесями, без дополнительной фармакологической терапии, не позволяет покрыть потребности в витамине D. Диетическая компонента витамина D в составе специализированных продуктов более 500 МЕ/сут должна учитываться при определении суточной дозы Колекальциферола и назначении его в виде препарата.
3. Всем пациентам с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза необходимо проводить оценку минерального и костного обмена, в частности: анализ крови на 25(OH)D (не реже 1 раза в 6 мес.); кальций общий, альбумин, с расчетом кальция, скорректированного на альбумин, магний, фосфор, креатинин, щелочную фосфатазу (не реже 1 раза в 6 мес.); остеокальцин, С-концевой телопептид коллагена 1 типа, P1NP (не реже 1 раза в год или по показаниям).
4. После применения лечебных доз Колекальциферола (согласно Национальной программе «Недостаточность витамина D у детей и подростков РФ: современные подходы к коррекции», 2021 г., у пациентов с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза, по достижении нормального уровня обеспеченности витамином D, рекомендуется продолжить терапию в профилактических дозах на основании разработанной логистической модели в зависимости от уровня 25(OH)D и возраста ребенка: при уровне витамина D менее 20 нг/мл необходимо продолжить прием лечебных доз согласно Национальной программе «Недостаточность витамина D у детей и подростков РФ: современные подходы к коррекции», 2021 г. При оптимальном уровне витамина D требуется продолжить лечение профилактическими дозами (таб. 5).
5. Истинная гипокальциемия у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза (по уровню кальция, скорректированного на альбумин) встречается всего в 10% случаев, в связи с чем, назначение препаратов кальция важно рассматривать индивидуально, только при подтверждении истинной гипокальциемии

до нормализации показателя. Основным методом лечения и профилактики гипокальциемии является назначение препаратов витамина D (рис.4).

Таблица 5. Рекомендуемые профилактические дозы Колекальциферола для детей с ДБЭ в зависимости от уровня 25(ОН)D и возраста

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

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Пронина И.Ю., Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г. и соавт. Обеспеченность витамином D детей с врожденным буллезным эпидермолизом: одномоментное исследование. Вопросы современной педиатрии. 2021;20(5):407-412. <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2315>
2. Пронина И.Ю., Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г. и соавт. Фосфорно-кальциевый обмен и метаболизм костной ткани у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза: одномоментное исследование. Вопросы современной педиатрии. 2022;21(1):36-41. <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i1/2385>
3. Пронина И.Ю., Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г. и соавт. Физическое развитие и отдельные метаболические показатели при различных формах врожденного буллезного эпидермолиза в зависимости от проводимой саплементации. Медицинский алфавит. 2021;(21):46-50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-21-46-50>
4. Пронина И.Ю., Макарова С.Г., Мурашкин Н.Н. и соавт. Минеральный и костный обмен у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза: влияние терапии Колекальциферолом. Медицинский алфавит. 2022;(16):60-69. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-16-60-69>
5. Пронина И.Ю., Макарова С.Г., Мурашкин Н.Н. Обеспеченность витамином D и коррекция его дефицита у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза. Российский педиатрический журнал 2020;23(6): 409. Конференция "Студеникинские чтения-2020".
6. Irina Pronina, Svetlana Makarova, Nikolay Murashkin, Irina Gordeeva. Vitamin D sufficient supply and vitamin d deficiency correction in children with congenital

- dystrophic epidermolysis bullosa. 6th World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Volume 72, Supplement 1, May 2021, p.1267. N-eP-098.
7. Пронина И.Ю., Макарова С.Г., Мурашкин Н. Н., Ясаков Д.С. Фосфорно-кальциевый обмен у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза. Сборник тезисов XXXVIII научно-практической конференции Рахмановские чтения. Дерматология в России. 2021: 1 (S1). Стр. 29
 8. Irina Pronina, Svetlana Makarova, Nikolay Murashkin, Dmitry Yasakov, Marina Vershinina. Vitamin D status and phosphorus-calcium metabolism in children with congenital epidermolysis bullosa. ESE Young Endocrinologists and Scientists (EYES) Annual Meeting Endocrine Abstracts (2021) 75 M10. doi: 10.1530/endoabs.75.M10
 9. Пронина И. Ю., Макарова С.Г., Мурашкин Н.Н., Горелова Ж.Ю., Вершинина М.Г., Семикина Е.Л., Аникин А.В. Статус витамина D и обмен костной ткани при дистрофической форме врожденного буллезного эпидермолиза у детей. Сборник материалов международной научно-практической конференции "Здоровье и окружающая среда", посвященной 95-летию санитарно-эпидемиологической службы Республики Беларусь (Минск, 30 сентября-1 октября 2021г.) / М-во здравоохран. Респ.Беларусь.Науч.-практ. центр гигиены; гл.ред.С.И. Сычик. -Минск: Изд.центр БГУ, 2021. - 377 с., ил. ISBN 978-985-553-736-7.
 10. Пронина И.Ю., Макарова С.Г., Мурашкин Н.Н. Фосфорно-кальциевый обмен у детей с дистрофической формой ВБЭ. Российский педиатрический журнал 2021; 24 (приложение): 47. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-S>. Конференция "Студеникинские чтения-2021".
 11. Irina Pronina, Svetlana Makarova, Nikolay Murashkin, Elena Semikina, Tamara Chumbadze. Bone tissue metabolism in children with dystrophic form of congenital epidermolysis bullosa before and during therapy with cholecalciferol. Endocrine Abstracts 24th European Congress of Endocrinology, 21 – 24 May 2022. Vol 81, с.447. ISSN 1479-6848. DOI: 10.1530/endoabs.81. EP186.
 12. Пронина И. Ю., Макарова С. Г., Мурашкин Н. Н., Семикина Е. Л., Гордеева И. Г. Минеральный и костный обмен у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза на фоне терапии колекальциферолом Forcipe.2022;(5) спецвыпуск 2: 423-424. eISSN 2658-4182. ISSN 2658-4174. Материалы Национального конгресса с международным участием «Здоровые дети — будущее страны», 1-3 июня 2022 г. (г. Санкт-Петербург).
 13. Пронина И. Ю., Макарова С.Г., Мурашкин Н.Н., Семикина Е.Л., Аникин А.В. Статус витамина D и состояние минерального и костного обмена у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза: разработка оптимальных схем дозирования колекальциферола. Сборник материалов международной научно-практической конференции «Здоровье и окружающая

среда», посвящённая 95-летию республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены». (Минск, 24-25 ноября 2022 г.) / М-во здравоохранения Респ. Беларусь. Науч.-практ. центр гигиены; под общ. ред. А.А.Тарасенко-Минск: Изд.центр БГУ, 2022. - 642 с., ил. ISBN 978-985-553-773-2.

14. Пронина И.Ю., Макарова С.Г., Мурашкин Н.Н., Семикина Е.Л. Минеральный обмен у детей с врожденным буллезным эпидермолизом и белково-энергетической недостаточностью. В сборнике: Эндокальций. Сборник тезисов: Конференция по минеральному обмену и патологии околощитовидных желез. Министерства науки и высшего образования РФ; ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Москва, 2022. С. 58. <https://doi.org/10.14341/ENDOCALCIUM-2022-63>

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

25(OH)D – кальцитриол

БЭН – белково-энергетическая недостаточность

ВБЭ – врожденный буллезный эпидермолиз

ДБЭ – дистрофический буллезный эпидермолиз

ПБЭ – простой буллезный эпидермолиз

ПТГ – паратиреоидный гормон

ЩФ – щелочная фосфатаза

BAZ – Z-score индекс массы тела/возраст

СТх – С-концевой телопептид коллагена 1 типа

DXA – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

P1NP - N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа

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

WAZ – Z-score масса тела/возраст

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