

И.Ю. Пронина^{1, 2}, Н.Н. Мурашкин^{1, 3, 4}, С.Г. Макарова^{1, 5}, Е.Л. Семикина¹,
Д.С. Ясаков¹, С.Г. Григорьев⁶

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей,
Москва, Российская Федерация

² Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии,
Москва, Российская Федерация

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

⁴ Центральная государственная медицинская академия, Москва, Российская Федерация

⁵ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

⁶ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Обеспеченность витамином D детей с врожденным буллезным эпидермолизом: одномоментное исследование

Контактная информация:

Пронина Ирина Юрьевна, младший научный сотрудник отдела профилактической педиатрии, врач-диетолог НМИЦ здоровья детей, врач-эндокринолог НМИЦ эндокринологии

Адрес: 119296, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, e-mail: krapchatovaiv@yandex.ru

Статья поступила: 18.10.2020, принята к печати: 22.10.2021

407

Обоснование. У детей с врожденным буллезным эпидермолизом (ВБЭ) недостаточность витамина D может возникнуть в результате нарушения его всасывания в кишечнике и пониженного синтеза в коже ввиду ограничений на пребывание больных на солнце. Однако распространенность недостаточности/дефицита витамина D среди пациентов с ВБЭ остается не до конца изученной по причине небольшого размера выборок ранее выполненных исследований.

Цель исследования — изучить обеспеченность витамином D детей с ВБЭ. **Методы.** В исследование включали детей в возрасте от 3 до 18 лет с простой и дистрофической формами ВБЭ, госпитализированных в стационар. Определение уровня 25(ОН)D в сыворотке крови выполнено методом иммунохемилюминесценции. Недостаточность витамина D устанавливали при концентрации 25(ОН)D в диапазоне 20–30 нг/мл, дефицит — 10–20 нг/мл, глубокий дефицит — менее 10 нг/мл. **Результаты.** В исследование включены 129 детей с ВБЭ, из них 62 (48%) мальчика, медиана возраста — 6 (3; 10) лет. С дистрофической формой заболевания был 101 пациент, с простой — 28. Медианное значение концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови у детей с ВБЭ составило 21,7 (13,0; 36,6) нг/мл. Недостаточность витамина D была определена у 36 (28%) больных, дефицит — у 38 (29%), глубокий дефицит — у 16 (12%). Согласно данным многофакторного регрессионного анализа, независимыми предикторами концентрации 25(ОН)D были форма ВБЭ (концентрация выше у детей с простой формой заболевания) и возраст (отрицательная связь), но не пол пациентов и сезон обследования. **Заключение.** Исследование показало низкий уровень обеспеченности витамином D детей с ВБЭ, при этом концентрация 25(ОН)D зависела от формы заболевания и возраста пациентов.

Ключевые слова: витамин D, недостаточность, дефицит, врожденный буллезный эпидермолиз, дети

Для цитирования: Пронина И.Ю., Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г., Семикина Е.Л., Ясаков Д.С., Григорьев С.Г. Обеспеченность витамином D детей с врожденным буллезным эпидермолизом: одномоментное исследование. Вопросы современной педиатрии. 2021;20(5):407–412. doi: 10.15690/vsp.v20i5.2315

ОБОСНОВАНИЕ

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) — это группа редких и неизлечимых в настоящее время генетически гетерогенных наследственных заболеваний, для которых характерны механическая хрупкость кожи и слизистых оболочек, что приводит к образованию пузырей и эрозий при минимальных травмах [1, 2]. Клинические проявления ВБЭ развиваются с рождения или первых месяцев жизни ребенка, могут быть различной степени тяжести и часто приводят к инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов [2, 3]. Согласно масштабному эпидемиологическому исследованию,

проведенному в США, в которое было включено более 3300 больных с ВБЭ, распространенность заболевания составляет 11,1 случая на 1 млн населения и 19,6 на 1 млн новорожденных [4].

В настоящее время описаны патологические варианты более 20 генов, которые могут приводить к развитию ВБЭ за счет нарушения межклеточных связей в эпидермисе [5]. Фенотипически выделяют более 30 подтипов заболевания, которые сгруппированы в четыре основные формы: простую, пограничную, дистрофическую и синдром Киндлер [5]. Наиболее тяжелое течение ВБЭ наблюдается при пограничной и дистрофической формах,

при этом пограничная форма заболевания отличается высокой летальностью в младенческом возрасте [6]. Простая форма ВБЭ и синдром Киндлер имеют более благоприятные клинические проявления, однако последний встречается крайне редко [7]. ВБЭ, помимо поражения кожных покровов, характеризуется первичными патологическими проявлениями со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), урогенитальной системы, миокарда, скелетных мышц [5]. Так, при дистрофической форме ВБЭ поражение ЖКТ (стриктуры пищевода, изъязвления полости рта и глотки) происходит из-за повреждения слизистых оболочек фрагментами твердой пищи, а развитие кариеса и потеря зубов — вследствие сложности их гигиенической обработки [8, 9]. Более того, обширное буллезное поражение кожных покровов сопровождается потерей жидкости и белков, повышением метаболизма в условиях дефицита поступления питательных веществ из-за дисфагии. В совокупности это приводит к истощению организма, развитию недостаточности питания, микро- и макроэлементов, в т.ч. кальция и витамина D [10–12].

Витамин D поступает в организм в составе продуктов питания, в виде пищевых добавок, а также синтезируется в коже под действием солнечного света. Он участвует в регуляции фосфорно-кальциевого обмена, необходим для всасывания кальция в ЖКТ, обеспечения роста костей и минерализации костной ткани [13, 14]. Помимо влияния на скелет, витамин D оказывает антипролиферативное действие на кератиноциты [15], а его дефицит увеличивает риск новообразований кожи [15]. Кроме того, установлено положительное влияние витамина D на иммунную и сердечно-сосудистую системы [15], продолжают исследовать его роли в предупреждении злокачественных новообразований [15]. У детей с ВБЭ недостаточность витамина D может возникнуть

в результате нарушения его всасывания в кишечнике [16–18], а также при пониженном синтезе в коже ввиду ограничений на пребывание больных на солнце [16]. Как следствие, у детей с ВБЭ наблюдаются нарушение минерального обмена и торможение роста [19]. В этой связи детям с ВБЭ рекомендовано назначать пищевые добавки, содержащие витамин D [2, 20].

Исследования обеспеченности витамином D пациентов с ВБЭ малочисленны. В первом таком исследовании (2002 г.) концентрацию 25(OH)D определили у 7 детей с ВБЭ, в 4 случаях отмечен его дефицит (< 14 нг/мл) [18]. Позднее, в 2019 г., опубликованы данные крупного ретроспективного исследования 157 пациентов с дистрофической формой ВБЭ в возрасте до 25 лет: недостаточность витамина D (20–30 нг/мл) была выявлена у 67% больных [21]. В России исследование концентрации 25(OH)D у 30 детей с дистрофической формой и у 8 детей с простой формой ВБЭ выявило дефицит (< 20 нг/мл) в 67 и 100% случаев [22]. Эти сведения, однако, не позволяют сделать вывод об обеспеченности витамином D пациентов с ВБЭ ввиду малой выборки исследования.

Цель исследования

Изучить обеспеченность витамином D детей с ВБЭ.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одномоментное исследование.

Условия проведения исследования

В исследование включали пациентов, проходивших лечение в дерматологическом отделении с группой лазерной хирургии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей (Москва) в период с декабря 2015 по октябрь 2020 г.

Irina Yu. Pronina^{1, 2}, Nikolay N. Murashkin^{1, 3, 4}, Svetlana G. Makarova^{1, 5}, Elena L. Semikina¹, Dmitry S. Yasakov¹, Stepan G. Grigoriev⁶

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russian Federation

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

⁴ Central State Medical Academy, Moscow, Russian Federation

⁵ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

⁶ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russian Federation

Vitamin D Provision in Children with Congenital Epidermolysis Bullosa: Cross-Sectional Study

Background. Children with congenital epidermolysis bullosa (CEB) can have vitamin D deficiency due to its malabsorption in intestine and reduced synthesis in skin as these patients have restrictions on staying in the sun. However, the prevalence of vitamin D insufficiency/deficiency among patients with CEB remains not fully studied due to the small samples' sizes in previously studies. **Objective.** Our aim was to study vitamin D provision in children with CEB. **Methods.** The study included children aged from 3 to 18 years old with simplex and dystrophic types of CEB hospitalized in our department. The serum level of 25(OH)D was determined via chemiluminescence immunoassay. Vitamin D deficiency was established at 25(OH)D concentration of 20–30 ng/ml, deficiency — < 10 –20 ng/ml, deep deficiency — < 10 ng/ml. **Results.** The study included 129 children with CEB (62 (48%) males, median age 6 (3; 10) years). 101 patients had dystrophic type of disease, 28 — simplex. The median 25(OH)D serum concentration in children with CEB was 21.7 (13.0; 36.6) ng/ml. Vitamin D insufficiency was revealed in 36 (28%) patients, deficiency — in 38 (29%), deep deficiency — in 16 (12%). Independent predictors of 25(OH)D concentration were the type of CEB (concentration was higher in children with simplex type) and age (negative association), but not the patients' gender and the examination season, according to multivariate regression analysis. **Conclusion.** The study has shown low level of vitamin D provision in children with CEB, whilst 25(OH)D concentration depended on the type of disease and the age of patients.

Keywords: vitamin D, insufficiency, deficiency, congenital epidermolysis bullosa, children

For citation: Pronina Irina Yu., Murashkin Nikolay N., Makarova Svetlana G., Semikina Elena L., Yasakov Dmitry S., Grigoriev Stepan G. Vitamin D Provision in Children with Congenital Epidermolysis Bullosa: Cross Sectional Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(5):407–412. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v20i5.2315

Критерии соответствия**Критерии включения:**

- дети в возрасте от 3 до 18 лет;
- простая и дистрофическая формы ВБЭ.

Диагноз ВБЭ устанавливали на основании общепринятых критериев [2, 3] с учетом данных анамнеза, клинических проявлений, лабораторных показателей и иных результатов обследования [1].

Критерии не включения:

- острая инфекция в день, когда было запланировано взятие крови для определения концентрации 25(OH)D.

Целевой показатель исследования и его измерение

Определяли долю детей с ВБЭ с недостаточностью/дефицитом витамина D. Обеспеченность витамином оценивали по концентрации 25(OH)D в сыворотке крови. Для этого у всех участников исследования после подтверждения диагноза проводился забор крови из периферической вены (утром, в период 08:00–10:00, натощак) с помощью иглы-бабочки BD Vacutainer Safety с люер-адаптером 0,6 × 19 мм в пластиковые пробирки Vacutainer Plus с активатором свертывания крови и гелем 13 × 75 и 13 × 100 (Becton Dickinson International, США). Для получения сыворотки после образования сгустка пробирку центрифугировали (HETTICH Rotanta 460, Германия) при 2000 об./мин в течение 10 мин при комнатной температуре. Далее образцы сыворотки замораживали в аликвотах (эппендорфы объемом 2 мл) при температуре –40 °C.

Определение концентрации 25(OH)D выполнено на приборе Roche Hitachi Cobas E411 (Германия) методом иммунохемилюминесценции (реактивы Elecsys Vitamin D total, Германия) согласно инструкции производителя. Недостаточность витамина D определяли (согласно инструкции производителя) при концентрации 25(OH)D в диапазоне 20–30 нг/мл, дефицит — при 10–19 нг/мл, глубокий дефицит — < 10 нг/мл.

Статистические процедуры**Принципы расчета размера выборки**

Необходимый размер выборки предварительно не рассчитывали.

Статистические методы

Описание и анализ данных выполнены с помощью пакета статистических программ STATISTICA, v. 13.3 (StatSoft Inc., США). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25%; 75% перцентили). Распределение значений концентрации 25(OH)D, а также доли больных с недостаточностью/дефицитом витамина D выполнено с учетом следующих факторов: возраст и пол больных, форма ВБЭ (дистрофическая и простая формы), сезон госпитализации. При сравнении количественных показателей двух несвязанных групп использовали критерий Манна–Уитни, ≥ 3 групп — критерий Краскела–Уоллиса. При сравнении качественных показателей в несвязанных группах использовали критерий χ^2 Пирсона.

Этическая экспертиза

Проведение исследования по теме «Статус витамина D и состояние метаболизма костной ткани у детей с врожденным буллезным эпидермолизом» одобрено Локальным этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей

(выписка из протокола № 13 от 20.11.2020). Родители или законные представители детей, включенных в исследование, предварительно подписывали информированное согласие на участие детей в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ**Формирование выборки исследования**

В период исследования в дерматологическое отделение с группой лазерной хирургии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей были госпитализированы 129 детей с ВБЭ. Все были включены в исследование. Уровень витамина D в сыворотке крови был определен во всех случаях.

Характеристики выборки (групп) исследования

Из детей, включенных в исследование, 28 были с простой и 101 — с дистрофической формой ВБЭ. Медиана возраста детей составила 6 (3; 10) лет, минимальный возраст — 0,8, максимальный — 17 лет. Мальчиков было 62 (48%). Осенью были госпитализированы 42 (32,6%), зимой — 21 (16,3%), весной — 17 (13,2%), летом — 49 (38,0%) человек. Только 5 из 129 детей регулярно получали колекальциферол в дозе 1000–3000 МЕ/сут в течение полугода до госпитализации.

Основные результаты исследования

Медианное значение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови у детей с ВБЭ составило 21,7 (13,0; 36,6) нг/мл, минимальное было равно 3,2 нг/мл, максимальное — 70 нг/мл. Недостаточная обеспеченность витамином D была определена у 36 (28%) больных, дефицит — у 38 (29%), глубокий дефицит — у 16 (12%).

Анализ в подгруппах

У детей с простой формой ВБЭ концентрация 25(OH)D оказалась значимо выше, чем у пациентов с дистрофической формой (табл. 1). У детей разного пола и госпитализированных в разные сезоны концентрация 25(OH)D была сопоставимой. Обнаружена слабая отрицательная корреляция между концентрацией 25(OH)D и возрастом пациентов (см. рисунок).

В числе запланированных предикторов (форма ВБЭ, пол, возраст и сезон обращения за медицинской помощью) с концентрацией 25(OH)D по данным многофакторного регрессионного анализа были ассоциированы только два предиктора: форма ВБЭ и возраст ребенка (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ**Резюме основного результата исследования**

В настоящем исследовании впервые в России на относительно большой выборке детей с ВБЭ была изучена обеспеченность витамином D и ее связь с клинической формой заболевания, полом и возрастом пациентов, а также сезоном обследования. Установлено, что более чем у двух третей детей с ВБЭ имелись недостаточность или дефицит витамина D. Независимыми предикторами концентрации 25(OH)D в сыворотке крови были клиническая форма заболевания и возраст пациентов.

Ограничения исследования

В исследовании не учитывались особенности питания пациентов, доза и регулярность принимаемых добавок витамина D, в том числе в питательных смесях. Тем не менее, учитывая, что только 4% из включенных пациентов регулярно принимали препараты витамина D, мы считаем, что данным фактом в концепции проведенного исследования можно пренебречь.

Таблица 1. Концентрация 25(OH)D в зависимости от формы ВБЭ, пола пациентов и сезона обследования

Table 1. 25(OH)D concentration according to the CEB type, patients' gender, and examination season

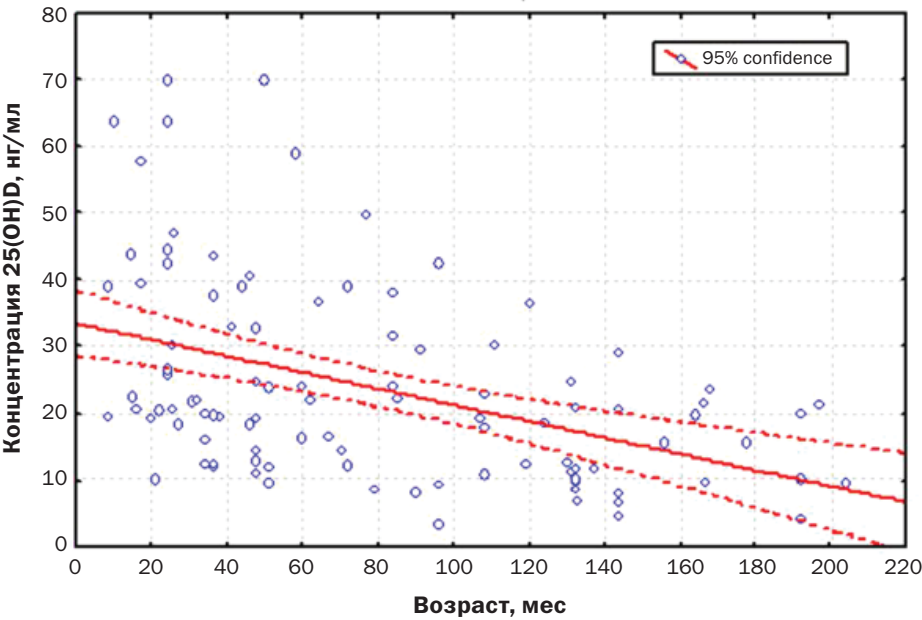
Показатели	25(OH)D, нг/мл	Дефицит витамина D*, абс. (%)	p**
Форма ВБЭ: <ul style="list-style-type: none">• простая (n = 28)• дистрофическая (n = 101)	29,4 (22,2; 41,5) 20,0 (12,1; 30,3)	4 (14) 50 (49,5)	< 0,001
Пол: <ul style="list-style-type: none">• мальчики (n = 62)• девочки (n = 67)	22,2 (15,7; 36,6) 21,2 (12,3; 36,6)	24 (39) 30 (45)	0,557
Сезон: <ul style="list-style-type: none">• осень (n = 42)• зима (n = 21)• весна (n = 17)• лето (n = 49)	21,4 (15,7; 37,0) 19,8 (12,0; 21,4) 22,1 (12,7; 32,9) 22,3 (22,3; 38,9)	18 (43) 11 (52) 8 (47) 17 (35)	0,306

Примечание. <*> — дефицит витамина D определяли при концентрации 25(OH) < 20 нг/мл (согласно инструкции производителя); <*> — p-значение рассчитано при сравнении количественных показателей (для случая двух несвязанных групп использовали критерий Манна–Уитни, четырех групп — критерий Краскела–Уоллиса).

Note. <*> — vitamin D deficiency was established at 25(OH) concentration <20 ng/ml (according to manufacturer's instruction); <*> — p-value is calculated at comparing quantitative indicators (Mann–Whitney test for two isolated groups, Kruskal–Wallis test for four groups).

Рисунок. Корреляционный анализ между возрастом детей с ВБЭ и концентрацией 25(OH)D

Figure. Correlation analysis between age of children with CEB and 25(OH)D concentration



Примечание. Регрессионное уравнение: $y = 35,015 - 0,11 \times x$, где y — концентрация 25(OH)D, x — возраст пациентов. Коэффициент корреляции $r = -0,437$ ($p < 0,001$). Сплошная линия на графике — линия регрессии, показывающая расчетные значения концентрации 25(OH)D для конкретного возраста, пунктиром обозначен 95% доверительный интервал.

Note. Regression equation: $y = 35,015 - 0,11 \times x$, where y — 25(OH)D concentration, x — patients' age. Correlation ratio $r = -0,437$ ($p < 0,001$). Full line graph is the line of regression showing calculated values of 25(OH)D concentration for certain age, dotted line shows 95% confidential interval.

В исследовании не проведен анализ влияния на уровень витамина D таких факторов, как физическая активность и физическое развитие пациентов, что указывает на ограничение трактовки клинической формы ВБЭ и возраста пациентов как независимых предикторов концентрации 25(OH)D и, соответственно, обеспеченности витамином D.

Большинство детей, включенных в исследование, имели дистрофическую форму ВБЭ. Это связано с тем, что именно эти пациенты из-за полиорганности поражения характеризуются значительным нарушением нутритивного статуса и требуют активной диетологической поддержки, в отличие от детей с простой формой забо-

левания. В связи с этим следует с осторожностью экстраполировать полученные данные на всю популяцию больных с ВБЭ, в которой доля больных с простой формой заболевания может быть выше, чем в настоящем исследовании.

Интерпретация результатов исследования

Согласно полученным в настоящем исследовании данным, недостаточность витамина D имеется более чем у трети больных детей с ВБЭ. Ранее в зарубежных исследованиях также было показано наличие недостаточности/дефицита витамина D при генерализованных формах заболевания, однако такие исследования немногочисленны.

Таблица 2. Многофакторный регрессионный анализ связи формы ВБЭ, пола, возраста пациентов и сезона обследования с концентрацией 25(OH)D

Table 2. Multivariate regression analysis of correlation between CEB type, gender, age, examination season and 25(OH)D concentration

Показатель	Коэффициент регрессии	p
Форма ВБЭ (дистрофическая — 1, простая — 2)	10,62	< 0,001
Пол (мальчики — 1, девочки — 2)	–1,54	0,540
Возраст, годы	–1,41	< 0,001
Сезон госпитализации (осень — 1, зима — 2, весна — 3, лето — 4)	0,45	0,646
Свободный член	23,69	23,69

Примечание. Модель статистически значима ($p < 0,001$), коэффициент детерминации $R^2 = 0,216$, т.е. степень влияния анализируемых показателей на дисперсию концентрации 25(OH)D составляет 21,6%. При исключении из модели статистически незначимых признаков (пол ребенка, сезон госпитализации) статистические характеристики модели не изменились ($p < 0,001$; $R^2 = 0,213$).

Note. The model is statistically significant ($p < 0,001$), determination coefficient $R^2 = 0,216$, in other words the degree of impact of analysed indicators on dispersion of 25(OH)D concentration is 21.6%. Statistical characteristics of the model did not change when the statistically insignificant indicators (child gender, hospitalization season) were excluded from the model ($p < 0,001$; $R^2 = 0,213$).

численны и проводились на малых выборках пациентов ввиду редкости патологии [18, 23, 24]. Наиболее близким по дизайну является отечественное исследование, в которое были включены 38 детей с простой и дистрофической формами ВБЭ в соотношении 1 : 3,7 [22]. Согласно результатам этой работы, у 84% пациентов концентрация 25(OH)D была < 30 нг/мл, в то время как в нашей работе недостаточная обеспеченность витамином D наблюдалась у почти 70% детей. Таким образом, полученные нами результаты согласуются с ранее опубликованными данными, однако, как мы полагаем, являются более точными за счет увеличения размера выборки.

Факт синтеза витамина D в коже под действием солнечных лучей обуславливает то, что обеспеченность им в России в здоровой популяции колеблется в зависимости от сезона [25]. При ВБЭ имеются обширные поражения кожных покровов, препятствующие синтезу витамина D [9], поэтому мы ожидаемо не выявили сезонных различий в концентрации 25(OH)D в сыворотке крови принимавших участие в исследовании детей. Учитывая большую площадь поражения кожи при дистрофической форме ВБЭ, концентрация 25(OH)D у пациентов ниже, чем при простой форме, что также ожидаемо. При этом в нашем исследовании распространенность дефицита витамина D (< 20 нг/мл) среди детей с дистрофической формой ВБЭ оказалась ниже, чем в опубликованном ранее отечественном исследовании (50 против 67%) [22]. Кроме того, в России было опубликовано только одно исследование распространенности дефицита витамина D у пациентов с простой формой ВБЭ, в которое были включены всего 8 детей. Дефицит витамина D был обнаружен во всех случаях. В нашем исследовании концентрация 25(OH)D < 20 нг/мл отмечена только у 14% детей с простой формой ВБЭ. Более того, при сравнении с дистрофической формой ВБЭ концентрация 25(OH)D при простой форме заболевания была значимо выше. При простой форме ВБЭ чаще наблюдалась недостаточность витамина D (у 43% больных), однако в зарубежной литературе концентрация 25(OH)D выше 20 нг/мл в некоторых случаях рассматривается как удовлетворительная [5]. Тем не менее, даже в таких случаях необходимо обеспечить восполнение витамина D ввиду возможной ассоциации его недостатка при простой форме ВБЭ с нарушениями фосфорно-кальциевого обмена и костного ремоделирования.

Мы впервые изучили связь пола пациентов с ВБЭ, их возраста и сезона обследования с концентрацией 25(OH)D, однако, согласно полученным результатам, слабая отрицательная ассоциация была выявлена только

с возрастом детей. Исходя из этого, мы полагаем, что прием колекальциферола при ВБЭ должен быть непрерывным (без учета сезона) с динамической оценкой концентрации 25(OH)D и коррекцией дозы препарата. В нашем исследовании у всех 5 детей, ранее регулярно получавших колекальциферол в дозе 1000–3000 МЕ/сут, уровень витамина D в крови был выше 30 нг/мл. Всем детям с недостаточным уровнем обеспеченности витамином D по результатам обследования была назначена дотация в рекомендованных дозировках [26]. Однако, учитывая особенности детей с ВБЭ (недостаток солнечного света из-за низкой физической активности и обширного повреждения кожного покрова при дистрофической форме, нарушения всасывания за счет вовлеченности в патологический процесс слизистой оболочки ЖКТ и наличие хронического воспаления ввиду изъязвления кожи с повышением уровня провоспалительных цитокинов [9]), для создания рекомендаций по дотации витамина D (суточной дозы препаратов витамина D) этой категории детей необходимы дополнительные исследования с оценкой влияния вышеперечисленных факторов на усвояемость препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование показало низкий уровень обеспеченности витамином D у детей с ВБЭ, который снижался с возрастом и зависел от формы заболевания. Так, при дистрофической форме чаще наблюдался его дефицит, а при простой — недостаточность. Сезон обследования и пол пациентов не влияли на концентрацию 25(OH)D. Данные об обеспеченности витамином D детей с различными формами ВБЭ необходимы для оптимизации терапевтической стратегии ведения этой тяжелой категории больных, а изучение эффективности различных схем саплементации витамином D должно стать темой дальнейших исследований.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование осуществлено при финансовой поддержке Фонда «Дети-бабочки».

FINANCING SOURCE

The study was funded by “BELA. Butterfly Children” foundation.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Н.Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Janssen, Eli Lilly,

Novartis. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, ООО «Зелдис-Фарма».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Nikolay N. Murashkin — receiving research grants from pharmaceutical companies Janssen, Eli Lilly, Novartis. Scientific consultant of Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, Zeldis Pharma.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Bardhan A, Bruckner-Tuderman L, Chapple I, et al. Epidermolysis bullosa. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):78. doi: 10.1038/s41572-020-0210-0
- Буллезный эпидермолиз: руководство для врачей / под ред. Н.Н. Мурашкина, Л.С. Намазовой-Барановой. — М.: ПедиатрЪ; 2019. — 444 с. [*Bulleznyy epidermoliz: Guide for doctors*. Murashkin NN, Namazova-Baranova LS, eds. Moscow: Peditr; 2019. 444 p. (In Russ).]
- Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RAJ, et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(6):1103–1126. doi: 10.1016/j.jaad.2014.01.903
- Fine JD. Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa based on incidence and prevalence estimates from the National Epidermolysis Bullosa Registry. *JAMA Dermatol*. 2016;152(11):1231–1238. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.2473
- Has C, Bauer JW, Bodemer C, et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol*. 2020;183(4):614–627. doi: 10.1111/bjd.18921
- Mariath LM, Santin JT, Schuler-Faccini L, Kiszewski AE. Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects. *An Bras Dermatol*. 2020;95(5):551–569. doi: 10.1016/j.abd.2020.05.001
- Альбанова В.И., Смольяникова В.А., Гольченко В.А. Синдром Киндлера — редкий тип врожденного буллезного эпидермолиза // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2015. — № 4. — С. 95–104. [Albanova VI, Smolyannikova VA, Golchenko VA. Kindler syndrome — a rare type of hereditary epidermolysis bullosa. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2015;(4):95–104. (In Russ).]
- Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(3):367–384. doi: 10.1016/j.jaad.2009.03.052
- Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part II. Other organs. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(3):387–402. doi: 10.1016/j.jaad.2009.03.053
- Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г., Епишев Р.В. и др. Оценка нутритивного дисбаланса у детей с врожденным буллезным эпидермолизом // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. — 2018. — № 1. — С. 61–65. [Murashkin NN, Makarova SG, Epišev RV, et al. Assessment of nutritional imbalance in children with epidermolysis bullosa. *Kremlin Medicine Journal*. 2018;(1):61–65. (In Russ).]
- Reyes ML, Cattani A, Gajardo H, et al. Bone metabolism in children with epidermolysis bullosa. *J Pediatr*. 2002;140(4):467–469. doi: 10.1067/mpd.2002.123287
- Salera S, Tadini G, Rossetti D, et al. A nutrition-based approach to epidermolysis bullosa: Causes, assessments, requirements and management. *Clin Nutr*. 2020;39(2):343–352. doi: 10.1016/j.clnu.2019.02.023
- Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, DC: National Academy Press; 2010.
- Cranney C, Horsely T, O'Donnell S, et al. Effectiveness and safety of vitamin D. *Evid Rep Technol Asses (Full Rep)*. 2007;(158):1–235.
- Pludowski P, Holick MF, Pilz S, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality—a review of recent evidence. *Autoimmun Rev*. 2013;12(10):976–989. doi: 10.1016/j.autrev.2013.02.004
- Martinez AE, Mellerio JE. Osteopenia and osteoporosis in epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin*. 2010;28(2):353–355. doi: 10.1016/j.det.2010.01.006
- Varki R, Sadowski S, Uitto J, Pfendner E. Epidermolysis bullosa. II. Type VII collagen mutations and phenotype-genotype correlations in the dystrophic subtypes. *J Med Genet*. 2007;44(3):181–192. doi: 10.1136/jmg.2006.045302
- Vahidnezhad H, Youssefian L, Zeinali S, et al. Dystrophic Epidermolysis Bullosa: COL7A1 Mutation Landscape in a Multi-Ethnic Cohort of 152 Extended Families with High Degree of Customary Consanguineous Marriages. *J Invest Dermatol*. 2017;137:660–669. doi: 10.1016/j.jid.2016.10.023
- Rodari G, Guez S, Manzoni F, et al. Birmingham epidermolysis severity score and vitamin D status are associated with low BMD in children with epidermolysis bullosa. *Osteoporos Int*. 2017;28(4):1385–1392. doi: 10.1007/s00198-016-3883-1
- Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н. и др. Коррекция нутритивного статуса в комплексной терапии детей, страдающих дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза диагностика в педиатрии // *Педиатрическая фармакология*. — 2016. — Т. 13. — № 6. — С. 577–587. [Makarova SG, Namazova-Baranova LS, Murashkin NN, et al. Correction of Nutritional Status in Complex Therapy for Children Suffering from Dystrophic Forms of Innate Epidermolysis Bullosa. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016;13(6):577–586. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v13i6.1672
- Reimer A, Hess M, Schwiager-Briel A, et al. Natural history of growth and anaemia in children with epidermolysis bullosa: a retrospective cohort study. *Br J Dermatol*. 2020;182(6):1437–1448. doi: 10.1111/bjd.18475
- Епишев Р.В. Нутритивная поддержка детей с врожденным буллезным эпидермолизом: дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2018. [Epišev RV. *Nutritivnaya podderzhka detei s vrozhdennym bulleznym epidermolizom*. [dissertation]. Moscow; 2018. (In Russ).]
- Fine JD, Tamura T, Johnson L. Blood vitamin and trace metal levels in epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol*. 1989;125:374–379.
- Ingen-Housz-Oro S, Blanchet-Bardon C, Vrillat M, Dubertret L. Vitamin and trace metal levels in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004;18(6):649–653. doi: 10.1111/j.1468-3083.2004.01067.x
- Петрушкина А.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации // *Остеопороз и остеопатии*. — 2018. — Т. 21. — № 3. — С. 15–20. [Petrushkina AA, Pigarova EA, Rozhinskaya LYa. The prevalence of vitamin D deficiency in Russian Federation. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2018;21(3):15–20. (In Russ).] doi: 10.14341/osteo10038
- Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». — М.: ПедиатрЪ; 2018. — 96 с. [Natsional'naya programma "Nedostatochnost' vitamina D u detei i podrostkov Rossijskoi Federatsii: sovremennye podkhody k korrektsii". Moscow: Peditr; 2018. 96 p. (In Russ).]

ORCID

И.Ю. Пронина

<https://orcid.org/0000-0003-3306-6869>

Н.Н. Мурашкин

<https://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

С.Г. Макарова

<https://orcid.org/0000-0002-3056-403X>

Е.Л. Семикина

<https://orcid.org/0000-0001-8923-4652>

Д.С. Ясаков

<https://orcid.org/0000-0003-1330-2828>

С.Г. Григорьев

<https://orcid.org/0000-0003-1095-1216>