

И.Ю. Пронина^{1, 2}, Н.Н. Мурашкин^{1, 3, 4}, С.Г. Макарова^{1, 5}, М.Г. Вершинина¹, Е.Л. Семикина¹, Е.Ф. Маврикиди¹

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 Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

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

Фосфорно-кальциевый обмен и метаболизм костной ткани у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза: одномоментное исследование

Контактная информация:

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

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

Статья поступила: 08.06.2021, принята к печати: 26.10.2021

Обоснование. Дистрофическая форма врожденного буллезного эпидермолиза (ВБЭ) — редкое кожное заболевание, одним из осложнений которого является вторичный остеопороз. Состояние костного ремоделирования при данной патологии изучено недостаточно. **Цель исследования** — изучить характеристики фосфорно-кальциевого обмена и метаболизма костной ткани у детей с дистрофической формой ВБЭ. **Методы.** В исследование включали детей с дистрофической формой ВБЭ в возрасте от 3 до 18 лет, проходивших стационарное лечение. Определяли долю детей с нарушениями фосфорно-кальциевого обмена: снижением концентрации общего кальция < 2,2 ммоль/л, фосфора — < 1,25 ммоль/л. Дополнительно устанавливали наличие отклонений от референсных значений концентрации 25(OH)D, паратгормона, остеокальцина, С-концевого телопептида коллагена I типа (СТх) и активности щелочной фосфатазы. **Результаты.** Из 39 детей с ВБЭ (22 девочки, медиана возраста 77 (46; 136) мес) гипокальциемия выявлена у 16 (41%), гипофосфатемия — у 3 (8%). Уровень витамина D ниже оптимального (< 30 нг/мл) установлен у 29 (74%) детей с ВБЭ, низкая концентрация остеокальцина — у 26 (67%), СТх — у всех больных. При этом медианное значение концентрации СТх (1,32 нг/мл) более чем вдвое превышало верхние значения референсного интервала для этого показателя (< 0,573 и < 0,584 нг/мл у девочек и мальчиков соответственно). Низкая концентрация паратгормона определена у 1 (3%) больного. Активность щелочной фосфатазы во всех случаях находилась в пределах значений референсного интервала. **Заключение.** Нарушения фосфорно-кальциевого (преимущественно кальциевого) обмена имеются у большого числа детей с дистрофической формой ВБЭ. Вместе с этим у большинства больных отмечены недостаточность витамина D, а также признаки доминирования костной резорбции (высокая концентрация СТх) над формированием костной ткани (низкая концентрация остеокальцина). В целом обнаруженные изменения биохимических показателей костного ремоделирования указывают на развитие у большинства детей с ВБЭ вторичного остеопороза.

Ключевые слова: кальций, фосфор, врожденный буллезный эпидермолиз, витамин D, остеокальцин, С-концевой телопептид коллагена I типа, костное ремоделирование, остеопороз

Для цитирования: Пронина И.Ю., Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г., Вершинина М.Г., Семикина Е.Л., Маврикиди Е.Ф. 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. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i1.2385>

ОБОСНОВАНИЕ

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) — это редкое генетическое мультисистемное заболевание, которое встречается у 19 из 1 000 000 новорожденных вне зависимости от пола и этнической принадлежности [1]. ВБЭ развивается вследствие мутации в генах, отвечающих за синтез кератина, ламинина или коллагена VII типа [2], что клинически выражается в механической

хрупкости кожи и слизистых оболочек при незначительной травме. К наиболее тяжелым формам заболевания относится дистрофическая форма ВБЭ, симптомы которой проявляются с рождения [3].

Клинически для дистрофической формы ВБЭ характерны наличие широких пузырей как на травмированных, так и на нетравмированных участках кожи и заживление эрозий с образованием дистрофиче-

ских рубцов [4]. Частое поражение слизистой оболочки полости рта (эрозии, микростомия, анкилоглоссия и аномалии зубов) и пищевода (эрозии и стеноз) может вызвать алиментарную недостаточность, дефицит витаминов и микроэлементов [5]. Как следствие, у детей с дистрофической формой ВБЭ отмечается замедление роста и набора массы тела, что в совокупности с частыми периодами иммобилизации вследствие обширного поражения кожного покрова приводит к отставанию прироста минеральной плотности костной ткани (МПКТ) по сравнению со сверстниками [6]. Однако до сих пор неизвестно, как именно меняются фосфорно-кальциевый обмен и метаболизм костной ткани при данном заболевании. Так, в России проводилось только одно исследование обеспеченности витамином D у 30 детей с дистрофической формой ВБЭ; дефицит витамина D (концентрация 25(OH)D < 20 нг/мл) выявлен в 67% случаев [7]. В этой же работе было продемонстрировано, что показатели фосфорно-кальциевого обмена (концентрация кальция, фосфора, активность щелочной фосфатазы) у детей с ВБЭ находились в пределах референсных значений. Следует также отметить, что концентрации маркеров костного ремоделирования и паратгормона, которые могут раскрыть патогенетические механизмы развития вторичного остеопороза у больных с ВБЭ, ранее не изучались.

Цель исследования

Изучить характеристики фосфорно-кальциевого обмена и метаболизма костной ткани у детей с дистрофической формой ВБЭ.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одномоментное сплошное 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 июля 2020 по март 2021 г.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- дети в возрасте от 3 до 18 лет;
 - дистрофическая форма ВБЭ.
- Диагноз заболевания устанавливали лечащие врачи по совокупности клинических данных с учетом рекомендаций [4, 8, 9].

Критерии не включения:

- острая инфекция на день взятия крови для определения целевых лабораторных показателей исследования.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Определяли долю детей с нарушениями фосфорно-кальциевого обмена. В числе показателей фосфорно-кальциевого обмена анализировали концентрацию общего кальция и фосфора в сыворотке крови. Нарушением считали снижение концентрации общего кальция менее 2,2 ммоль/л, фосфора — менее 1,25 ммоль/л (табл. 1).

Irina Yu. Pronina^{1, 2}, Nikolay N. Murashkin^{1, 3, 4}, Svetlana G. Makarova^{1, 5}, Marina G. Vershinina¹,
Elena L. Semikina¹, Elena F. Mavrikidi¹

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

² Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

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

⁴ Central State Medical Academy of the Administration Department of the President of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

⁵ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Phosphorus-Calcium and Bone Metabolism in Children with Dystrophic Epidermolysis Bullosa: Cross-Sectional Study

Background. Dystrophic epidermolysis bullosa (EB) is a rare skin disease, and secondary osteoporosis is one of its complications. The bone remodeling condition in this pathology has not been studied enough. **Objective. The aim of the study is** to study the characteristics of phosphorus-calcium and bone metabolism in children with dystrophic EB. **Methods.** The study included children with dystrophic EB aged from 3 to 18 years undergoing inpatient treatment. The ratio of children with phosphorus-calcium metabolism disorders was determined: reduced concentration of total calcium < 2.2 mmol/l, and phosphorus < 1.25 mmol/l. Additionally, deviations from reference values for 25(OH)D, parathormone, osteocalcin, C-terminal telopeptide of type 1 collagen (CTX-I) concentrations and alkaline phosphatase activity were established. **Results.** Hypocalcemia was revealed in 16 patients (41%) and hypophosphatemia — in 3 (8%) patients out of 39 children with EB (22 girls, median age 77 (46; 136) months). Vitamin D level was lower than optimal (< 30 ng/ml) in 20 (77%) children with EB, while lower osteocalcin concentration — in 26 (67%), and lower CTX-I concentration — in all patients. At the same time, the median CTX-I concentration (1.32 ng/ml) more than doubled the upper values of the reference range for this indicator (< 0.573 and < 0.584 ng/ml for girls and boys, respectively). The low parathormone concentration was revealed in 1 (3%) patient. The alkaline phosphatase activity was within the reference range in all cases. **Conclusion.** Disorders of phosphorus-calcium (mainly calcium) metabolism are present in large number of children with dystrophic EB. Therewith, most patients have shown vitamin D deficiency, as well as signs of bone resorption dominance (high CTX-I concentration) over bone development (low osteocalcin concentration). In general, all revealed changes in the biochemical indicators of bone remodeling indicate the development of secondary osteoporosis in most children with EB.

Keywords: calcium, phosphorus, epidermolysis bullosa, vitamin D, osteocalcin, C-terminal telopeptide of type 1 collagen, bone remodelling, osteoporosis

For citation: Pronina Irina Yu., Murashkin Nikolay N., Makarova Svetlana G., Vershinina Marina G., Semikina Elena L., Mavrikidi Elena F. Phosphorus-Calcium and Bone Metabolism in Children with Dystrophic Epidermolysis Bullosa: Cross-Sectional Study. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(1):36–41. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i1.2385>

Таблица 1. Референсные интервалы показателей фосфорно-кальциевого обмена и метаболизма костной ткани и аналитическая чувствительность методов исследования

Table 1. Reference ranges of phosphorus-calcium and bone metabolism indicators and analytical sensitivity of research methods

Показатель	Референсный интервал*	Диапазон
Общий кальций, ммоль/л	2,2–2,7	1–5
Фосфор, ммоль/л	1,25–2,16	0,32–6,4
25(OH)D, нг/мл	30–70	3–70
Паратгормон, пг/мл	10–65	5,50–2300
Остеокальцин, нг/мл	Девочки/мальчики 6 мес – 7 лет: 44–130/39–121 7–10 лет: 73–206/66–182 10–13 лет: 77–262/85–232 13–16 лет: 33–222/70–336 16–18 лет: 24–99/43–237	0,5–300
С-концевой телопептид коллагена I типа, нг/мл	девочки < 0,573 мальчики < 0,584	0,01–6
Щелочная фосфатаза, Ед/л	60–400	5–1500

Примечание. <*> — референсные интервалы предоставлены локальной лабораторией.
Note. <*> — reference ranges are given by local laboratory.

Дополнительные показатели исследования

Определяли долю детей с нарушением метаболизма костной ткани. В числе показателей метаболизма костной ткани анализировали концентрацию 25(OH)D, паратгормона, остеокальцина (маркер формирования костной ткани), С-концевого телопептида коллагена I типа (СТх; маркер костной резорбции) и активность щелочной фосфатазы. Нарушение устанавливали при значениях каждого показателя вне пределов референсных интервалов (см. табл. 1).

Методы измерения целевых показателей

У всех включенных в исследование пациентов утром (08:00–10:00) натощак проводили взятие крови из периферической вены в пластиковые пробирки Becton Dickinson International Vacutainer Plus с активатором свертывания крови и гелем 13×75 и 13×100 (Becton Dickinson International, США) с помощью иглы-бабочки BD Vacutainer Safety с люер-адаптером 0,6×19 мм (Becton Dickinson International, США). Далее осуществляли центрифугирование образцов (HETTICH Rotanta 460, HETTICH, Германия) при 2000 об./мин в течение 10 мин при комнатной температуре. Образцы сыворотки замораживали в эппендорфах объемом 2 мл при температуре –40°C. Тестирование проводили одномоментно после сбора биологического материала от всех участников исследования.

Биохимическое исследование крови для определения основных показателей фосфорно-кальциевого обмена (кальций общий, фосфор, щелочная фосфатаза) было выполнено на UniCel DxС 800 Synchron Clinical Systems (Beckman Coulter, США). Анализ сыворотки крови на основные маркеры костного ремоделирования (остеокальцин и СТх) и паратгормон выполняли электрохемилюминесцентным методом (ECLIA) на анализаторе Cobas 6000 Module e601 (Roche, Швейцария). Определение 25(OH)D проведено на аппарате Liaison XL (DiaSorin, Италия). Все лабораторные исследования выполнены в централизованной клинико-диагностической лаборатории с группой экспресс-диагностики лабораторного отдела Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей Минздрава России.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Необходимый размер выборки на этапе планирования исследования не рассчитывали ввиду редкости патологии.

Статистические методы

Анализ данных проведен с использованием пакета статистических программ STATISTICA v. 13.3 (StatSoft Inc., США). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й перцентили).

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 (протокол № 13 от 20.11.2020). Включение пациентов в исследование осуществляли после подписания законными представителями пациентов и детьми старше 14 лет информированного добровольного согласия на участие детей в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики выборки (групп) исследования

Из 39 детей с дистрофической формой ВБЭ, госпитализированных в дерматологическое отделение в период исследования, все были включены в настоящее исследование (поперечная выборка). Характеристика пациентов представлена в табл. 2. Наличие белково-энергетической недостаточности по индексу WAZ (< –2) было установлено у 9 (23%), по индексу BAZ (< –3) — у 12 (31%) детей.

Основные результаты исследования

Гипокальциемия выявлена более чем у 40% больных, тогда как концентрация фосфора крови у большинства пациентов с дистрофической формой ВБЭ находилась в пределах референсного интервала (табл. 3). Гипофосфатемия обнаружена менее чем у 10% детей. Следует отметить, что даже при высокой частоте случаев гипокальциемии

Таблица 2. Основные характеристики пациентов с дистрофической формой ВБЭ**Table 2.** Main characteristics of patients with dystrophic EB

Параметр	Значение (n = 39)
Возраст, мес	77 (46; 136)
Пол (женский), абс. (%)	22 (56)
WAZ	-1,01 (-2,77; -0,4)
HAZ	-0,89 (-2,39; -0,31)
BAZ	-1,61 (-3,4; -0,24)

Примечание. WAZ — масса тела для возраста; HAZ — длина тела (рост) для возраста; BAZ — индекс массы тела для возраста.
 Note. WAZ — weight for age; HAZ — height for age; BAZ — body mass index for age.

Таблица 3. Концентрации общего кальция и фосфора у пациентов с дистрофической формой ВБЭ**Table 3.** Concentrations of total calcium and phosphorus in patients with dystrophic EB

Показатели	Отклонение*, абс. (%)	Концентрация	Диапазон значений
Общий кальций, ммоль/л (все включенные пациенты)	16 (41)	2,24 (2,14; 2,41)	1,96–2,69
Общий кальций, ммоль/л (в группе пациентов с гипокальциемией)		2,11 (2,02; 2,15)	1,96–2,19
Фосфор, ммоль/л	3 (8)	1,6 (1,48; 1,74)	1,09–2,03

Примечание. <*> — доля пациентов со значением показателя ниже нижней границы референсного интервала (подробнее см. раздел «Методы»).

Note. <*> — ratio of patients with values below the lower limit of reference range (see “Methods”).

Таблица 4. Характеристика дополнительных показателей фосфорно-кальциевого обмена и маркеров костного ремоделирования у пациентов с дистрофической формой ВБЭ (n = 39)**Table 4.** Characteristics of additional phosphorus-calcium metabolism indicators and bone remodeling markers in patients with dystrophic EB (n = 39)

Показатели	Отклонение, абс. (%)	Концентрация/активность	Диапазон
25(OH)D, нг/мл	29 (74), из них 20–30 нг/мл — 8 (20), < 20 нг/мл — 21 (54)	19,5 (12,5; 36,0)	6,0–69,6
Паратгормон, пг/мл	1 (3)	29,6 (21,8; 39,8)	12,9–67,9
Остеокальцин, нг/мл	26 (67)	60,96 (37,3; 81,1)	23,9–177,1
СТх, нг/мл	39 (100)	1,32 (0,95; 1,74)	0,61–3,33
Щелочная фосфатаза, Ед/л	0	135 (112; 203)	68–280

Примечание. СТх — С-концевой телопептид коллагена I типа.
 Note. CTX-I — C-terminal telopeptide of type 1 collagen.

в выборке исследования только у одного ребенка был диагностирован вторичный гиперпаратиреоз.

Дополнительные результаты исследования

У большей части детей с дистрофической формой ВБЭ установлена недостаточность витамина D (табл. 4). У двух третей больных была обнаружена относительно низкая концентрация остеокальцина, у всех — относительно высокая концентрация СТх. Интересно отметить, что, в отличие от остеокальцина, другой (менее специфичный) показатель костеобразования — активность щелочной фосфатазы — находился в пределах референсного интервала у всех пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Помимо дефицита витамина D, в работе продемонстрирована тенденция у пациентов с дистрофической формой ВБЭ к развитию гипокальциемии без компенсаторного повышения концентрации паратгормона. Концентрация фосфора и активность щелочной фосфатазы у большинства пациентов не были изменены. Вместе с тем мы обнаружили преобладание резорбции костной ткани над костеобразованием, что, по-видимому, является следствием недостатка витамина D и кальция и основной причиной развития вторичного остеопороза при данном заболевании.

Ограничения исследования

Ограничением настоящего исследования является отсутствие данных о питании пациентов (в частности, о содержании в диете продуктов, содержащих кальций и фосфор) и приеме дополнительных пищевых добавок (например, витамина D).

Репрезентативность выборки исследования, ее соответствие общей популяции больных с дистрофической формой ВБЭ (целевая популяция), а значит, генерализуемость полученных результатов остаются под вопросом. В исследование включали больных, госпитализированных в стационар. Не исключено, что тяжесть состояния на момент поступления могла оказывать более значимое влияние на измеренные в исследовании физиологические параметры, нежели собственно заболевание.

Интерпретация результатов исследования

Коррекция питания и своевременное назначение биологически активных добавок являются необходимым компонентом лечения пациентов с дистрофической формой ВБЭ, поскольку потребление белков, витаминов и микроэлементов важно для роста детей, предотвращения недостаточности питания и заживления ран, а также для устойчивости организма к вторичным бактериальным инфекциям [9, 10]. Несмотря на поражение слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, в ранее опубликованных исследованиях не было подтверждено развитие кишечной мальабсорбции при дистрофической форме ВБЭ, что предполагает возможность компенсации дефицита тех или иных веществ посредством назначения пищевых добавок [3]. Тем не менее, как в зарубежных, так и в отечественных исследованиях демонстрируется наличие острой и хронической нутритивной недостаточности у детей с дистрофической формой ВБЭ [3, 9, 11].

В нашей работе мы показали, что у большого числа детей с дистрофической формой ВБЭ имеется гипокальциемия вместе с недостаточностью витамина D, низкой концентрацией остеокальцина (маркера формирования костной ткани) и высокой — СТх (маркера костной резорбции). Полученные результаты согласуются с данными зарубежных исследователей, хотя высокая частота случаев гипокальциемии ранее не была описана, что, вероятно, обусловлено небольшими выборками (от 7 до 24 человек) [5, 6, 12], однако также может быть следствием более активного назначения пищевых добавок, содержащих кальций. Дефицит 25(OH)D при дистрофической форме ВБЭ связан как с нехваткой солнечного света (пациенты часто носят закрытую одежду, длительно находятся в помещении вследствие заболевания), так и с недостаточным поступлением витамина с пищей из-за недостаточности питания [13]. Вместе с тем активная форма витамина D (1,25(OH)₂D₃) при дистрофической форме ВБЭ не изменяется [5], что свидетельствует об отсутствии нарушений почечного 1 α -гидроксилирования и может объяснить отсутствие повышения паратгормона в ответ на снижение витамина D. В нашем исследовании только у одного ребенка был выявлен вторичный гиперпаратиреоз, при этом уровень витамина D не был критически низким (25 нг/мл), однако содержание кальция находилось на нижней границе референсного интервала (2,24 ммоль/л). Все это указывает, по нашему мнению, на необходимость приема пищевых добавок, содержащих как витамин D, так и кальций.

В проведенной работе мы впервые изучили показатели костного ремоделирования у детей с дистро-

фической формой ВБЭ. Согласно полученным результатам, резорбция костной ткани преобладает над костеобразованием, что объясняется не только нутритивной недостаточностью и дефицитом витамина D, но и вынужденным ограничением подвижности пациентов с данной формой заболевания ввиду болевого синдрома, контрактур суставов и/или слабости, вызванной анемией [14]. Отсутствие механической нагрузки на костно-мышечный каркас негативно влияет на анаболические процессы в организме, включая формирование костной ткани [15]. Именно поэтому пациентам с дистрофической формой ВБЭ необходимо поддерживать максимально возможный в каждом конкретном случае уровень физической нагрузки. Кроме того, длительное заживление ран в сочетании с инфицированием вызывает состояние хронического воспаления, которое инициирует повышение концентрации цитокинов [16]. Так, некоторые цитокины увеличивают активность остеокластов, например, TNF- α и IFN- γ стимулируют образование остеокластов как напрямую, так и через RANKL (лиганд к рецептору RANK), суммарно оказывая катаболический эффект на костную ткань [17–20]. Возможно, этот феномен лежит в основе выявленного нами преобладания резорбции над формированием костной ткани и является основой нарушения фосфорно-кальциевого обмена у детей с ВБЭ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей с дистрофической формой ВБЭ часто наблюдается сопутствующая патология скелета, которая представляет собой замедление линейного роста и развитие остеопороза или остеопении. Исследование показало, что признаки преобладания костной резорбции над процессами костеобразования имеются у большинства детей с ВБЭ. В связи с этим мы полагаем, что все дети с дистрофической формой ВБЭ нуждаются в приеме пищевых добавок, содержащих витамин D и кальций, для профилактики нарушений фосфорно-кальциевого обмена. При этом все пациенты должны получать необходимое лечение язв и эрозий кожного покрова для купирования хронического воспаления, а также поддерживать достаточный и вместе с тем безопасный уровень физической активности.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при поддержке фонда «Дети-бабочки».

FINANCING SOURCE

The research was funded by charitable foundation “BELA. Butterfly Children”.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Н.Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Novartis. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leofarma, 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 Jansen, Eli Lilly,

Novartis. Scientific consultant of Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leofarma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, Zeldis Pharma.

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

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>

М.Г. Вершинина

<https://orcid.org/0000-0001-6051-5231>

Е.Л. Семикина

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

Е.Ф. Маврикиди

<https://orcid.org/0000-0002-2711-1232>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Moretti L, Notarnicola A, Panella A, et al. Severe osteoporosis treated with teriparatide in a patient affected by recessive epidermolysis bullosa dystrophica. *Osteoporos Int*. 2011;22(3):1003–1006. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1278-2>
2. Lipozencić J. News from the first regional symposium on hereditary epidermolysis bullosa, Mediterranean — central and eastern Europe. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2009;17(2):147–148.
3. 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: <https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.05.001>
4. 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: Peditar; 2019. 444 p. (In Russ).]
5. 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: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2004.01067.x>
6. Bruckner AL, Bedocs LA, Keiser E, et al. Correlates of low bone mass in children with generalized forms of epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(5):1001–1009. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.08.028>
7. Епишев Р.В. *Нутритивная поддержка детей с врожденным буллезным эпидермолизом: дис. ... канд. мед. наук.* — М.; 2018. [Epishev RV. *Nutritivnaya podderzhka detei s vrozhdennym bulleznym epidermolizom*. [dissertation]. Moscow; 2018. (In Russ).]
8. Bardhan A, Bruckner-Tuderman L, Chapple I, et al. Epidermolysis bullosa. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):78. doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0210-0>
9. 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: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.01.903>
10. Gruskay DM. Nutritional management in the child with epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol*. 1988;124(5):760–761.
11. Lechner-Gruskay D, Honig PJ, Pereira G, McKinney S. Nutritional and metabolic profile of children with epidermolysis bullosa. *Pediatr Dermatol*. 1988;5(1):22–27. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.1988.tb00879.x>
12. Reyes ML, Cattani A, Gajardo H, et al. Bone metabolism in children with epidermolysis bullosa. *J Pediatr*. 2002;140(4):467–469. doi: <https://doi.org/10.1067/mpd.2002.123287>
13. Martinez AE, Mellerio JE. Osteopenia and osteoporosis in epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin*. 2010;28(2):353–355, xi. doi: <https://doi.org/10.1016/j.det.2010.01.006>
14. Fewtrell MS, Allgrove J, Gordon I, et al. Bone mineralization in children with epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol*. 2006;154(5):959–962. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.07123.x>
15. Bachrach LK. Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence. *Trends Endocrinol Metab*. 2001;12(1):22–28. doi: [https://doi.org/10.1016/s1043-2760\(00\)00336-2](https://doi.org/10.1016/s1043-2760(00)00336-2)
16. Daci E, Cromphaut S, Bouillon R. Mechanisms influencing bone metabolism in chronic illness. *Horm Res*. 2002;58(Suppl 1):44–51. doi: <https://doi.org/10.1159/000064758>
17. Pass C, MacRae VE, Ahmed SF, et al. Inflammatory cytokines and the GH-IGF-1 axis: novel actions on bone growth. *Cell Biochem Funct*. 2009;27(3):119–127. doi: <https://doi.org/10.1002/cbf.1551>
18. Viswanathan A, Sylvester F. Chronic inflammatory disease: effects on bone. *Rev Endocr Metab Disord*. 2008;9(2):107–122. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-007-9070-0>
19. MacRae VE, Wong SC, Farquharson C, et al. Cytokine actions in growth disorders associated with pediatric chronic inflammatory disease. *Int J Mol Med*. 2006;18(6):1011–1018. doi: <https://doi.org/10.3892/ijmm.18.6.1011>
20. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow cytokines and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med*. 1995;332(5):305–311. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199502023320506>