

## Обзор литературы

DOI: 10.15690/pf.v13i6.1672

С.Г. Макарова<sup>1, 2</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2, 3</sup>, Н.Н. Мурашкин<sup>1</sup>, Р.В. Епишев<sup>1</sup>, Т.Р. Чумбадзе<sup>1</sup>, М.И. Петровская<sup>1</sup>, И.Л. Митюшин<sup>1</sup><sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

# Коррекция нутритивного статуса в комплексной терапии детей, страдающих дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза

**Контактная информация:**

Макарова Светлана Геннадиевна, доктор медицинских наук, заведующая отделом профилактической педиатрии НЦЗД, профессор кафедры аллергологии и клинической иммунологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-01-51, e-mail: sm27@yandex.ru

Статья поступила: 05.09.2016 г., принята к печати: 26.12.2016 г.

Дети, страдающие дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза (ВБЭ), имеют недостаточность питания многофакторного генеза. И, несмотря на накопленный опыт по ведению этой сложной категории больных, многие практические вопросы организации оптимального питания при ВБЭ остаются нерешенными. В обзоре представлены современные подходы к оценке нутритивного статуса у детей, в том числе разработанные для оценки нарушения питания у детей с ВБЭ; приводятся формулы для расчета потребности в нутриентах. Проведен анализ научных данных по патогенезу и особенностям нарушения нутритивного статуса у детей с ВБЭ. Отмечено, что сложность организации нутритивной поддержки этой тяжелой категории больных обусловлена несоответствием между повышенной потребностью в питательных веществах и ограниченными возможностями усвоения пищи, что требует особой диеты с повышенной энергетической и белковой ценностью без увеличения объема пищи. Рассмотрена целесообразность организации кормления детей с ВБЭ с использованием специализированных продуктов для энтерального питания и нутритивной поддержки.

**Ключевые слова:** дети, врожденный буллезный эпидермолиз, дистрофическая форма, питание, энтеральное питание, специализированные продукты.

**(Для цитирования:** Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Чумбадзе Т.Р., Петровская М.И., Митюшин И.Л. Коррекция нутритивного статуса в комплексной терапии детей, страдающих дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (6): 577–586. doi: 10.15690/pf.v13i6.1672)

Svetlana G. Makarova<sup>1, 2</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>1, 2, 3</sup>, Nikolay N. Murashkin<sup>1</sup>, Roman V. Epishev<sup>1</sup>, Tamara R. Chumbadze<sup>1</sup>, Maria I. Petrovskaya<sup>1</sup>, Ilya L. Mityushin<sup>1</sup><sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation<sup>3</sup> N.I. Pirogov Russian National research Medical University, Moscow, Russian Federation

## Correction of Nutritional Status in Complex Therapy for Children Suffering from Dystrophic Forms of Innate Epidermolysis Bullosa

Children suffering from dystrophic forms of innate epidermolysis bullosa (IEB), have malnutrition of multifactorial genesis. And, despite the experience of working with this complex group of patients, many practical issues of optimal nutrition organization at IEB remain unsolved. The review presents modern approaches to the assessment of nutritional status with children, including those developed for the assessment of eating disorders with children having IEB; the formulas for calculating the nutrient requirement are presented. The analysis of the scientific data on the pathogenesis and characteristics of disturbances in nutritional status with children having IEB is done. It is noted that the complexity of nutritional support of this severe category of patients is due to a mismatch between the increased need for nutrients and limited assimilation of food, which requires a special diet with increased energy and protein value without increasing the amount of food intake. Reasonability of the organization of feeding children having IEB with specialized products for enteral nutrition and nutritional support is analyzed.

**Key words:** children, innate epidermolysis bullosa, dystrophic form, nutrition, enteral nutrition, specialized products.

**(For citation:** Makarova Svetlana G., Namazova-Baranova Leyla S., Murashkin Nikolay N., Epishev Roman V., Chumbadze Tamara R., Petrovskaya Maria I., Mityushin Ilya L. 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. doi: 10.15690/pf.v13i6.1672)

## ВВЕДЕНИЕ

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) — это группа редких (орфанных) наследственных заболеваний, характеризующихся нарушением межклеточных связей в эпидермисе или эпидермально-дермальном соединении, приводящим к образованию пузырей на коже и/или слизистых оболочках даже при незначительном их травмировании [1]. Для ВБЭ характерно начало с рождения или первых месяцев жизни, непрерывное течение с частыми обострениями [1]. Большинство заболеваний этой группы приводит к инвалидизации больных и сокращению продолжительности их жизни. Наиболее тяжелым течением отличаются дистрофические формы ВБЭ [1]. Молекулярный дефект, лежащий в основе клинических проявлений ВБЭ, вызван нарушением синтеза коллагена VII типа. При некоторых клинических формах дистрофического ВБЭ может отмечаться полное отсутствие экспрессии гена, ответственного за синтез этого белка, что ведет к более тяжелым клиническим проявлениям [1]. Клиническая картина дистрофических форм ВБЭ характеризуется появлением пузырей и/или эрозий на коже и слизистых оболочках. Эпителизация эрозивных дефектов при различных формах дистрофического ВБЭ проходит с формированием рубцовой ткани (чаще атрофической) и милиумов. К специфическим признакам тяжело протекающих клинических форм заболевания относятся контрактуры, псевдосиндактилии и отсутствие ногтей [1]. Наблюдается также поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — слизистой оболочки полости рта, глотки, пищевода и прямой кишки, которое завершается рубцеванием с заращением во рту вестибулярных складок, утратой уздечек, анкилоглоссией, эпизодами дисфагии, формированием стриктур пищевода, гастроэзофагеального рефлюкса, постоянными запорами [2]. Из-за невозможности гигиенической обработки зубов (в связи с легкой ранимостью слизистой оболочки) среди больных с ВБЭ широко распространено поражение зубной ткани в виде кариеса [2, 3].

Все эти факторы приводят к тому, что многие дети, страдающие дистрофической формой ВБЭ, имеют недостаточность питания многофакторного генеза. И, несмотря на накопленный опыт по ведению этой сложной категории больных, многие практические вопросы организации оптимального питания при ВБЭ остаются нерешенными. Помимо других трудностей, это отчасти связано со сложностью проведения клинических исследований из-за редкости заболевания и малого числа пациентов в наблюдениях.

## ПОНЯТИЕ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ

Под недостаточностью питания понимают дисбаланс между потребностью в питательных веществах и их поступлением, что негативно влияет на рост и развитие ребенка [4]. Понятие недостаточности питания пришло на смену ранее широко используемым терминам «гипотрофия» и «белково-энергетическая недостаточность», как наиболее полно характеризующим нутритивный статус. Оно охватывает все этиологические факторы (включая неадекватное потребление питательных веществ, недостаточное их усвоение и повышенную потребность).

В отличие от недостаточности питания, принятый ранее термин «гипотрофия», означавший хроническое расстройство питания с дефицитом массы тела по отношению к росту и/или возрасту ребенка, применялся в основном в отношении детей раннего возраста. При этом не учитывалось одно из наиболее тяжелых проявлений нутритивной недостаточности, как задержка роста [5].

Предложенный в 1961 г. Объединенным комитетом экспертов по установлению стандартов на пищевые продукты ФАО/ВОЗ и широко используемый термин «белково-энергетическая недостаточность» означает «алиментарно-зависимое состояние, вызванное достаточно продолжительным и/или интенсивным преимущественно белковым и/или энергетическим голоданием, проявляющееся дефицитом массы тела и/или роста и комплексным нарушением гомеостаза организма». Понятие «недостаточность питания» в отличие от термина «белково-энергетическая недостаточность» учитывает такие факторы нарушения питания, как недостаточное усвоение питательных веществ или повышенные потребности в них у больных детей, а также дефицит микронутриентов [6].

Недостаточность питания подразделяется на *первичную* и *вторичную* и может быть *острой* или *хронической*, которые в свою очередь имеют по две степени тяжести — умеренную и тяжелую [6]. Первичная недостаточность питания возникает при дефиците потребления нутриентов, в то время как вторичная обусловлена различными заболеваниями. Острая недостаточность питания выражается преимущественно потерей массы тела и ее дефицитом по сравнению с должствующей (в соответствии с ростом), для хронической формы характерны как дефицит массы тела, так и существенная задержка роста.

Основные причины недостаточности питания в странах с высоким уровнем доходов и развивающихся имеют определенные различия. Если в странах со слаборазвитой экономикой основной причиной недостаточности питания является неадекватное потребление пищи, то в экономически благополучных, как правило, такое состояние может развиваться в результате тяжелых, часто хронических, заболеваний, приводящих к повышению потребности в пищевых веществах или нарушению усвоения нутриентов, т.е. является вторичным [7, 8]. Общая распространенность такой недостаточности питания в странах с высоким уровнем экономического развития невелика, но поскольку ее основная причина — тяжелые заболевания, то она существенно выше среди госпитализированных в стационар детей (от 26 до 40% в структуре всех причин недостаточности питания) [7, 8].

Недостаточное питание представляет собой не только белково-калорийный дефицит, но и в большинстве случаев — микронутриентный, сопровождается гиповитаминозом, неадекватным составом эссенциальных микроэлементов, ответственных за реализацию иммунных функций, оптимальный рост и развитие мозга. В связи с этим длительная недостаточность питания часто сопряжена с отставанием в психомоторном развитии, задержкой речевых и когнитивных навыков и функций, высокой подверженностью инфекционным заболеваниям вследствие снижения иммунитета, что в свою очередь усугубляет нутритивную недостаточность у ребенка [9]. При этом чем младше ребенок, тем быстрее, независимо от причин, возникает недостаточность питания, что обусловлено высокой скоростью роста и активностью метаболизма у детей, обратно пропорциональных его возрасту.

## МЕТОДЫ ОЦЕНКИ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА И ДИАГНОСТИКА НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ

Для диагностики и оценки степени нарушения питания у детей используют клинические, лабораторные и инструментальные методы. **Клиническая оценка нутритивного статуса** включает клиническое обследование с учетом специфических симптомов нутритивной недостаточности и гиповитаминозов, а также антропометрию с измерением массы и длины тела, окружности головы, груди и пле-

ча, толщины кожно-жировых складок. **Лабораторная (биохимическая) оценка нутритивного статуса** учитывает содержание в сыворотке крови белков, в том числе короткоживущих, и основных электролитов. Кроме того, нутритивный статус может быть оценен при помощи результатов определения состава тела (биоимпедансометрия, воздушная бодиплетизмография), а также путем анализа фактического питания.

#### Антропометрия

Измерение скорости роста и прибавки массы тела — самый простой способ оценки физического развития. Измерения детей с ВБЭ должны проводиться каждые 3–6 мес, у младенцев и детей раннего возраста — ежемесячно, при необходимости — чаще [10]. У детей младше двух лет измеряют также окружность головы. У детей с дистрофической формой ВБЭ и тяжелым течением заболевания из-за болезненных сгибательных контрактур суставов и остеопороза измерение роста может быть затруднено или невозможно. В этом случае пользуются ростомером для лежачего положения или измеряют длину тела по частям [11].

Для оценки данных антропометрии в настоящее время наиболее целесообразно применять модель Z-score. Z-score — оценка индивидуальных длины и массы тела детей за счет расчета стандартных отклонений или сигм, на которые исследуемый показатель массы или длины тела отличается от медианы стандартной популяции. Эта величина вычисляется по уравнению:

$$\text{показатель ребенка} - \text{медиана стандартной популяции (M)} / \text{стандартное отклонение в стандартной популяции (\sigma)}$$

в основу которого заложены новые стандарты ВОЗ (2006 г.) для оценки роста и развития детей в возрасте до 5 лет. Предложенные стандарты базируются на результатах многоцентрового исследования антропометрических данных детей, проживающих в 6 странах пяти разных континентов [12]. Критериями включения детей в исследование для конструирования стандартов было обеспечение ребенку таких условий (нормальный уход, грудное вскармливание, удовлетворительный санитарно-гигиенический режим, доступная медицинская помощь), которые обеспечивали реализацию генетических возможностей роста и развития. Авторы исследования подчеркнули, что антропометрические стандарты соответствуют параметрам, которые *должны* быть (или желательны) у детей, а не отражают средние показатели реального роста и развития детей в данное время в указанных странах [13]. Дополнительно к антропометрическим индексам «масса тела для возраста», «рост (длина тела) для возраста» и «масса тела для роста (длины тела)» ВОЗ был разработан новый стандарт — «индекс массы тела для возраста». Кроме того, предложены стандарты для раннего возраста: окружность головы, плеча, кожных складок в области трехглавой мышцы и подлопаточной области. Описанные стандарты легли в основу компьютерной программы WHO ANTHRO. В дальнейшем на основании стандартов роста детей в возрасте 5–19 лет, разработанных ВОЗ в 2007 г., была разработана компьютерная программа ANTHRO Plus, обеспечивающая доступное и удобное использование стандартных кривых роста для оценки антропометрических параметров детей всех возрастов [12]. Таким образом, существующие международные стандарты ВОЗ по антропометрическим показателям охватывают все возрастные группы детей (0–19 лет) [14].

#### Биохимический анализ

Биохимические показатели, позволяющие судить о характере питания и потреблении пищевых веществ или энергии, являются биомаркерами нутритивного статуса. Лабораторные методы позволяют выявлять доклинические формы нарушения питания и недостаточной обеспеченности организма нутриентами. Однако, следует отметить, что нормальная концентрация различных веществ в крови может сохраняться даже при значительном обеднении их депо в органах и тканях, поэтому не всегда соответствует достаточному уровню обеспеченности. Так, уровень общего белка в сыворотке крови не всегда отражает уровень обеспеченности, поскольку уровень общих белков может быть даже повышенным за счет белков острой фазы воспаления и маркеров белкового катаболизма. При обезвоживании уровень общего белка, мочевины и креатинина также повышается. Считается, что наиболее точными показателями нутритивного статуса являются уровни в крови альбумина, преальбумина, трансферрина, церулоплазмينا и ретинолсвязывающего белка. Последние 4 белка имеют самый короткий период полураспада и наиболее точно отражают наличие белковой недостаточности у ребенка [15].

Альбумин сыворотки синтезируется в печени и является одним из наиболее изученных белков, период его полужизни составляет около 3 нед [16]. Концентрация сывороточного альбумина изменяется при воспалении, поэтому на его уровень можно ориентироваться лишь при долгосрочном наблюдении. Для оценки краткосрочных изменений нутритивного статуса предпочтительно определять преальбумин или трансферрин. Однако, и на эти маркеры оказывают влияние другие непищевые факторы, такие как печеночная и почечная недостаточность, гормоны, инфекции и воспаление (табл. 1). Дополнительным методом оценки белкового обмена и непрямой оценки пищевого статуса может являться показатель экскреции мочевины [17].

#### Оценка состава тела

Антропометрические данные, в т.ч. и такой показатель, как индекс массы тела (отношение массы тела в кг к росту в м<sup>2</sup>), позволяющий оценить соответствие массы тела для данного роста, ничего не говорит о соотношении массы жировой ткани и безжировой массы тела. Поэтому для более точной оценки нутритивного статуса и контроля эффективности диетологических мероприятий, помимо антропометрических показателей, важно оценивать показатели состава тела. Более точным считается метод воздушной бодиплетизмографии [18, 19], который позволяет определять безжировую (тощую) массу, жировую массу (в кг) и относительное содержание жира в тканях у детей и взрослых. Для этих целей у младенцев с массой тела менее 8 кг успешно используется аппарат для бодиплетизмографии [20]. Для детей в возрасте старше 5 лет наиболее широко используется биоэлектрическая биоимпедансометрия по стандартной четырехэлектродной схеме, позволяющая определять следующие параметры: жировую массу тела, безжировую (тощую) массу, процентное содержание жира, активную клеточную массу, удельный (нормированный на площадь поверхности тела), основной обмен, общее содержание воды в организме, объем внеклеточной жидкости и др. [21–23]. Следует, однако, отметить, что метод биоимпедансометрии имеет существенные ограничения применения у больных с дистрофической ВБЭ из-за частого поражения кожи в зонах стандартного наложения электродов.

**Таблица 1.** Сывороточные белки, используемые для оценки нутритивного статуса [9]

Показатель	Период полужизни в плазме крови, сут	Факторы, влияющие на показатель
Альбумин	15–20	Белково-энергетическая недостаточность, поражение печени, белоктерияющая энтеропатия
Преальбумин	8	Белково-энергетическая недостаточность, болезни печени и почек, болезни обмена железа, воспаление
Трансферрин	8	Белково-энергетическая недостаточность, гломерулопатия, белоктерияющая энтеропатия, поражение печени, воспалительные заболевания, дефицит железа
Тироксинсвязывающий преальбумин	2–3	Белково-энергетическая недостаточность, болезни печени, гипертиреоз, воспалительные заболевания
Ретинолсвязывающий белок	12 ч	Белково-энергетическая недостаточность, дефицит витамина А, болезнь печени, дефицит цинка, воспалительные заболевания

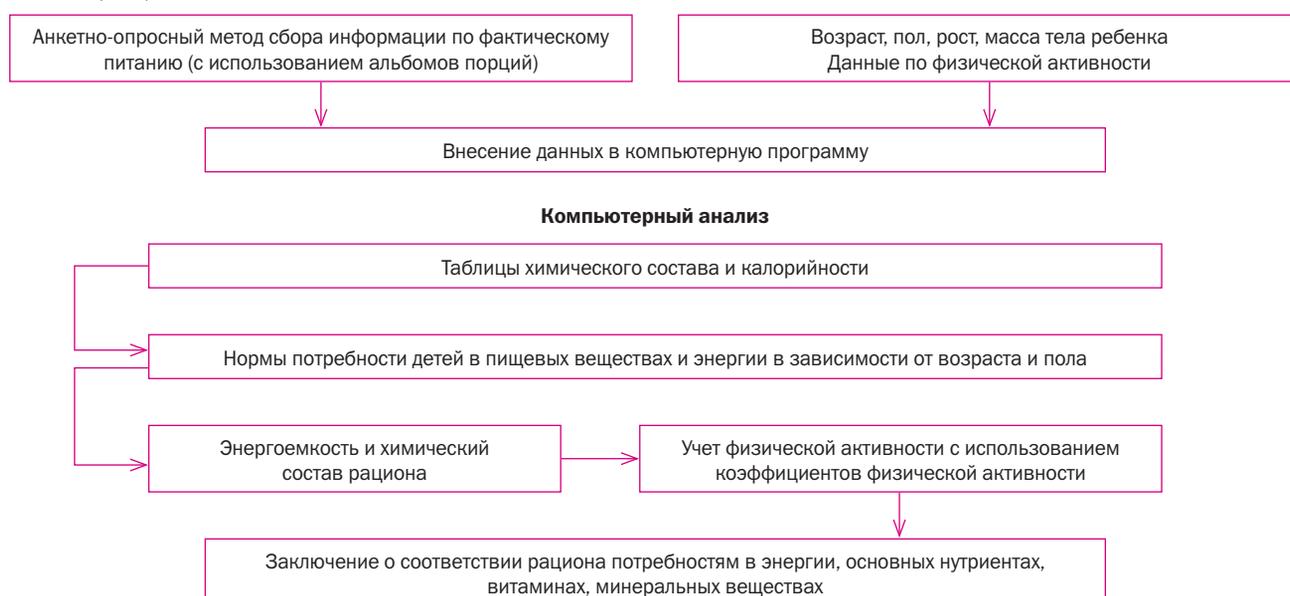
### Оценка фактического питания

Оценка фактического питания чаще всего проводится расчетными методами, в настоящее время — с помощью компьютерных программ. База данных для таких программ создается на основе сведений о химическом составе продуктов и блюд; в отечественных программах для оценки фактического питания используются Таблицы химического состава и калорийности российских продуктов питания [24]. Полученные результаты сравниваются с международными или национальными, в частности российскими, нормами потребления питательных веществ и энергии для соответствующего возраста [25]. Первым этапом исследования по оценке фактического питания является анкетирование с заполнением 3–5-дневных опросных анкет, содержащих вопросы по детальной характеристике фактического питания с учетом объема порций. Для облегчения заполнения анкет могут быть использованы альбомы с изображением различных порций основных продуктов питания и готовых блюд. Алгоритм компьютерной оценки состава рациона на примере компьютерной программы «Оценка фактического питания» на основе программы 1С представлен на рис. 1. Благодаря простоте использования и эффективности компьютерных расчетов фактического

питания программы все шире внедряются в клиническую практику.

Значительно реже при сборе информации о питании применяется более трудоемкий весовой метод, предполагающий строгий количественный учет всех потребляемых за день продуктов и блюд путем их взвешивания [26].

Недостатком расчетных методов является то, что получаемые сведения имеют усредненный, ориентировочный характер, что связано со значительными и не учитываемыми в справочных таблицах колебаниями истинного содержания витаминов и минеральных элементов в одних и тех же продуктах питания в зависимости от их сорта, климатических и географических условий происхождения, сезона года, технологических особенностей производства и переработки, условий и сроков хранения и многих других факторов [27]. Этих недостатков лишены прямые аналитические методы определения состава рациона. При аналитическом методе весь рацион обследуемого дублируется в виде «двойной» порции, которая потом подвергается химическому анализу. Данный метод позволяет более точно определить содержание всех компонентов в потребляемом рационе, однако из-за дороговизны и трудоемкости используется только в научных целях [26].

**Рис. 1.** Алгоритм компьютерной оценки химического состава рациона и соответствия его потребностям организма (автор рисунка — С.Г. Макарова)

**Таблица 2.** Диагностическое значение Z-score антропометрических показателей

Критерий	Z-score	Диагностическое значение
WAZ	< -2	Отражает острое недоедание с задержкой прибавки массы тела
	> +1	Свидетельствует об избыточной массе или ожирении
HAZ	< -2	Характеризует низкорослость, может свидетельствовать о хронической белково-энергетической недостаточности
BAZ	< -2	Недостаточность питания
	> +1	Избыточная масса тела
	> +2	Ожирение

Примечание. WAZ (от Weight-for-Age Z-score) — масса тела/возраст, HAZ (от Height-for-Age Z-score) — рост/возраст, BAZ (от BMI-for-Age Z-score) — индекс массы тела/возраст.

### КРИТЕРИИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ

Диагностическое значение Z-score антропометрических показателей как критерия недостаточности питания представлено в табл. 2.

Классификация ВОЗ предполагает наличие умеренной (Z-score масса/рост > -3/< -2) и тяжелой (Z-score масса/рост < -3) степени недостаточности питания [8, 28]. Вместе с тем считается, что для клинической практики следует выделять легкую степень недостаточности питания, или группу риска по недостаточности питания, когда показатель Z-score находится в пределах > -2/< -1 [9]. Легкая белково-энергетическая недостаточность представлена в МКБ-10 под кодом E44.1. Организация нутритивной поддержки детям с легкой степенью недостаточности питания позволяет предотвратить более тяжелые нарушения.

### ОСОБЕННОСТИ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ БУЛЛЕЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ

Причины недостаточности питания у детей с ВБЭ имеют как эндогенный, так и экзогенный характер и, по сути, включают в себя все возможные патогенетические механизмы формирования недостаточности питания [10, 29, 30]:

- 1) экзогенный фактор — недостаточное поступление пищевых веществ. У больных с ВБЭ это может быть связано со снижением аппетита, а также с отказом ребенка от пищи из-за затруднений с ее приемом (болезненность при жевании и глотании, затруднение глотания) [31, 32];
- 2) поражение зубов, которые ограничивают процесс откусывания и разжевывания и делают возможным употребление продуктов только жидкой консистенции [33–35];
- 3) осложнения со стороны верхних отделов пищеварительного тракта полости рта, глотки, пищевода ограничивают прием пищи и нарушают переваривание питательных веществ;
- 4) повреждение слизистой оболочки ЖКТ и нарушение моторики, характерные для больных с ВБЭ, приводят к нарушению абсорбции и ретенции пищевых веществ;
- 5) каловые завалы, хронический запор и болезненная дефекация очень широко распространены среди больных с ВБЭ и часто вызывают апатию и вторичную анорексию;
- 6) повышенные потребности в нутриентах и энергии у этих больных связаны с потерей белка и минеральных веществ с отторгающимся эпидермисом и зависят от площади поражения кожи;
- 7) усиленный катаболизм на фоне хронического воспаления, открытые раны с сопутствующими им потерей крови и серозной жидкости, потерей тепла и инфекциями увеличивают потребности организма в нутриентах.

Нарушение нутритивного статуса наблюдается преимущественно при генерализованных формах рецессивного дистрофического и пограничного ВБЭ. Считается, что оно прямо пропорционально тяжести ВБЭ [30, 33]. Поражение множества органов и систем при ВБЭ прямо и косвенно влияет на физическое и эмоциональное состояние пациентов. В редких случаях, если поражение ограничено одними ногами и вынуждает больных вести преимущественно сидячий образ жизни, то независимо от типа ВБЭ, они могут набрать лишний вес [30].

При дистрофической форме ВБЭ описаны хронические воспалительные заболевания кишечника [36, 37], а гистологическое исследование слизистой оболочки ЖКТ выявляет воспалительные изменения, которые могут быть связаны с дефектами адгезии клеток, возможно, вызывающими изменение проницаемости слизистой оболочки [38].

Поражение эпителия может быть ограничено многослойным плоским эпителием, т.е. пищеводом и заднепроходным каналом [37], но может быть поврежден и цилиндрический эпителий, выстилающий средний отдел пищеварительного тракта [36]. Повреждение кишечного эпителия приводит к нарушению всасывания аминокислот и других питательных веществ [39].

Следует отметить, что для детей с дистрофической формой ВБЭ помимо недостаточного набора массы тела характерно и отставание в росте, патогенез которого точно не установлен, но предполагается, что имеют значение хроническое воспаление и провоспалительные цитокины. Есть данные, что задержка развития у детей с рецессивным дистрофическим ВБЭ начинается во внутриутробном периоде, и уже при рождении они имеют меньшую длину тела, чем здоровые новорожденные [40].

Для комплексной оценки факторов, нарушающих питание при ВБЭ, разработана шкала THINC (Tool to Help Identify Nutritional Compromise) [41], которая помогает оценить нутритивный статус ребенка с ВБЭ и его имеющееся или потенциальное нарушение. Оценку по шкале, согласно рекомендациям, проводит врач-диетолог или иной медицинский работник, наблюдающий за ребенком, совместно с другими специалистами. При этом оцениваются три основные группы критериев состояния ребенка: результаты антропометрии, признаки нарушений со стороны органов пищеварения и дерматологические симптомы. Максимальная сумма — 100 баллов: чем она выше, тем больше вероятность нарушения нутритивного статуса. Разработаны отдельные шкалы для детей разного возраста. Так, шкала для детей в возрасте до 18 мес учитывает массу и длину тела при рождении; динамику этих показателей за последние 2–4 мес; характер вскармливания и применение лечебных продуктов;

наличие проблем с глотанием и/или отказ от грудного кормления; использование зондового питания; наличие гастроэзофагеального рефлюкса; характер стула и применение слабительных; площадь поврежденных и инфицированных участков кожи [41]. Шкала для детей в возрасте старше 18 мес учитывает следующие показатели: результаты антропометрии (отклонения, выраженные в сумме центильных коридоров; динамика массы тела за последние 6 мес); прирастание языка; дисфагия и антирефлюксная терапия; характер стула и применение слабительных; наличие элиминационной диеты; наличие гастростомы; площадь поврежденных и инфицированных участков кожи [41]. Следует отметить, что многофакторный патогенез недостаточности питания при дистрофической ВБЭ осложняет организацию нутритивной поддержки больных, а также снижает ее эффективность. Так, показано, что отклонения от нормы в общем и биохимическом анализе крови отмечаются не только у пациентов, не получающих лечебного питания [29, 42], но и у тех, которые получают питательные смеси внутрь или через гастростому [43]. Все это еще раз подчеркивает сложность организации адекватной нутритивной поддержки этой категории больных.

### **РОЛЬ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ КАК ФАКТОРА, УТЯЖЕЛЯЮЩЕГО ТЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ**

При недостаточности питания постепенно нарушаются все виды обмена веществ. На первых этапах истощаются депо гликогена и жира, затем, если дефицит пищевых веществ не был скорректирован, происходит распад белка, преимущественно в мышечной ткани, соответственно, уменьшаются концентрации альбумина и общего белка. Нарушения метаболизма белка становятся причиной снижения иммунитета в связи с изменением синтеза иммуноглобулинов, активности ферментов, секреции инсулина и инсулиноподобного фактора роста, а также изменения синтеза фибриногена и факторов свертывания крови [9].

Нутритивную ценность белка определяет его аминокислотный состав, в частности наличие в нем незаменимых аминокислот, которые организм человека не может синтезировать сам, а должен получать с пищей. К незаменимым относят триптофан, лизин, лейцин, изолейцин, валин, треонин, метионин и фенилаланин. Цистеин и тирозин ограничено, но при необходимости могут синтезироваться в организме, поэтому их называют полужаменимыми (англ. semi-essential) [44, 45]. Иногда к незаменимым аминокислотам относят и гистидин. Таким образом, потребность в белке определяется потребностью в незаменимых аминокислотах.

Что касается других аминокислот (аланин, аргинин, аспарагин, аспарагиновая кислота, глутамин, глутаминовая кислота, глицин, пролин и серин), то они могут синтезироваться, в том числе в организме человека, поэтому считаются заменимыми. Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) и диоксифенилаланин (ДОФА) не входят в состав белков, но выполняют в организме важные функции — являются компонентами нервной ткани и участвуют в передаче нервных импульсов [44].

Кроме того, что аминокислоты активно используются для синтеза крайне необходимых транспортных, иммунных, острофазных и некоторых других белков, они также расходуются на энергетические нужды. Недостаточное поступление белка приводит к усилению собственного распада и повышению реутилизации аминокислот. При тяжелой недостаточности питания процесс реутилизации аминокислот замедляется [9, 27].

Выраженный дефицит белка при удовлетворительном поступлении углеводов приводит к отекам и сопровождается практически полным прекращением распада белка, что в совокупности со снижением активности реутилизации аминокислот приводит к резкому падению их концентрации и нарушению синтезирующей функции печени. Возникающий при этом окислительный стресс приводит к разрушению целостности клеток [46].

Расщепление жиров является наиболее эффективным способом энергообеспечения организма, а при недостаточности питания преимущественно углеводный энергетический обмен меняется на липидный. Повышается гидролиз жиров, а неэстерифицированные жирные кислоты используются в качестве источника энергии. Увеличивается биосинтез жирных кислот из холестерина, необходимых для поддержания функции пищеварительной системы, и глюкокортикостероидов, регулирующих процессы адаптации. Тяжелая степень недостаточности питания обуславливает организму переход на режим максимальной экономии энергии. В результате процесс распада жиров замедляется, снижается усвоение неэстерифицированных жирных кислот, падает концентрация фосфолипидов и неэстерифицированного холестерина в крови, что приводит к структурным и функциональным изменениям клеточных мембран, уменьшению концентрации глюкокортикостероидов и жирных кислот [46, 47]. Изменения, происходящие в мембранах клеток в совокупности с постепенной декомпенсацией антиоксидантной системы и снижением липопротеид-липазной активности, ухудшают ассимиляцию триглицеридов в тканях, что приводит к перегрузке печени триглицеридами и нарушает ее функционирование. Именно поэтому лечение больных с тяжелой недостаточностью питания на первом этапе предусматривает строгое ограничение содержания жира в рационах, а при парентеральном питании — использование жировых эмульсий [9].

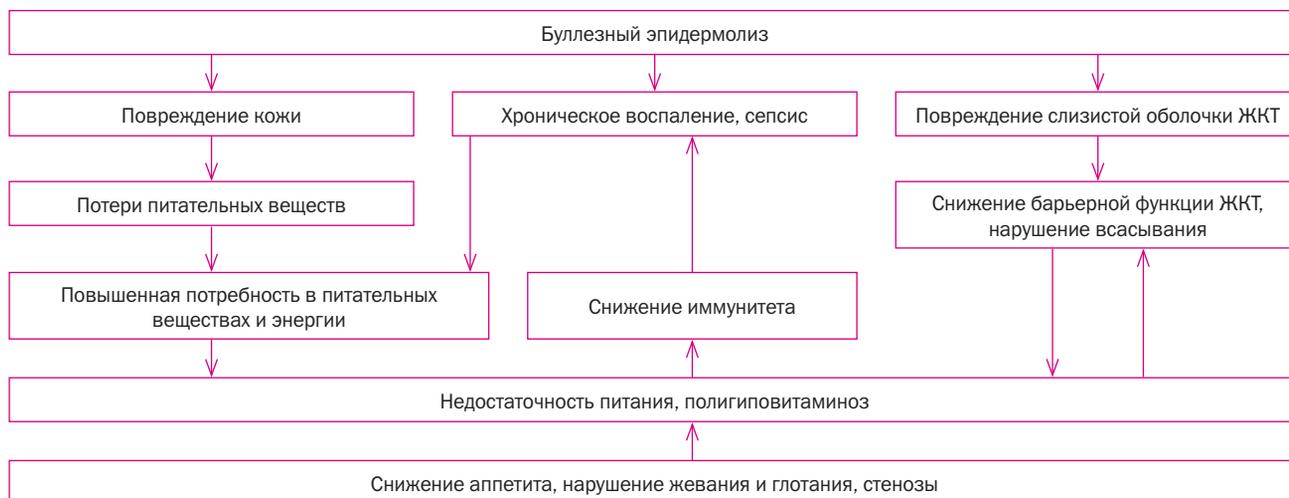
Недостаточное питание и развивающийся при этом стресс приводят к резкому повышению выработки кортизола, что в условиях сниженного синтеза инсулина увеличивает соотношение кортизол/инсулин. Это способствует усилению процессов катаболизма. В условиях катаболической направленности обменных процессов глюкоза направляется преимущественно к мозгу, что приводит к нарушению инсулинозависимого роста тканей, снижению массы тела и замедлению линейного роста [9].

Поскольку витамины являются участниками всех метаболических процессов в организме, оптимальное обеспечение детского организма витаминами является необходимым условием его полноценного развития и здоровья. Недостаточное поступление в организм витаминов запускает целый каскад метаболических отклонений, которые постепенно приводят к функциональным нарушениям, а затем к морфологическим изменениям в органах и тканях [48–50].

Изменения при недостаточности питания не могут не коснуться пищеварительной системы. Дефицит нутриентов способствует атрофии слизистой оболочки кишечника, что приводит к снижению ферментативной активности и выработке соляной кислоты, затруднению процессов переваривания и всасывания. Страдают барьерная функция кишечника и местный иммунитет [9, 27].

В соответствии с вышесказанным, при тяжелых формах ВБЭ замыкается «порочный круг», когда имеющиеся проявления заболевания приводят к нарушению нутритивного статуса, что утяжеляет течение процесса и способствует усилению клинических проявлений самого заболевания (рис. 2).

**Рис. 2.** Недостаточность питания как фактор, приводящий к утяжелению течения врожденного буллезного эпидермолиза



Примечание. ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

### СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ С ВРОЖДЕННЫМ БУЛЛЕЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ

Адекватным считается питание, полностью обеспечивающее потребности организма не только в энергии и всех основных пищевых веществах (белках, углеводах, жирах, пищевых волокнах), но и обязательно в витаминах, минеральных солях, микроэлементах и других биологически активных компонентах пищи. Как видно из вышесказанного, организация адекватного рациона является важной составляющей комплексной терапии детей с ВБЭ.

Задачами лечебного питания детей с ВБЭ являются [10]:

- сведение к минимуму дефицита питательных веществ;
- ослабление стресса при кормлении;
- поддержание нормального содержания жира в организме;
- нормализация роста;
- обеспечение полового созревания;
- нормализация функции кишечника;
- нормализация иммунного статуса;
- ускорение заживления ран.

Однако, у детей с ВБЭ оценка потребностей в питательных веществах затруднена в связи со следующими факторами:

- полиорганым, воспалительным характером заболевания и подверженностью инфекциям;
- изменениями потребностей пациента с течением времени, отражающих возраст, тяжесть поражения кожи, наличие инфекции, потребность в наверстывании роста и т.д.;
- трудностью в определении желаемой прибавки массы тела, когда из-за хронического воспаления, контрактур суставов и остеопороза нарушен рост [10, 38].

Помимо этого, у ряда больных, как уже отмечалось, из-за выраженных контрактур может быть затруднена даже оценка роста.

В настоящее время диетотерапия пациентов с ВБЭ базируется на принципах, разработанных для больных с пролежнями и термическими ожогами [10]. При ВБЭ, как и при ожогах, потребности в питательных веществах пропорциональны тяжести повреждений [10, 51]. Однако, признается, что значительно повышенные количества некоторых питательных веществ, рекомендуемые при ожогах, не могут использоваться длительно при хроническом течении заболевания [10].

### Оценка потребности в питательных веществах

Как уже отмечалось, дети, страдающие ВБЭ, имеют особые нутритивные потребности в связи с целым комплексом факторов, в том числе из-за потери питательных веществ с отслаивающимся эпителием и повышенными затратами в связи с хроническим воспалительным процессом.

Для определения энергетических потребностей детей с ВБЭ используется специальная формула, учитывающая фактическую массу тела, возраст, рост, а также наличие дополнительных факторов — пузырей, сепсиса и потребности в наверстывании роста [40]:

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

где, дополнительные факторы — это:

- 1) отношение площади пузырей к площади поверхности тела (ППТ): 20% — ППТ 0,19; 40% — ППТ 0,50; 100% — ППТ 0,95;
- 2) сепсис: легкий — 0,20; умеренный — 0,50; тяжелый — 0,95;
- 3) наверстывание роста — 0,1–0,2.

Как видно из приведенных выше коэффициентов, для ребенка с 40% поражением кожи даже при нормальном росте и отсутствии септических явлений потребность в энергии увеличивается в 1,5 раза по отношению к возрастной норме потребления. Соответственно, при более обширном повреждении кожи, сепсисе и отставании в росте потребность в энергии еще выше.

В руководстве Дж.-Д. Файна и Х. Хинтрена приведен более простой метод расчета энергетических потребностей детей с ВБЭ, который основан на хронологическом возрасте и нормах потребления питательных веществ Великобритании [10]. Авторы считают, что добиться увеличения массы тела можно, удовлетворяя на 100–150% медианную суточную потребность в энергии. Потребность в белках, согласно тому же руководству, соответствует 115–200% нормы потребления белка (в Великобритании) для данного хронологического возраста. В соответствии с расчетами по этому принципу рекомендуемое потребление белка для детей с ВБЭ может составлять 1,7–3 г/кг в сут. Детям с обширными/инфицированными повреждениями потребуется обеспеченность организма белком в количестве, близком к верхней границе диапазона [29].

В отечественной практике подходы к расчету рациона для детей с ВБЭ не разработаны; и следует отметить, что нормы потребления белка, утвержденные Минздравом РФ, существенно выше, чем в большинстве зарубежных стран [25].

Как видно из вышесказанного, для больных ВБЭ характерно несоответствие между повышенной потребностью в питательных веществах и ограниченными возможностями усвоения пищи, что требует применения диетологических подходов, позволяющих повысить энергетическую и белковую ценность пищи без увеличения ее объема.

### **ОРГАНИЗАЦИЯ ЛЕЧЕБНОГО ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ БУЛЛЕЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ**

У детей первого года жизни с ВБЭ, согласно существующим зарубежным рекомендациям, суточные энергетические потребности составляют от 130 до 180 ккал/кг (или 115–150% возрастных норм потребления), а в некоторых случаях возрастают до 225 ккал/кг. Потребности в белке составляют 2,5–4 г/кг (115–200% возрастных норм потребления), в жидкости — 150–200 мл/кг [10]. Массовое образование пузырей вызывает потерю жидкости и еще больше увеличивает потребности в ней.

Поиск младенцем соска может вызвать или усугубить повреждение кожи лица, а процесс сосания — привести к образованию пузырей на слизистых оболочках рта, языка и десен. Тем не менее считается, что следует поощрять кормление грудью, так как оно дает ребенку множество преимуществ [10]. Однако, за исключением легких случаев, исключительно грудное вскармливание не удовлетворяет повышенных потребностей младенцев с ВБЭ. Необходимо организовать питание, более насыщенное питательными веществами (в идеале — в сочетании с кормлением либо грудью, либо сцеженным грудным молоком). Для обогащения рациона на практике используют такие подходы, как повышение калорийности сцеженного грудного молока сухой питательной смесью, повышение концентрации разведенной питательной смеси (например, разведение до 15% вместо обычных 13%), добавление полимера глюкозы и/или жировой эмульсии [29].

При организации искусственного вскармливания используется специализированный поильник для детей с расщелиной губы или неба, форма которого позволяет свести к минимуму травмирование десневого края, а внутренний клапан и длинная ручка позволяют управлять потоком пищи, так что даже при слабом сосании поток молока будет достаточным.

Для нутритивной поддержки детей раннего возраста используют специализированные продукты: в качестве примера можно привести готовую к употреблению высокобелковую и высокоэнергетическую смесь (белки — 2,6 г, жиры — 5,4 г, углеводы — 10,3 г, энергетическая ценность — 100 ккал в 100 мл продукта) [9] для энтерального питания детей первого года жизни «Инфатрини» (Нутриция Эдванс). Смесь используется как перорально, так и для зондового питания.

При признаках мальабсорбции и/или аллергии на белок коровьего молока наиболее оправданно применение аминокислотных смесей, или смесей на основе высокогидролизованного молочного белка, не содержащих лактозу, обогащенных среднецепочечными триглицеридами, или смеси на основе аминокислот (например, «Неокейт» или «Неокейт Эдванс») с энергетической ценностью в пределах 0,66–0,70 ккал/мл, что при приеме в объеме 1 л обеспечивает ребенку 660–700 ккал/сут [9]. Такая диета обеспечивает максимальное усвоение

питательных веществ в условиях значительного угнетения переваривающей и всасывающей способности пищеварительного канала.

Считается, что потребности в витаминах у младенцев, вскармливаемых грудным молоком или обычными питательными смесями, удовлетворяются за счет рациона. Однако, в случае сомнений можно использовать соответствующие возрасту поливитамины при условии, что общее потребление (особенно витамина А) не превышает максимальной суточной потребности [10]. Хотя точные потребности в витаминах для детей с ВБЭ не установлены, считается, что тяжелобольные дети нуждаются в повышенном количестве всех витаминов [30], особенно витамина С, играющего важную роль во всасывании железа и синтезе коллагена [51]. При дотации витаминов из расчета 150–200% рекомендуемой суточной дозы их потребление остается в безопасных пределах.

Согласно существующим рекомендациям, прикорм ребенку с ВБЭ можно давать в то же время и в той же форме, что и здоровому, исключив грубую и абразивную пищу [10].

### **ОРГАНИЗАЦИЯ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ БУЛЛЕЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ СТАРШЕ ОДНОГО ГОДА**

Для детей старше одного года формируется адекватный рацион с достаточным количеством всех основных нутриентов. Однако, формирование достаточного рациона за счет только натуральных продуктов у детей с дистрофической формой ВБЭ является практически невыполнимой задачей. Поэтому для обогащения рациона детям старшего возраста также могут быть использованы специализированные продукты для энтерального питания. Большинство этих смесей являются изокалорийными, т.е. содержат 100 ккал в 100 мл. При тяжелой степени нутритивной недостаточности предпочтение следует отдавать гиперкалорийным (гиперметаболическим) продуктам, которые позволяют дать большее количество нутриентов и энергии в меньшем объеме. Так, специализированный продукт «Нутринидринк» содержит 153 ккал в 100 мл смеси. В состав продукта входят омега-3 и омега-6 — жизненно важные для развития ребенка полиненасыщенные жирные кислоты, а также каротиноиды, нуклеотиды, сбалансированный комплекс белков, углеводов, витаминов, минералов. Смесь содержит растворимые и нерастворимые пищевые волокна, используется для нутритивной поддержки детей от 1 года до 12 лет.

При тяжелой недостаточности наиболее оправданным является энтеральное зондовое питание: медленное непрерывное поступление питательных веществ в ЖКТ, лучше всего с помощью инфузионного насоса, с учетом низких энергозатрат на переваривание и усвоение питательных веществ по сравнению с порционным введением. При таком способе кормления улучшается полостное пищеварение, постепенно повышается всасывающая способность кишки, нормализуется моторика верхних отделов ЖКТ. Белковый компонент смесей для энтерального питания стимулирует секреторную и кислотообразующую функцию желудка, поддерживает адекватную экзокринную функцию поджелудочной железы и секрецию холецистокинина, обеспечивает нормальную моторику билиарной системы и предотвращает такие осложнения, как билиарный сладж и холелитиаз [9].

У детей с ВБЭ применение зондового питания ограничено из-за риска повреждения слизистой оболочки ЖКТ. В случаях тяжелой недостаточности питания и угрожающего состояния ребенка при необходимости в организации

зондового питания используются специальные атравматичные зонды. В тяжелых случаях налаживается дополнительно парентеральное питание. Наложение гастростомы у больных с ВБЭ, как правило, не практикуется [10, 52].

Основным показателем адекватности диетотерапии является прибавка массы тела, которая считается оптимальной, если превышает 10 г/кг в сут, средней — при 5–10 г/кг в сут, низкой — менее 5 г/кг в сут [9]. Однако, по свидетельству специалистов, достичь хороших показателей эффективности лечебного питания у детей с ВБЭ чрезвычайно трудно [10].

Помимо коррекции основной части рациона, больные с ВБЭ нуждаются в дополнительной дотации железа, цинка, по данным некоторых авторов — селена и карнитина [10, 53], а также кальция и витамина D под медицинским контролем.

В настоящее время ведутся исследования по разработке подходов к лечебному питанию больных ВБЭ с использованием специальных продуктов и нутриентов, способствующих заживлению ран [54]. Получены положительные результаты применения их у взрослых больных с ВБЭ — заживление ран, оптимизация иммунного статуса и сниженные показатели воспаления [55].

Повреждение слизистой оболочки ЖКТ у детей с ВБЭ и связанное с этим снижение барьерных функций у некоторых детей может стать причиной пищевой сенсибилизации и пищевой аллергии [56], что значительно осложняет нутритивную поддержку этих детей. При аллергии на белок коровьего молока детям необходимо организовать безмолочную диету. В таком случае в качестве дополнительного питания для создания адекватного рациона могут быть использованы только аминокислотные смеси или смеси на основе высокогидролизованного молочного белка [57].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, 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.
2. 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.
3. 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.
4. Mehta NM, Corkins MR, Lyman B, et al. Defining pediatric malnutrition: a paradigm shift toward etiology-related definitions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013;37(4):460–481. doi: 10.1177/0148607113479972.
5. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. М.: Союз педиатров России; 2011. С. 28–33. [Natsional'naya programma optimizatsii vskarmlivaniya detei pervogo goda zhizni v Rossiiskoi Federatsii. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2011. p. 28–33. (In Russ).]
6. Скворцова В.А., Боровик Т.Э., Нетребенко О.К. Нарушения питания у детей раннего возраста // *Лечащий врач*. — 2011. — № 1 — С. 36–41. [Skvortsova VA, Borovik TE, Netrebenko OK. Narusheniya pitaniya u detei rannego vozrasta. *Practitioner*. 2011;(1):36–41. (In Russ).]
7. Pawellek I, Dokoupil K, Koletzko B. Prevalence of malnutrition in paediatric hospital patients. *Clin Nutr*. 2008;27(1):72–76. doi: 10.1016/j.clnu.2007.11.001.
8. Joosten KF, Hulst JM. Prevalence of malnutrition in pediatric hospital patients. *Curr Opin Pediatr*. 2008;20(5):590–596. doi: 10.1097/MOP.0b013e32830c6ede.
9. Клиническая диетология детского возраста. Руководство для врачей. 3-е изд. / Под ред. Боровик Т.Э., Ладодо К.С. — М.: МИА; 2015. — 717 с. [Klinicheskaya dietologiya detskogo vozrasta.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Самые тяжелые формы ВБЭ, несмотря на современные технологии диетотерапии, сопровождаются тяжелой белково-энергетической недостаточностью. Это связано с многофакторным патогенезом недостаточности питания у этой сложной категории больных. Тем не менее признается, что питание воздействует на комплекс факторов, принимающих участие в восстановлении тканей, поэтому оно должно быть максимально оптимизировано.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании «Нутриция Эдванс»

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**С. Г. Макарова** является научным консультантом компании «Нутриция Эдванс».

**Л. С. Намазова-Баранова** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Пьер Фабр, Genzyme Europe B.V., ООО «Астразенека Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc / ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С.А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

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

## ORCID

- С. Г. Макарова** <http://orcid.org/0000-0002-3056-403X>  
**Л. С. Намазова-Баранова** <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>  
**Н. Н. Мурашкин** <http://orcid.org/0000-0003-2252-8570>  
**Р. В. Епишев** <http://orcid.org/0000-0002-4107-4642>

- Rukovodstvo dlya vrachei*. 3rd ed. Ed by Borovik T.E., Ladodo K.S. Moscow: MIA; 2015. 717 p. (In Russ).]
10. Буллезный эпидермолиз / Под ред. Дж. Файна, Х. Хинтнера. Пер. с англ. / Под ред. Ю.Ю. Коталевской. — М.: Практика; 2014. — 357 с. [Fine JD, Hintner H, editors. *Epidermolysis bullosa*. Transl from English and ed by Kotalevskaya Yu.Yu. Moscow: Praktika; 2014. 358 p. (In Russ).]
  11. Stewart L, Mckaig N, Dunlop C, et al. Dietetic assessment and monitoring of children with special needs with faltering growth. British Dietetic Association Paediatric Group Professional Consensus Statement. 2006 [cited 2016 Sep 9]. Available from: <http://members.bda.uk.com/Downloads/Professional%20Consensus%20Statement%20June%202006%20.pdf>.
  12. who.int [Internet]. Growth reference 5–19 years. Application tools. WHO AnthroPlus software [cited 2016 Sep 9]. Available from: <http://www.who.int/growthref/tools/en/>.
  13. WHO Multicentre Growth Reference Study Group, De Onis M. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr*. 2006;95 Suppl 450:76–85. doi: 10.1111/j.1651-2227.2006.tb02378.x.
  14. De Onis M, Onyango AW, Borghi E, et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007;85(9):660–667. doi: 10.1590/S0042-96862007000900010.
  15. Pencharz PB. Assessment of protein nutritional status in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50 Suppl:445–446. doi: 10.1002/pbc.21415.
  16. Forse RA, Shizgal HM. Serum albumin and nutritional status. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1980;4(5):450–454. doi: 10.1177/0148607180004005450.
  17. Hartman C, Shamir R. Basic clinical assessment of pediatric malnutrition. *Ann Nestle Eng*. 2009;67(2):55–63. doi: 10.1159/000226613.
  18. Wells JC, Fewtrell MS. Is body composition important for paediatricians? *Arch Dis Child*. 2008;93(2):168–172. doi: 10.1136/adc.2007.115741.

19. Wrottesley SV, Pisa PT, Micklesfield LK, et al. A comparison of body composition estimates using dual-energy X-ray absorptiometry and air-displacement plethysmography in South African neonates. *Eur J Clin Nutr.* 2016;70(11):1254–1258. doi: 10.1038/ejcn.2016.91.
20. Беляева И.А., Намазова-Баранова Л.С., Тарзян Э.О. и др. Особенности физического развития и состава тканей тела недоношенных детей, получавших различные виды вскармливания (при выписке из стационара 2-го этапа выхаживания) // *Вестник РАМН.* — 2014. — Т. 69. — № 5–6 — С. 71–80. [Belyaeva IA, Namazova-Baranova LS, Tarzyan EO, et al. Peculiarities of physical growth and body composition of preterm infants, received different types of feeding, at the discharge from hospital. *Annals of the Russian academy of medical sciences.* 2014;69(5–6):71–80. doi: 10.15690/vramn.v69i5-6.1047. (In Russ).]
21. Barbosa-Silva MC, Barros AJ. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: a new perspective on its use beyond body composition equations. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2005; 8(3):311–317.
22. Bohm A, Heitmann BL. The use of bioelectrical impedance analysis for body composition in epidemiological studies. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67 Suppl 1:79–85. doi: 10.1038/ejcn.2012.168.
23. Николаев Д.В., Руднев С.Г. Биоимпедансный анализ: основы метода, протокол обследования и интерпретация результатов // *Спортивная медицина: наука и практика.* — 2012. — № 2. — С. 29–36. [Nikolaev DV, Rudnev SG. Bioimpedansnyi analiz: osnovy metoda, protokol obsledovaniya i interpretatsiya rezul'tatov. *Sportivnaya meditsina: nauka i praktika.* 2012;(2):29–36. (In Russ).]
24. Химический состав российских пищевых продуктов. Справочник / Под ред. Скурихина И.М., Тутельяна В.А. — М.: ДеЛи принт; 2002. — 236 с. [Khimicheskii sostav rossiiskikh pishchevykh produktov. Ed by Skurikhin I.M., Tutel'yan V.A. Moscow: DeLi print; 2002. 236 p. (In Russ).]
25. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. МР 2.3.1.2432-08. — М.; 2008. — 58 с. [Normy fiziologicheskikh potrebnostei v energii i pishchevykh veshchestvakh dlya razlichnykh grupp naseleniya Rossiiskoi Federatsii. MR 2.3.1.2432-08. Moscow; 2008. 58 p. (In Russ).]
26. Livingstone MB, Robson PJ. Measurement of dietary intake in children. *Proc Nutr Soc.* 2000;59(2):279–293. doi: 10.1017/s0029665100000318.
27. Мартинчик А.Н., Маев И.В., Петухов А.Б. Питание человека (основы нутрициологии). М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ; 2002. — 572 с. [Martinchik AN, Maev IV, Petukhov AB. *Pitanie cheloveka (osnovy nutritsiologii).* Moscow: GOU VUNMTs MZ RF; 2002. 572 p. (In Russ).]
28. Sermet-Gaudelus I, Poisson-Salomon A, Colomb V, et al. Simple pediatric nutritional risk score to identify children at risk of malnutrition. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(1):64–70.
29. Watkins J. Diagnosis, treatment and management of epidermolysis bullosa. *Br J Nurs.* 2016;25(8):428–431. doi: 10.12968/bjon.2016.25.8.428.
30. Haynes L. *Epidermolysis bullosa.* In: Shaw V, Lawson M, editors. *Clinical paediatric dietetics.* 3rd ed. Oxford: Blackwell Science; 2007.
31. Clayden GS. *Dysphagia and constipation in epidermolysis bullosa.* In: Priestley GC, Tidman MJ, Weiss JB, Eady RAJ, editors. *Epidermolysis bullosa: a comprehensive review of classification, management and laboratory studies.* Berkshire: DebRA; 1990. p. 1–9.
32. Sarabia Aldana CA, Zavala-Solares MR. Oropharyngeal dysphagia in a patient with epidermolysis bullosa. *Rev Gastroenterol Mex.* 2016;81(4):227–229. doi: 10.1016/j.rgm.2016.01.007.
33. Atherton DJ, Mellerio JE, Denver J. *Epidermolysis Bullosa.* In: Harper J, Oranje A, Prose N, editors. *Textbook of paediatric dermatology.* 2nd ed. Oxford: Blackwell Science; 2006.
34. Kudva P, Jain R. Periodontal manifestation of epidermolysis bullosa: Looking through the lens. *J Indian Soc Periodontol.* 2016; 20(1):72–74. doi: 10.4103/0972-124X.164760.
35. Leal SC, Lia EN, Amorim R, et al. Higher dental caries prevalence and its association with dietary habits and physical limitation in epidermolysis bullosa patients: a case control study. *J Contemp Dent Pract.* 2016;17(3):211–216. doi: 10.5005/jp-journals-10024-1829.
36. Sehgal VN, Rege VL, Ghosh SK, Kamat SM. Dystrophic epidermolysis bullosa. Interesting gastrointestinal manifestations. *Br J Dermatol.* 1977;96(4):389–391. doi: 10.1111/j.1365-2133.1977.tb07133.x.
37. Orlando RC, Bozymski EM, Briggaman RA, Bream CA. Epidermolysis bullosa: gastrointestinal manifestations. *Ann Int Med.* 1974;81(2):203–206. doi: 10.7326/0003-4819-81-2-203.
38. Shah N, Freeman E, Martinez A. Histopathological features of gastrointestinal mucosal biopsy specimens in children with epidermolysis bullosa. *J Clin Pathol.* 2007;60(7):843–844. doi: 10.1136/jcp.2005.035766.
39. Fine JD, McGuire J. *Altered nutrition and inherited epidermolysis bullosa.* In: Fine JD, Bauer EA, McGuire J, Moshell A, editors. *Epidermolysis bullosa: clinical, epidemiologic, and laboratory advances, and the findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry.* Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1999.
40. Fox AT, Alderdice F, Atherton DJ. Are children with recessive dystrophic epidermolysis bullosa of low birthweight? *Ped Dermatol.* 2003;20(4):303–306. doi: 10.1046/j.1525-1470.2003.20404.x.
41. Haynes L. *Clinical practice guidelines for nutritional support in children with epidermolysis bullosa including THINC (Tool to Help Identify Nutritional Compromise in EB).* London: Great Ormond Street Hospital; 2007. 36p.
42. Birge K. Nutrition management of patients with epidermolysis bullosa. *J Am Diet Assoc.* 1995;95(5):575–579. doi: 10.1016/s0002-8223(95)00157-3.
43. Ingen-Housz-Oro S, Blanchet-Bardon C, Vrillat M, Dubertret L. Vitamin and trace 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.
44. Лысиков Ю.А. Аминокислоты в питании человека // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* — 2012. — № 2. — С. 88–105. [Lysikov YuA. Amino acids in human nutrition. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2012;(2):88–105. (In Russ).]
45. Nair KS, Matthews DE, Welle SL, Braiman T. Effect of leucine on amino acid and glucose metabolism in humans. *Metabolism.* 1992;41(6):643–648. doi: 10.1016/0026-0495(92)90057-h.
46. Jahoor F, Badaloo A, Reid M, et al. Protein metabolism in severe childhood malnutrition. *Ann Trop Paediatr.* 2008;28(2):87–101. doi: 10.1179/146532808x302107.
47. Левачев М.М. Значение жира в питании здорового и больного человека: Справочник по диетологии / Под ред. Тутельяна В.А., Самсонова М.А. — М.: Медицина; 2002. — С. 25–32. [Levachev MM. *Znachenie zhira v pitanii zdorovogo i bol'nogo cheloveka: Spravochnik po dietologii.* Ed by Tutel'yan V.A., Samsonov M.A. Moscow: Meditsina; 2002. p. 25–32. (In Russ).]
48. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. — 960 с. [Rebrov VG, Gromova OA. *Vitaminy, makro- i mikroelementy.* Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 960 p. (In Russ).]
49. fao.org [Internet]. Second International Conference on Nutrition. 2014 Nov 19–21; Rome. Conference Outcome Document: Rome Declaration on Nutrition [cited 2016 Sep 9]. Available from: <http://www.fao.org/3/a-ml542e>.
50. Спиричев В.Б. Теоретические и практические аспекты современной витаминологии // *Вопросы питания.* — 2005. — Т. 74. — № 5 — С. 32–48. [Spirichev VB. *Teoreticheskie i prakticheskie aspekty sovremennoi vitaminologii.* *Vopr Pitan.* 2005;74(5):32–48. (In Russ).]
51. Combs GF, editor. *The vitamins.* 3rd ed. USA: Elsevier Academic Press; 2008. 583 p.
52. Haynes L, Atherton DJ, Ade-Ajayi N, et al. Gastrostomy and growth in dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 1996;134(5): 872–879. doi: 10.1046/j.1365-2133.1996.120855.x.
53. Melville C, Atherton D, Burch M, et al. Fatal cardiomyopathy in dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 1996;135(4): 603–606. doi: 10.1046/j.1365-2133.1996.d01-1049.x.
54. Shenkin A. The key role of micronutrients. *Clin Nutr.* 2006; 25(1):1–13. doi: 10.1016/j.clnu.2005.11.006.
55. Frias Soriano L, Lage Vazquez MA, Maristany CP, et al. The effectiveness of oral nutritional supplementation in the healing of pressure ulcers. *J Wound Care.* 2004;13(8):319–322. doi: 10.12968/jowc.2004.13.8.26654.
56. Боровик Т.Э., Макарова С.Г., Яцык Г.В. и др. Роль нарушений барьерной функции кишечника в развитии пищевой аллергии у детей // *Вопросы современной педиатрии.* — 2013. — Т. 12. — № 2 — С. 12–19. [Borovik TE, Makarova SG, Yatsyk GV, et al. Role of the barrier dysfunction of the intestines in the development of alimentary allergy in children. *Current pediatrics.* 2013;12(2): 12–19. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v12i2.615.
57. Протокол ведения детей с пищевой аллергией / Под ред. Баранова А.А., Намазовой-Барановой Л.С., Макаровой С.Г. — М.; 2016. — 49 с. [Protokol vedeniya detei s pishchevoi allergiei. Ed by Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Makarova S.G. Moscow; 2016. 49 p. (In Russ).]