

DOI: 10.15690/vramn847

С.Г. Макарова¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1,2}, Н.Н. Мурашкин¹,
Е.А. Вишнёва¹, Р.В. Епишев¹, Т.Р. Чумбадзе¹, О.В. Кожевникова¹, М.А. Сновская¹,
О.А. Ерешко^{1,3}, Ф.Г. Балабекова⁴, Д.С. Ясаков¹

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

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация

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

⁴ Республиканский кожно-венерологический диспансер, Грозный, Российская Федерация

Пищевая аллергия у детей с врожденным буллезным эпидермолизом. Результаты собственного наблюдательного исследования

Обоснование. Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) относится к группе редких наследственных заболеваний, характеризующихся тяжелым поражением кожных покровов и у большинства больных — слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, что приводит к нарушению их барьерных свойств по отношению к аллергенам. Однако вопросы пищевой сенсibilизации и пищевой аллергии у данной категории больных не исследованы, и изучение этой проблемы является актуальным. **Цель исследования** — оценить особенности клинических проявлений пищевой аллергии (ПА) и сенсibilизации к пищевым белкам у детей с ВБЭ. **Методы.** Проведено открытое нерандомизированное наблюдательное проспективное исследование. Включены 82 ребенка с ВБЭ в возрасте от 2 мес до 16 лет, в том числе 20 детей с простой и 62 — с дистрофической формой ВБЭ. Оценивались аллергологический анамнез и клинические проявления ПА; всем больным проводилось определение общей концентрации IgE в сыворотке крови, sIgE сыворотки крови к наиболее значимым пищевым аллергенам, по показаниям — к смесям бытовых аллергенов с применением технологий UniCAP System, Thermo Fisher Scientific (ранее Phadia AB). **Результаты.** Поражение кожи при ВБЭ маскирует проявления ПА у детей, обуславливая гиподиагностику заболевания у этой категории пациентов, что в свою очередь ведет к неправильной организации нутритивной поддержки. ПА была выявлена у 20,7% детей с ВБЭ (в 10% случаев при простой и в 24,2% при дистрофической форме ВБЭ). В качестве этиологического фактора наиболее часто выступали продукты, содержащие белок коровьего молока, злаки, яйца. В группе детей с коморбидностью ПА и ВБЭ наиболее часто встречались высокие и крайне высокие уровни общего IgE (>1000 kUA/l). **Заключение.** Дети с дистрофической формой ВБЭ по сравнению с пациентами с простой формой заболевания чаще имеют клинические проявления ПА. Основными причинно-значимыми аллергенами являются белки коровьего молока, злаки, яйца.

Ключевые слова: дети, врожденный буллезный эпидермолиз, пищевая аллергия, сенсibilизация, IgE-ответ.

(Для цитирования: Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н., Вишнёва Е.А., Епишев Р.В., Чумбадзе Т.Р., Кожевникова О.В., Сновская М.А., Ерешко О.А., Балабекова Ф.Г., Ясаков Д.С. Пищевая аллергия у детей с врожденным буллезным эпидермолизом. Результаты собственного наблюдательного исследования. *Вестник РАМН*. 2018;73(1):49–58. doi: 10.15690/vramn847)

Обоснование

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ)— это группа редких (орфанных) наследственных заболеваний, характеризующихся нарушением межклеточных связей в эпидермисе или эпидермально-дермальном соединении, приводящих к образованию пузырей на коже и/или слизистых оболочках даже при незначительном ее травмировании. Для врожденного буллезного эпидермолиза характерно раннее начало (с рождения или первых месяцев жизни), непрерывное течение с характерными частыми обострениями. Большинство заболеваний этой группы приводит к инвалидизации больных и сокращению продолжительности жизни [1]. Выделяют простую, дистрофическую и пограничную форму болезни, а также синдром Киндлера.

Наиболее тяжелую группу пациентов представляют больные с дистрофической формой ВБЭ. К основным клиническим проявлениям этой формы заболевания относятся появление пузырей и/или эрозий на коже и слизистых оболочках. Эпителизация эрозивных дефектов при различных формах дистрофического буллезного эпидермолиза

происходит с формированием рубцовой ткани (чаще атрофической) и милиумов. Контрактуры, псевдосиндактилии и отсутствие ногтей — специфические проявления тяжело протекающих клинических форм болезни [2]. У большинства пациентов отмечается также поражение желудочно-кишечного тракта: повреждение слизистой оболочки полости рта, глотки, пищевода и прямой кишки завершается рубцеванием с зарастанием во рту вестибулярных складок, утратой уздечки, анкилоглоссией, формированием стриктур пищевода, эпизодами дисфагии, гастроэзофагеального рефлюкса, постоянными запорами [3, 4].

Дистрофическая форма ВБЭ в большинстве случаев сопровождается глубокой белково-энергетической недостаточностью, тяжело поддающейся лечению [5]. У большинства таких больных, особенно у детей с тяжелыми формами, площадь эрозивных очагов велика, что приводит к потере питательных веществ. В результате потребность в нутриентах у детей с дистрофическими формами ВБЭ, согласно современным рекомендациям, может в 1,5 и более раз превышать возрастную норму потребления [2, 6]. Однако, несмотря на широкий спектр лечебных продуктов,

организация питания детей, страдающих ВБЭ, и в настоящее время представляет большие трудности, и даже при адекватных рекомендациях по питанию в ряде случаев не удается достичь нормализации нутритивного статуса этих пациентов [2]. Помимо нутритивной недостаточности, обширное поражение слизистых оболочек и кожи, приводящее к потере ими барьерных свойств, может являться фактором, способствующим избыточному поступлению антигенов, в том числе аллергенов пищевого и непищевого происхождения. Тем не менее вопросы пищевой сенсibilизации и пищевой аллергии у данной категории больных не изучены. Так, при анализе публикаций на эту тему (Web of Science и PubMed) нами обнаружена всего лишь одна работа, где М. Grunwald и соавт. [7] впервые описали клинический случай наличия эозинофильных инфильтратов в сочетании с повышенным уровнем общего иммуноглобулина (Immunoglobulin, Ig) E у ребенка с дистрофической формой ВБЭ. В то же время наличие пищевой аллергии обязательно должно учитываться при организации нутритивной поддержки у этой тяжелой категории пациентов.

В настоящей статье приведены результаты собственного наблюдательного исследования по изучению проявлений пищевой аллергии (ПА) у 82 детей с врожденным буллезным эпидермолизом.

Цель исследования — оценить особенности клинических проявлений пищевой аллергии, сенсibilизации к пищевым белкам у детей с врожденным буллезным эпидермолизом.

Методы

Дизайн исследования

Проведено открытое нерандомизированное наблюдательное проспективное исследование с целью оценки особенностей пищевой сенсibilизации и проявлений

пищевой аллергии у детей с различными формами ВБЭ. Включенные в исследование дети были распределены на 2 группы в зависимости от формы буллезного эпидермолиза (дети с простой и с дистрофической формой ВБЭ).

Критерии соответствия

Критерии включения: дети любого возраста обоих полов с установленным диагнозом буллезного эпидермолиза: простая форма ВБЭ (Q81.0 согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, МКБ-10), дистрофическая форма ВБЭ (Q81.2 по МКБ-10).

Критерии исключения из исследования: отказ родителей/законных представителей ребенка от участия в исследовании.

Условия проведения

Исследование проведено на базе отделения дерматологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (далее НМИЦ здоровья детей).

Продолжительность исследования

Период включения в исследование составил 12 мес (с января 2016 по декабрь 2016 г.), период наблюдения — 6 мес.

Описание медицинского вмешательства

Методы клинической оценки пациентов с ВБЭ

За период пребывания в стационаре всем детям с ВБЭ проводилось комплексное обследование в соответствии с современными рекомендациями по ведению больных с данной патологией [1]. Все пациенты получали индивидуализированную системную и наружную терапию, в том числе различные физиотерапевтические процедуры, направленные в основном на стимуляцию регенеративных свойств кожного покрова.

S.G. Makarova¹, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2}, N.N. Murashkin¹, R.V. Epishev¹, T.R. Chumbadze¹, O.V. Kogevnikova¹, M.A. Snovskaya¹, E.A. Vishneva¹, O.A. Ereshko^{1, 3}, F.G. Balabekova⁴, D.S. Yasakov¹

¹ National Scientific and Practical Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Republican Dermatovenereological Dispensary, Groznyj, Russian Federation

Food Allergy in Children with Inherited Epidermolysis Bullosa. The Results of the Observational Study

Background: Inherited epidermolysis bullosa (EB) refers to a group of rare inherited disorders characterized by severe damage of skin and in most patients — the gastrointestinal mucosa, what leads to a violation of skin and mucosal barrier properties in relation to allergens. However, the issues of food sensitization and food allergy in this category of patients have not been studied, and the study of this problem is important. **Aim:** To evaluate the clinical manifestations of food allergy (FA) and IgE-response to food proteins in children with EB. **Methods:** 82 patients with EB aged from 2 months to 16 years were entered this open non-randomized observational prospective study, including 20 patients with simple form of EB and 62 patients with dystrophic form of EB. We analyzed allergic history and clinical manifestations of the FA in all the patients. Every patient in this study underwent of determination of the concentration of total serum IgE and specific serum IgE to the most important food allergens, as well as to mixtures of household allergens in some cases (UniCAP System, Phadia AB). **Results:** Skin lesion in patients with EB masks allergic skin manifestations, causing a hypodiagnosis of the FA in this category of patients, which in turn leads to erroneous organization of nutritional support. FA (clinical manifestations) was identified in 20.7% of children with EB (in 10% of cases with simple form of EB and in 24.2% — in patients with dystrophic form of EB). Products containing cow's milk protein, cereals, and eggs were identified as etiologic factors of FA in most cases. In the group of children with comorbidity FA and EB high and very high levels of total IgE (>1000 kUA / l) were detected most frequently. The main cause-significant allergens are cow's milk proteins, cereals, eggs. **Conclusions:** Comorbidity with FA is high in patients with dystrophic form of EB. The main cause-significant allergens are cow's milk proteins, cereals, eggs.

Key words: children, congenital epidermolysis bullosa, food allergy, sensitization, IgE-response.

(**For citation:** Makarova SG, Namazova-Baranova LS, Murashkin NN, Epishev RV, Chumbadze TR, Kogevnikova OV, Snovskaya MA, Vishneva EA, Ereshko OA, Balabekova FG, Yasakov DS. Food Allergy in Children with Inherited Epidermolysis Bullosa. The Results of the Observational Study. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2018;73(1):49–58. doi: 10.15690/vramn847)

К каждому пациенту помимо организации адекватного ухода за кожей осуществлен мультидисциплинарный подход. Большинство детей нуждались в консультациях таких специалистов, как гастроэнтеролог, офтальмолог, хирург, стоматолог, невролог и др. Все дети получали консультацию диетолога, в ходе которой оценивался рацион и давались рекомендации по его коррекции. Для комплексной оценки факторов, нарушающих питание при ВБЭ, использовалась лингвистически адаптированная шкала THINC (Tool to Help Identify Nutritional Compromise), разработанная специально для больных ВБЭ [6]. Согласно этой же шкале оценивалась площадь пораженных участков кожи и площадь инфицированных участков в процентах к общей площади кожных покровов.

Анализ анамнестических данных

Анализ анамнестических данных проводили по материалам выписок из историй болезни, врачебных заключений, а также по результатам интервьюирования родителей/представителей пациента. В истории болезни (лат. *anamnesis morbi*) оценивались информация о течении заболевания, включая развитие симптомов, о ранее проводимой терапии и ее эффективности, о наличии сопутствующей патологии. Помимо общих сведений, анамнез жизни (лат. *anamnesis vitae*) содержал сведения о наследственности по аллергическим болезням, характере питания. Диетологический анамнез включал в себя информацию о видах вскармливания, сроках введения продуктов / блюд прикорма и наличии реакций на эти продукты, особенностях питания матери во время беременности и лактации, особенностях рациона питания ребенка. Для выявления пищевой аллергии использовалась адаптированная сокращенная форма структурированного вопросника, рекомендованного Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI), с целью оценки анамнеза при подозрении на ПА [8] (табл. 1).

Методы диетодиагностики

Диагностическая элиминационная диета назначалась по показаниям детям с подозрением на ПА. Длительность диагностической элиминационной диеты составляла от 30 дней, во время которых ребенок соблюдал диету с исключением наиболее вероятного (или вероятных) причинно-значимого продукта. При неясных результатах диагностической элиминационной диеты назначалось диагностическое введение продукта. После подтверждения/установления диагноза ПА по результатам диа-

гностической элиминационной диеты, диагностического введения продукта и лабораторного тестирования ребенку назначалась лечебная элиминационная диета продолжительностью 6–12 мес в соответствии с международными [9] и отечественными клиническими рекомендациями [10] по ведению детей с ПА.

Диагностическое введение продукта [11] проводилось по окончании минимального срока элиминационной диеты на основании клинической оценки состояния ребенка. Количество продукта, содержащего причинно-значимый аллерген, для первого диагностического введения определялось исходя из данных анамнеза (количество продукта, на которое отмечалась реакция ранее, выраженность реакции на это количество). Введение начиналось с дозы, значительно меньше той, которая вызвала реакцию. Срок наблюдения за реакцией после диагностического введения продукта составлял 2 сут. Если на первое диагностическое введение продукта никаких отрицательных реакций не отмечалось, то продукт вводился в питание в постепенно возрастающих количествах с обязательной регистрацией всех симптомов. При отсутствии каких-либо негативных реакций после диагностического введения продукта рекомендовалось расширение рациона.

Оценка физического развития

Оценка физического развития детей проводилась с помощью специализированного пакета прикладных программ Всемирной организации здравоохранения Anthro и Anthro Plus [12].

Для определения соответствия массы тела, длины/роста, а также индекса массы тела к возрасту и распространенности нарушений нутритивного статуса (избыточного или недостаточного питания) был использован показатель Z-score [отклонение значений индивидуального показателя (масса тела, рост) от стандартного значения для данной популяции]. При этом учитывали величины Z-scores: массу тела для возраста (Weight-for-Age Z-score, WAZ), длину тела (рост) для возраста (Height-for-Age Z-score, HAZ), индекс массы тела для возраста (Body Mass Index (BMI)-for-Age Z-score, BAZ). Для выявления отклонений величин антропометрических показателей от медианы стандартной популяции были определены отрезные точки Z-scores. Дефицит массы тела (WAZ) или недостаточная длина (HAZ) тела ребенка устанавливались при величине соответствующей Z-score < -2SD. Высокий показатель роста/длина тела характеризовался величиной HAZ > +2SD. Избыточная масса тела характеризовалась WAZ > 2SD, а также индексом массы тела для возраста BAZ > 1SD.

Таблица 1. Ключевые вопросы, которые необходимо задать родителям/законным представителям пациента в случае подозрения пищевой аллергии у ребенка (модифицировано по EAACI, 2014 [8])

Оценка анамнеза	Ключевые вопросы
Описание симптомов пищевой аллергии, вызванных приемом продукта	<ul style="list-style-type: none"> • Какие именно отмечались симптомы и как долго наблюдались? • Какое лечение было назначено? • Через какое время симптомы купировались?
Выявление пищевого аллергена	<ul style="list-style-type: none"> • Какие продукты вызывают реакцию?
Время появления реакции после контакта с аллергеном	<ul style="list-style-type: none"> • В течение какого времени после контакта с предполагаемым аллергеном/продуктом развилась реакция?
Воспроизводимость симптомов	<ul style="list-style-type: none"> • Носят ли симптомы рецидивирующий характер?
Способ приготовления продукта	<ul style="list-style-type: none"> • На что развилась реакция — на приготовленный продукт или продукт в сыром виде?
Количество аллергена	<ul style="list-style-type: none"> • Какое количество продукта вызвало реакцию?
Элиминационные диеты в анамнезе	<ul style="list-style-type: none"> • Соблюдал ли пациент элиминационные диеты ранее? Если да, то были ли они эффективными?

Таблица 2. Оценка уровня sIgE

Класс концентрации	Оценка уровня	Концентрация sIgE, kUA/l
0	Недетектируемый	-
I	Низкий	0,35–0,7
II	Средний	0,7–3,5
III	Умеренно высокий	3,5–17,5
IV	Высокий	17,5–50
V	Очень высокий	50–100
VI	Предельно высокий	>100

Лабораторные исследования

Лабораторные исследования выполнены в централизованной клинико-диагностической лаборатории, лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии и лаборатории инструментальной и лабораторной диагностики НМИЦ здоровья детей. Взятие крови на анализ осуществляли в плановом порядке при поступлении ребенка в отделение после осмотра врачом-дерматологом, без дополнительной венопункции.

Иммунологические и аллергологические методы обследования

Иммунологические и аллергологические методы обследования включали в себя определение общей концентрации IgE сыворотки крови, sIgE сыворотки крови к наиболее распространенным пищевым аллергенам, а также аллергенам продуктов, наиболее часто используемым в питании детей — белкам коровьего молока (БКМ) и его фракциям (казеину, бета-лактоглобулину, бычьему сывороточному альбумину), сое, пшенице, ячменю, клейковине, яблоку, банану, груше, куриному яйцу, мясу курицы, индейки, кролика, свинины, говядины, баранины, рыбе (треска, лосось), а также к смесям бытовых аллергенов (клещи домашней пыли) с помощью метода непрямой иммунофлуоресценции на автоматическом анализаторе ImmunoCAP 250 (UniCAP System, Thermo Fisher Scientific, США).

Порог чувствительности анализатора ImmunoCAP 250 составляет 0,01 кЕ/л, референсное значение [граница (cut-off point)] для специфических IgE, согласно инструкции производителя тест-системы, равно 0,35 кЕ/л. При интерпретации результатов лабораторной диагностики полученные значения концентраций sIgE прошли разделение по классам сенсибилизации (табл. 2).

Исходы исследования

Основной исход исследования

Проанализированы клинические проявления ПА и характер сенсибилизации к пищевым белкам у детей с врожденным буллезным эпидермолизом.

Дополнительные исходы исследования

Проанализированы уровни концентрации общего IgE у детей с врожденным буллезным эпидермолизом.

Анализ в подгруппах

Поскольку существует несколько форм ВБЭ, отличающихся по патогенезу заболевания и, соответственно, глубине поражения кожного покрова, нами был проведен раздельный анализ в группе детей с простой формой ВБЭ (группа 1) и в группе детей с дистрофической формой ВБЭ (группа 2).

Этическая экспертиза

Работа выполнена в рамках научной темы «Оптимизация общих подходов к диагностике, лечению и реабилитации хронических дерматозов у детей» (номер регистрационной карты в ЕГИСУ НИОКР АААА-А17-117041800111-7. Исследование одобрено Локальным независимым этическим комитетом НМИЦ здоровья детей (№ 2/16 от 26.01.2016).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывали. Обработку полученных данных проводили при помощи пакета статистических программ SPSS 20 (IBM, США). Статистическая обработка данных проводилась с использованием общепринятых методов вариационной статистики. Значимость различия для частотных показателей анализировали с помощью таблиц сопряженности с применением точного критерия Фишера. Рассчитывали доверительные интервалы для признаков — медианы, доли. Параметры, приводимые далее в таблицах, имеют следующие обозначения: *n* — объем анализируемой подгруппы, *Me* (Q_1 ; Q_3) — медиана и квартили, *p* — достигнутый уровень значимости. Рассчитывали коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (*rs*). Разницу значений и/или сами значения (например *rs*, регрессионные коэффициенты и т.д.) считали значимыми при *p*<0,05.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследование были включены 82 пациента с ВБЭ:

- 62 ребенка с дистрофической формой ВБЭ в возрасте от 11 мес до 16 лет 2 мес (*Me* 8,9 лет [3,6; 13,9]);
- 20 детей с простой формой ВБЭ в возрасте от 2 мес до 9 лет 2 мес (*Me* 5,6 лет [2,11; 7,3]).

Общая характеристика больных представлена в табл. 3.

На основании анализа антропометрических данных в группе детей с простой формой ВБЭ недостаточность питания (*BAZ*<2) была выявлена у 5 пациентов, что составило 25,0%.

Таблица 3. Общая характеристика пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом

Пациенты с ВБЭ	Возраст, лет <i>Me</i> [25; 75]	Пол, %	Площадь поражения кожи, % <i>Me</i> [25; 75]	Наличие пищевой аллергии, <i>n</i> (%)
Группа 1 Простая форма ВБЭ, <i>n</i> =20	5,6 [2,11; 7,3]	М — 45,0 Ж — 55,0	23,5 [19,1; 49,4]	2 (10,0)
Группа 2 Дистрофическая форма ВБЭ, <i>n</i> =62	8,9 [3,6; 13,9]	М — 45,2 Ж — 54,8	54,9 [49,2; 71,9]	15 (24,2)
Все пациенты с диагнозом ВБЭ, <i>n</i> =82	-	-	-	17 (20,7)

Примечание. ВБЭ — врожденный буллезный эпидермолиз

Среди детей с дистрофической формой ВБЭ величина Z-score по всем исследуемым параметрам (WAZ, BAZ, HAZ) в большинстве случаев была >2. Так, недостаточность питания (BAZ<2) была выявлена у 36 больных, или 59,7%.

Основные результаты исследования

Характеристика клинических проявлений ПА у детей с ВБЭ в зависимости от формы заболевания

Следует отметить, что хронический кожный патологический процесс при ВБЭ, сопровождающийся появлением пузырей, а затем эрозий, с сопутствующими воспалением, инфицированием и выраженным зудом маскирует кожные проявления ПА. В связи с этим ни у одного из обследованных пациентов диагноз пищевой аллергии не был поставлен до настоящей госпитализации. Тем не менее при тщательном целенаправленном сборе анамнестических данных, а также знании четкой причинно-следственной связи появления симптомов с приемом того или иного вероятного причинно-значимого продукта удается не только предположить наличие ПА у ребенка, но и вычленивать спектр предполагаемых причинно-значимых пищевых белков. Родители пациентов указывали на усиление зуда при приеме определенных продуктов или появление новых, нехарактерных для основного заболевания высыпаний. Важную дополнительную информацию давали результаты диагностической элиминационной диеты и диагностического введения продукта. В результате пищевая аллергия была диагностирована у 2 (10%) детей с простой формой ВБЭ и у 15 (24,2%) — с дистрофической. Наиболее частыми проявлениями ПА были гастроинтестинальные симптомы, включавшие разжиженный непереваренный стул, у детей первого года жизни — срыгивания. Наряду с указанными симптомами отмечались и такие кожные проявления, как усиление зуда после употребления причинно-значимого продукта; появление пятнисто-папулезной сыпи, эритематозных участков (рис. 1).

У 3 пациентов в группе детей с дистрофической формой ВБЭ как сопутствующее заболевание был диагностирован атопический дерматит. Верификация диагноза атопического дерматита проводилась в соответствии с критериями Hanifin и Rajka¹. Основные проявления ПА у детей с ВБЭ представлены в табл. 4.

Как видно из табл. 4, среди детей с простой формой ВБЭ ПА была диагностирована лишь у 2 пациентов. Симптомы ПА у этих больных носили эпизодический харак-



Рис. 1. Сочетанные проявления клинических признаков врожденного буллезного эпидермолиза и пищевой аллергии у ребенка 9 мес

Примечание. А — эритематозные очаги на коже в области лба и щек; Б — пузырный элемент (синяя стрелка), эритематозно-сквамозный очаг (красная стрелка); В — эритематозные очаги в области груди.

тер, купировались исключением причинно-значимого продукта. В качестве этиологического фактора выступали продукты, содержащие БКМ.

В группе детей с дистрофической формой ВБЭ ПА была диагностирована у 15 человек (см. табл. 4). Практически у всех пациентов с ПА отмечались гастроинтести-

Таблица 4. Характер проявлений пищевой аллергии у детей с врожденным буллезным эпидермолизом

Пациенты с ВБЭ	ПА, n (%)	Гастроинтестинальные проявления ПА, n (%)	Кожные проявления ПА, n (%)		Этиологический фактор ПА	Сопутствующая сенсibilизация к бытовым аллергенам, n (%)
			Зуд кожи, высыпания, n (%)	Атопический дерматит, n (%)		
Группа 1 Простая форма ВБЭ, n=20	2 (10,0)	1 (5,0)	1 (5,0)	0	БКМ, n=2	1 (5,0)
Группа 2 Дистрофическая форма ВБЭ, n=62	15 (24,2)	13 (20,9)	12 (13,9)	3 (4,8)	БКМ, n=11 Яйца, n=5 Глютен и злаки, n=6 Фрукты и овощи, n=7 Другие продукты, n=4	8 (12,9)

Примечание. ВБЭ — врожденный буллезный эпидермолиз, ПА — пищевая аллергия, БКМ — белки коровьего молока.

¹ J. Hanifin и W. Lobitz (1979), а позднее J. Hanifin и J. Rajka (1980) разработали и предложили диагностические критерии атопического дерматита, разделив их на две группы — большие (обязательные) и малые (дополнительные).

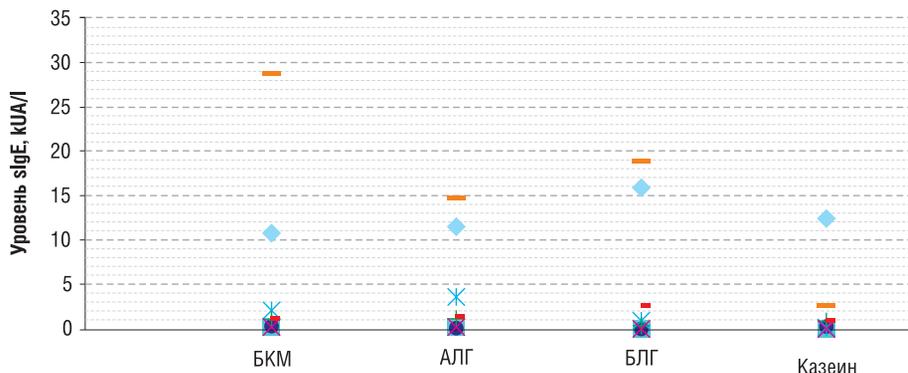


Рис. 2. Характер распределения sIgE (индивидуальные уровни sIgE) к белкам коровьего молока и его фракциям в группе детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза и пищевой аллергией

Примечание. БКМ — белки коровьего молока, АЛГ — альфа-лактальбумин, БЛГ — бета-лактоглобулин.

нальные симптомы ПА ($n=13$) и усиление кожного зуда ($n=12$). У 3 из них верифицированы проявления атопического дерматита, купировавшиеся или значительно уменьшившиеся после исключения из питания ребенка причинно-значимого продукта. В этиологической структуре ПА у детей с дистрофической формой ВБЭ лидировали молочные продукты ($n=11$), у 6 пациентов были выявлены реакции на глютен и злаки, у 5 — на куриное яйцо, у 7 — на фрукты и овощи. У 4 больных также отмечались симптомы ПА на другие продукты — рыбу, говядину, свинину, курицу.

При анализе наследственности по аллергическим болезням среди детей с дистрофической формой ВБЭ и ПА выявлено, что лишь у 6 из них отмечалась отягощенная наследственность по аллергическим болезням по линии матери и/или отца.

Характер сенсибилизации к пищевым белкам у детей с ВБЭ и ПА

Определение уровней специфических IgE проводили всем детям с коморбидностью ВБЭ и ПА. Выявлено, что у большинства детей с дистрофической формой ВБЭ и ПА ($n=11$) причинно-значимым пищевым аллергеном являлся БКМ (и/или его фракции). Характер распределения sIgE к БКМ и его фракциям в группе детей с дистрофической формой ВБЭ и ПА представлен на рис. 2.

sIgE к пищевым белкам растительного происхождения определялись в диапазоне от низкого до умеренно высокого класса сенсибилизации (рис. 3). Однако у 2 пациентов отмечались предельно высокие уровни sIgE к пшенице, ячменю и клейковине.

Продукты растительного происхождения выступали этиологическим фактором ПА в 8 случаях, что было подтверждено как наличием sIgE, так и реакциями на данные продукты в анамнезе; у 6 детей отмечались клинические

реакции на продукты, содержащие глютен и безглютеновые злаки, у 7 были реакции на фрукты (банан/яблоко или груша).

При анализе сенсибилизации к пищевым белкам животного происхождения обнаружено, что у 5 детей определялись повышенные титры sIgE к белку куриного яйца от низкого до умеренно высокого класса сенсибилизации, что во всех случаях сопровождалось реакциями на данный белок (рис. 4).

При анализе уровня общего IgE (tIgE) в группе детей с простой формой ВБЭ показатель выше возрастной нормы отмечался в 3 случаях (при этом он не превышал уровень 1000 kUA/l). У одного ребенка с повышенным уровнем tIgE была диагностирована ПА, у другого пациента в дальнейшем выявлена бытовая сенсибилизация.

При анализе уровня общего IgE в группе детей с дистрофической формой ВБЭ без проявлений ПА обнаружено его повышение у 20 пациентов, при этом в подавляющем большинстве случаев (у 18) уровень tIgE находился в пределах 1000 kUA/l. У 3 пациентов с повышенным уровнем tIgE была выявлена изолированная бытовая сенсибилизация, а у 4 детей без клинических проявлений ПА обнаружены sIgE к одному или двум пищевым аллергенам в пределах среднего уровня (до 2,1 kUA/l). Иная картина наблюдалась в группе детей с дистрофической формой ВБЭ, сочетающейся с ПА. Так, уровень tIgE превышал возрастную норму у 10 из 15 больных ПА, при этом у 6 пациентов уровень tIgE превышал отметку 1000 kUA/l (у 5 — >3000 kUA/l, у 4 — значительно превышал норму, не достигая при этом уровня 1000 kUA/l).

Таким образом, в целом в группе детей с дистрофической формой ВБЭ повышенные уровни tIgE наблюдались в 36,6% случаев ($n=30$), статистически значимо чаще, чем в группе детей с простой формой ВБЭ ($p<0,05$). У 17



Рис. 3. Характер распределения sIgE (индивидуальные уровни sIgE) к пищевым белкам растительного происхождения в группе детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза и пищевой аллергией

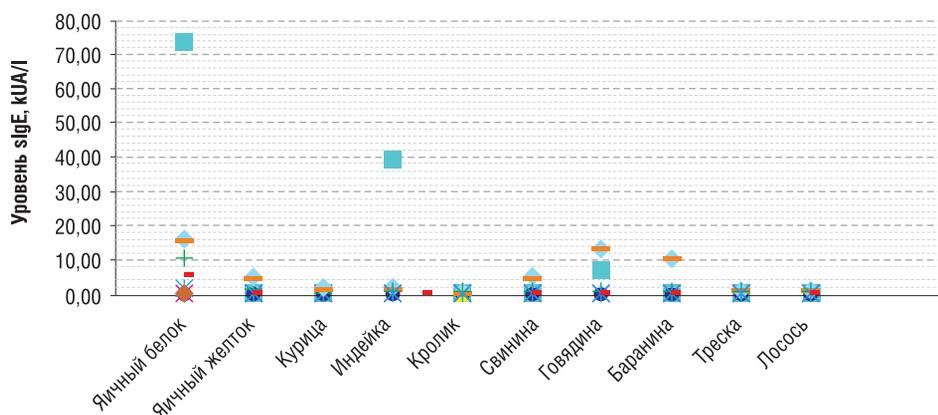


Рис. 4. Характер распределения sIgE (индивидуальные уровни sIgE) к пищевым белкам животного происхождения в группе детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза и пищевой аллергией

(34,1%) пациентов с дистрофической формой ВБЭ отмечено повышение уровня общего IgE, которое не сопровождалось ни отягощенностью анамнеза по аллергическим заболеваниям, ни выраженной сенсибилизацией к какому-либо из исследуемых аллергенов.

Проведенная в дальнейшем на основании аллергологического обследования, результатов диагностической диеты и при необходимости — диагностического введения продуктов коррекция рациона позволила купировать симптомы ПА аллергии у детей, что способствовало уменьшению симптоматики со стороны как кожных покровов, так и желудочно-кишечной системы. Так, у детей с аллергией к БКМ перевод на безмолочную диету с использованием высокогидролизированных и аминокислотных смесей позволил добиться быстрой положительной динамики и в отношении гастроинтестинальных симптомов, и кожных проявлений атопии, и в целом нутритивного статуса, что было бы невозможно без исключения из рациона основного причинно-значимого аллергена — белка коровьего молока [8].

В качестве иллюстрации важности диагностики ПА у детей с ВБЭ приведем короткое описание клинического наблюдения ребенка-участника группы данного исследования.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка А., 9 мес. *Диагноз основной:* Q81.2 Дистрофический рецессивный буллезный эпидермолиз, генерализованная форма; *сопутствующий:* недостаточность питания. Множественная пищевая аллергия, IgE-опосредованная форма.

Жалобы при поступлении: высыпания на коже лица, головы, туловища, верхних и нижних конечностей, сопровождаемые зудом и болезненностью; снижение аппетита.

Краткий анамнез. В семье — аллергические заболевания. Поражение кожи с рождения. Диагноз «Эпидермолиз буллезный дистрофический» установлен в первые дни жизни. Грудное вскармливание до 2 нед. С 2 нед в питании использовались молочные смеси, затем смеси на основе умеренно гидролизованного молочного белка (ГА). С 3 мес появилась сыпь на щеках, которая усиливалась при изменении питания (отмечались высыпания и выраженный зуд при введении творога, кефира, индейки, гречневой каши). В течение 2 мес (с 7 до 9 мес жизни) получала смесь на основе козьего молока, на фоне чего наблюдалось временное улучшение со стороны атопических проявлений с последующим обострением кожного процесса. Аппетит резко снижен, высасывает не

более 90–120 мл смеси. *Питание при поступлении:* смесь Нэнни — 90–120 мл по требованию (каждые 1–1,5 ч), овсяная каша — 100 г / 1 раз в день без учета фактического питания.

Вес 7,050 кг; рост 72 см.

Показатели Z-score: HAZ 0,51; WAZ 2,05; BAZ 2,52 — соответствуют умеренной недостаточности питания.

Общее состояние тяжелое. Кожно-патологический процесс носит распространенный симметричный характер, представлен пятнами, пузырями, эрозиями, корочками, чешуйками, рубчиками и локализован на коже волосистой части головы, лица, щек, носогубного треугольника, ушей, подбородка, шеи, туловища, верхних и нижних конечностей, ладоней и подошв.

Субъективно: болезненность, интенсивный зуд.

На период обследования на основании анамнестических данных ребенку была назначена элиминационная диета: аминокислотная смесь (Неокейт) по 100 мл 12 раз/день (100 ккал/кг в сутки) с выраженным положительным эффектом (отмечены улучшение аппетита, положительная динамика со стороны кожных высыпаний, уменьшение зуда).

При обследовании:

- общий белок сыворотки крови — 57 г/л;
- общий IgE — >3000 Ед/мл;
- специфические IgE (ImmunoCAP):
 - молоко — 10,76 kUA/l (умеренно высокий; III класс);
 - казеин — 12,42 kUA/l (умеренно высокий; III класс);
 - альфа-лактальбумин — 11,47 kUA/l (умеренно высокий; III класс);
 - бета-лактоглобулин — 15,9 kUA/l (умеренно высокий; III класс);
 - яичный белок — 73,6 kUA/l (очень высокий; V класс);
 - говядина — 6,4 kUA/l (умеренно высокий; III класс);
 - свинина — 1,17 kUA/l (средний; II класс);
 - мясо кролика — 0,99 kUA/l (средний; II класс);
 - мясо индейки — 38,7 kUA/l (высокий; IV класс);
 - рыба (треска) — 0,27 kUA/l (0 класс);
 - пшеница, ячмень, клейковина — более 100 kUA/l (предельно высокий; VI класс);
 - соя — 15,86 kUA/l (умеренно высокий; III класс);
 - дрожжи — 1,83 kUA/l (средний; II класс);
 - яблоко — 0,94 kUA/l (средний; II класс);
 - банан — 0,52 kUA/l (низкий; I класс);
 - груша — 0,41 kUA/l (низкий; I класс);

- смесь домашней пыли h×2 (*Hollister-Stier labs, Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae, Blattella germanica*) — положительно;
- смесь грибковых аллергенов m×2 (*Penicillium notatum, Cladosporium herbarum, Aspergillus fumigatus, Candida albicans, Alternaria alternate*) — положительно.

На основании клинико-лабораторного обследования ребенку был выставлен сопутствующий диагноз: «Недостаточность питания. Множественная пищевая аллергия, IgE-опосредованная форма» и сформирован гипоаллергенный безмолочный безглютеновый рацион с использованием аминокислотной смеси в соответствии с протоколом ведения детей с аллергией к БКМ [13]. Калорийность рациона была рассчитана по формуле для расчета питания детей с ВБЭ [6] и составляла 160 ккал/кг в сутки (145% возрастной нормы).

На фоне перевода на безмолочную диету в сочетании с комплексной терапией было отмечено значительное снижение зуда кожных покровов и выраженности гиперемии на участках кожи с пятнисто-папулезными элементами. Прибавка массы тела за 7 дней составила 380 г (8 г/кг в сутки), что является показателем эффективности проводимой диетотерапии.

56

Нежелательные явления

В настоящем исследовании нежелательных/побочных эффектов не отмечалось.

Обсуждение

В настоящем исследовании впервые проведен анализ встречаемости пищевой аллергии и сенсибилизации к пищевым аллергенам на большой (для такого редкого заболевания) группе детей с врожденным буллезным эпидермолизом. Проведенный анализ позволил констатировать высокую частоту ПА у этой категории больных, особенно в группе детей с дистрофической формой ВБЭ, у которых ПА была выявлена в 24,2% случаев. Следует отметить, что это несопоставимо выше, чем частота ПА по результатам популяционных исследований, проводимых в Европейском регионе. Так, по данным систематического обзора, представленного в клинических рекомендациях ЕААСИ (2014) [8], в среднем в Европейских странах частота пищевой аллергии составляет 5,9%. При этом повышенные уровни специфических sIgE к одному и более пищевым продуктам определяются в популяции в среднем в 10,1%. Сочетание клинических проявлений ПА с повышенным уровнем IgE к соответствующим пищевым белкам определяется у детей с частотой 1,3–4,6% [8].

Такой высокий процент случаев ПА среди детей с дистрофической формой ВБЭ, по всей видимости, связан с обширными нарушениями целостности кожных покровов, а также поражением слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, что приводит к избыточному поступлению антигенов, в том числе пищевых аллергенов, и, как следствие, формированию сенсибилизации.

Поскольку тяжелый кожный процесс при ВБЭ, а также свойственное этой патологии поражение желудочно-кишечного тракта маскируют проявления ПА, для этих детей характерна недооценка симптомов аллергии и гиподиагностика ПА, что в свою очередь влечет за собой неадекватные рекомендации по питанию: в частности, использование молочных смесей у детей с аллергией к БКМ не только ухудшает течение кожного процесса, но и способствует нарушению нутритивного статуса ребенка.

Также в настоящем исследовании впервые описана высокая частота встречаемости повышенного уровня общего IgE у детей с дистрофической формой ВБЭ, которая составила 36,6% и была статистически значимо выше, чем в группе детей с простой формой ВБЭ ($p < 0,05$). Наиболее часто высокие и предельно высокие уровни общего IgE встречались у детей при сочетании дистрофической формы ВБЭ и ПА.

К сожалению, в рамках данного исследования у отдельных пациентов с дистрофическим ВБЭ причина повышения уровня общего IgE, в том числе и до предельных значений (>3000 kUA/l), осталась не до конца выясненной. Так, у детей с дистрофической формой ВБЭ без клинических проявлений ПА высокие титры общего IgE были выявлены в 42,5% случаев ($n=20$), при этом в 29,8% случаев ($n=14$) — при отсутствии сенсибилизации к исследованным аллергенам. По всей видимости, такая высокая частота гиперпродукции иммуноглобулинов класса E у детей с дистрофической формой ВБЭ может объясняться двумя факторами. Во-первых, повреждение кожного и кишечного барьера способствует сенсибилизации к пищевым, аэро-, а возможно, и бактериальным аллергенам (уровни sIgE к которым в рамках данного исследования не оценивались). Во-вторых, могут иметь значения особенности иммунного ответа у этой категории больных, связанные с наличием постоянно действующего воспалительного фактора. Для изучения особенностей IgE-ответа у детей с дистрофической формой ВБЭ, безусловно, необходимы дальнейшие исследования.

Резюме основного результата исследования

В группе детей с дистрофической формой ВБЭ ($n=60$) ПА была диагностирована в 15 случаях (24,2%). Ее клиническими проявлениями были гастроинтестинальные симптомы и/или усиление кожного зуда и появление новых высыпаний, не типичных для основного заболевания. В этиологической структуре ПА у детей с дистрофической формой ВБЭ лидировали молочные продукты ($n=11$); у 6 пациентов отмечалась ПА на глютен и злаки, у 5 — на куриное яйцо, у 7 детей имелись реакции на фрукты и овощи. У 4 больных также отмечались симптомы ПА на другие продукты — рыбу, говядину, свинину, курицу. У детей с простой формой ВБЭ ($n=20$) ПА диагностирована лишь у 2 пациентов (10%).

Отдельного внимания в данном наблюдении заслуживает довольно частое выявление высоких (>1000 kUA/l), а в ряде случаев (11,3%) — предельно высоких (>3000 kUA/l) уровней общего IgE у больных с дистрофической формой ВБЭ. В группе детей с дистрофической формой ВБЭ повышенные уровни tIgE наблюдались в 36,6% случаев ($n=30$) — статистически значимо чаще, чем в группе детей с простой формой ВБЭ ($p < 0,05$).

Обсуждение основного результата исследования

Дистрофические формы буллезного эпидермолиза характеризуются значительным повреждением кожных покровов и у подавляющего числа больных — также и слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Это одновременно приводит к нарушению барьерных свойств кожи и желудочно-кишечного тракта и создает условия для избыточного поступления во внутреннюю среду организма антигенов, в том числе пищевого происхождения. Анализ клинических данных показал, что ПА вносит свой вклад в общую клиническую картину, поэтому должна обязательно диагностироваться и учитываться в комплексной терапии этой сложной категории больных. Следует отметить, что вопросы пищевой сенсибилизации и пищевой

аллергии у данной категории больных не изучены. Так, в доступных источниках (Web of Science и PubMed) нами обнаружена всего одна работа, в которой М. Grunwald и соавт. [7] описали клинический случай наличия эозинофильных инфильтратов в сочетании с повышенным уровнем общего IgE у ребенка с дистрофической формой ВБЭ. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что наличие ПА должно активно выявляться и учитываться при составлении рациона и осуществлении нутритивной поддержки у этой тяжелой категории больных [14–16].

Для уточнения природы гиперпродукции IgE (>1000 kUA/l, а в 11,3% случаев — >3000 kUA/l) и спектра сенсibilизации к различным группам аллергенов у пациентов с дистрофической формой ВБЭ необходимы дополнительные исследования.

Ограничения исследования

Ограничением в настоящем исследовании в первую очередь являлся небольшой размер выборки, обусловленный характером самого заболевания, относящегося к группе орфанных. С этим же связан неоднородный возрастной состав исследуемой группы. Ограничением исследования явилось также отсутствие данных по уровню sIgE ко всем пищевым, бытовым и эпидермальным, бактериальным и грибковым антигенам: это не входило в задачи исследования и не было необходимым для формирования выводов по основным результатам настоящей работы. Однако это не позволило до конца расшифровать природу гиперпродукции IgE у некоторых детей обследованной группы.

Заключение

Врожденный буллезный эпидермолиз относится к орфанным заболеваниям, и наблюдения, включающие большие группы таких больных, сами по себе являются редкостью. По всей видимости, именно в связи с этим в доступной нам литературе (Web of Science и PubMed) мы встретили только одно описание клинического случая сочетания дистрофической формы ВБЭ у ребенка с наличием эозинофильных инфильтратов и повышенным уровнем общего IgE, и не обнаружили исследований, связанных с анализом коморбидности ПА и ВБЭ, а также с характеристикой сенсibilизации у этой категории пациентов.

Впервые полученные в настоящем исследовании данные о высокой частоте ПА у детей с различными формами ВБЭ, особенностях клинических проявлений и спектре

сенсibilизации к пищевым аллергенам свидетельствуют о том, что наличие ПА должно активно выявляться и обязательно учитываться при составлении рациона питания этой сложной категории больных. В обследованной группе больных недиагностированная ПА приводила к утяжелению симптоматики, тогда как выявление причинно-значимых аллергенов и соответствующая коррекция рациона позволяли купировать часть симптомов у детей с ВБЭ, обусловленным коморбидной ПА.

Дети, страдающие дистрофической формой ВБЭ, имеют особые нутритивные потребности в связи с целым комплексом факторов, в том числе из-за потери питательных веществ с отслаивающимся эпителием и повышенных затрат в связи с хроническим воспалительным процессом. Организация нутритивной поддержки этой сложной категории больных представляет собой весьма непростую задачу. Наличие у ребенка пищевой аллергии, особенно аллергии к белкам коровьего молока, еще больше усложняет задачу формирования адекватного рациона этим детям, поскольку резко ограничивает для применения большую часть специализированных продуктов для энтерального питания и нутритивной поддержки.

Природа впервые описанного в настоящем исследовании частого выявления высоких (>1000 kUA/l) и в ряде случаев (11,3%) — предельно высоких (>3000 kUA/l) уровней общего IgE у больных с дистрофической формой ВБЭ требует дальнейшего изучения.

Источник финансирования

ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Минздрава России.

Конфликт интересов

Авторы настоящей работы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать. Получено письменное согласие на обнародование данных истории болезни у пациента.

Выражение признательности

Авторы выражают признательность фонду «Дети-бабочки» за финансовую поддержку обследования и лечения детей с врожденным буллезным эпидермолизом.

ЛИТЕРАТУРА

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. Буллезный эпидермолиз / Под ред. Файна Дж.-Д., Хинтнера Х. — М.: Практика; 2014. — 358 с. [Fine JD, Hintner H, editors. *Life with epidermolysis bullosa (EB)*. Moscow: Praktika; 2014. 358 p. (In Russ).]
3. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(3):367–385. doi: 10.1016/j.jaad.2009.03.052.
4. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part II. Other organs. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(3):387–403. doi: 10.1016/j.jaad.2009.03.053.
5. Tesi DJ, Lin AN. *Nutritional management of the epidermolysis bullosa patient*. In: Lin AN, Carter DM, editors. *Epidermolysis bullosa: basic clinical aspects*. New York: Springer-Verlag; 1992.
6. Haynes L. Clinical practice guidelines for nutrition support in children with epidermolysis bullosa including THINC (Tool to Help Identify Nutritional Compromise in EB). Great Ormond Street Hospital [cited 2017 Dec 24]. 2007. Available from: <http://www.nutricia-clinical-care.co.uk>.
7. Grunwald MH, Amichai B, Avinoach I, et al. Dystrophic epidermolysis bullosa associated with eosinophilic infiltrate and elevated serum IgE. *Pediatr Dermatol.* 1999;16(1):16–18. doi: 10.1046/j.1525-1470.1999.99004.x.
8. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* 2014;69(8):1008–1025. doi: 10.1111/all.12429.

9. Roduit C, Frei R, Loss G, et al. Development of atopic dermatitis according to age of onset and association with early-life exposures. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(1):130–136.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.043.
10. Woodcock A, Lowe LA, Murray CS, et al. Early life environmental control - effect on symptoms, sensitization, and lung function at age 3 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(4):433–439. doi: 10.1164/rccm.200401-083OC.
11. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., и др. Актуальные вопросы диагностики пищевой аллергии в педиатрической практике // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2015. — Т.70. — №1 — С. 41–46. [Makarova SG, Namazova-Baranova LS, Vishneva EA, et al. Topical issues of food allergy diagnosis in pediatric practice. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2015;70(1):41–46. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn.v70i1.1230.
12. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl*. 2006;450:76–85.
13. *Протокол ведения детей с пищевой аллергией. Клинические рекомендации Союза педиатров России / Под ред. Баранова А.А., Намазовой-Барановой Л.С., Макаровой С.Г.* — М.: ПедиатрЪ; 2016. — 52 с. [*Protokol vedeniya detei s pishchevoi allergiei. Klinicheskie rekomendatsii Soyuza pediatrov Rossii*. Ed by Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Makarova S.G. Moscow: Pediatr”; 2016. 52 p. (In Russ).]
14. Allman S, Haynes L, Mackinnon P, Atherton DJ. Nutrition in dystrophic epidermolysis-bullosa. *Pediatr Dermatol*. 1992;9(3):231–238. doi: 10.1111/j.1525-1470.1992.tb00337.x.
15. Gamelli RL. Nutritional problems of the acute and chronic burn patient - relevance to epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol*. 1988;124(5):756–759. doi: 10.1001/archderm.124.5.756.
16. 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 // *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. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(6):577–587. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v13i6.1672.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Макарова Светлана Геннадиевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии № 1 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; заведующая отделом профилактической педиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России
 Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: sm27@yandex.ru, SPIN-код: 2094-2840, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3056-403X>

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель директора по научной работе ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России; директор НИИ педиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России; заведующая кафедрой факультетской педиатрии № 1 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова
 Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 134-15-19, e-mail: namazova@nczd.ru, SPIN-код: 1312-2147, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России
 Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 134-08-89, e-mail: m_nn2001@mail.ru, SPIN-код: 5906-9724, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

Епишев Роман Владимирович, врач отделения дерматологии ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Минздрава России
 Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 134-08-89, e-mail: drepishev@gmail.com, SPIN-код: 5162-7846, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4107-4642>

Чумбадзе Тамара Робертовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела профилактической педиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России
 Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: tamararob@rambler.ru, SPIN-код: 9760-0549, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8172-5710>

Кожевникова Ольга Викторовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом инструментальной и лабораторной диагностики НИИ педиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России
 Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 134-06-68, e-mail: fd@nczd.ru, SPIN-код: 2215-2910, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8562-6851>

Сноуская Марина Андреевна, кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики отдела инструментальной диагностики НИИ педиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России
 Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 134-06-68, e-mail: snows@inbox.ru, SPIN-код: 9899-1095, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5263-6743>

Вишнёва Елена Александровна, кандидат медицинских наук, заместитель директора по научной работе ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»; заведующая отделом стандартизации и клинической фармакологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России
 Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-03-92, e-mail: vishneva@nczd.ru, SPIN-код: 1109-2810, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

Ерешко Оксана Александровна, аспирант ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); младший научный сотрудник отдела профилактической педиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России
 Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: ksenya2005@inbox.ru, SPIN-код: 3893-9946, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1650-652X>

Ясаков Дмитрий Сергеевич, аспирант ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей», младший научный сотрудник отдела профилактической педиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России
 Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: dmyasakov@mail.ru, SPIN-код: 4715-0974, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1330-2828>

Балабекова Фаина Гасанбековна, врач-дерматолог ГБУ «Республиканский кожно-венерологический диспансер»
 Адрес: 364901, Чеченская республика, Грозный, ул. Калашникова, 15, e-mail: elkhan.suleymanov@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5190-4315>