

Минеральный и костный обмен у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза: влияние терапии Колекальциферолом

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

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва

³ Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет)

⁵ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

РЕЗЮМЕ

Обоснование. При дистрофической форме ВБЭ (ДБЭ) чаще отмечается белково-энергетическая недостаточность с дефицитом микро- и макроэлементов, особенно кальция и витамина D. В связи с этим существует риск развития рахита и остеопороза с переломами.

Цель исследования. Изучить особенности минерального и костного обмена у пациентов с ДБЭ и оценить эффективность назначения различных доз витамина D.

Методы. В исследуемую группу вошел 71 ребенок с ДБЭ (девочек 55%, мальчиков 45%), медиана возраста составила 8,5 лет [3,67; 11,92] и 5,75 года [3,13; 10,46] соответственно. Всем пациентам проведено комплексное лабораторно-инструментальное обследование до и на фоне 6 месяцев терапии Колекальциферолом.

Результаты. Выявлена высокая частота недостаточности (22,5%) и дефицита (40%) витамина D, гипокальциемии по общему кальцию (40%), снижение МПК до уровня остеопении (33,8%) и остеопороза (19,7%). В группе пациентов с гипокальциемией остеокальцин (ОС) и С-концевой телопептид коллагена I типа (СТх) были значимо ниже, чем в подгруппе с нормальным кальцием (для ОС $p=0,001$, для СТх $p=0,015$). Отмечена более выраженная БЭН в группе с гипокальциемией ($p=0,001$). 53,6% пациентов Колекальциферол принимали нерегулярно (Ме 1100 МЕ [700; 1500]), 35,2% пациентов постоянно принимали препарат (Ме 2000 МЕ [1000; 3000]) ($p=0,021$). Через 6 месяцев отмечена нормализация 25(OH)D у 62% детей; снизился уровень P1NP ($p<0,001$), фосфора ($p=0,012$), а также улучшилась МПК ($p=0,024$). По разработанной в нашем исследовании схеме при достижении уровня 25(OH)D 30 нг/мл детям в возрасте 1–7 лет необходимо использовать не менее 1500 МЕ; в 7–12 лет – 2500 МЕ; в 12–18 лет – 3000 МЕ.

Заключение. Для достижения оптимальных уровней витамина D, кальция и маркеров костного обмена у детей с ДБЭ необходимо использовать персонализированный подход к назначению Колекальциферола.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дистрофическая форма врожденного буллезного эпидермолиза, дефицит витамина D, гипокальциемия, остеопороз, Колекальциферол.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Mineral and bone metabolism in children with a dystrophic form of congenital epidermolysis bullosa: the effect of Cholecalciferol therapy

I. Yu. Pronina^{1, 2}, S. G. Makarova^{1, 3}, N. N. Murashkin^{1, 4, 5}, E. L. Semikina¹

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

² Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

³ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

⁵ Central State Medical Academy of the Presidential Administration, Moscow, Russia

SUMMARY

In the dystrophic form of CEB (DEB), malnutrition is more often observed with prominent deficiency of micro- and macroelements, especially calcium and vitamin D, that can lead to rickets and osteoporosis with fractures.

Aim of the study. To study the features of mineral and bone metabolism in patients with DHE and evaluate the effectiveness of prescribing different doses of vitamin D.

Methods and materials. The study group included 71 children with DEB (girls 55%, boys 45%), the median age was 8.5 years [3.67; 11.92] and 5.75 years [3.13; 10.46], respectively. All patients underwent a complex laboratory and instrumental examination before and after 6 months of Cholecalciferol therapy.

Results. We found a high rate of vitamin D insufficiency (22.5%) and deficiency (40%), hypocalcemia of total calcium (40%), a decrease in bone mineral density (BMD) down to osteopenia (33.8%) and osteoporosis (19.7%). Osteocalcin (OC) and C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX-I) levels in the group of patients with hypocalcemia were significantly lower than in the subgroup with normal levels of calcium ($p=0.001$ for OC, $p=0.015$ for CTX-I). Wasting of higher degree was noted in the group with hypocalcemia ($p=0.001$). 53.6% of patients took Cholecalciferol irregularly (IU 1100 IU [700; 1500]), 35.2% of patients constantly took the medicine (IU 2000 IU [1000; 3000]) ($p=0.021$). After 6 months, normal levels of 25(OH)D were noted in 62% of children; the levels of P1NP ($p<0.001$), phosphorus ($p=0.012$) decreased, and BMD improved ($p=0.024$). According to the plan developed in our study, with level of 25(OH)D ≤ 30 ng/ml, children aged 1–7 years old should be given at least 1500 IU; at 7–12 years – 2500 IU; at 12–18 years – 3000 IU.

Conclusion. To achieve optimal levels of vitamin D, calcium, and bone turnover markers in children with DEB, it is necessary to use a personalized approach for colecalciferol prescription.

KEY WORDS: dystrophic epidermolysis bullosa, vitamin D deficiency, hypocalcemia, osteoporosis, Colecalciferol.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Введение

Дистрофический буллезный эпидермолиз (ДБЭ) – одна из наиболее тяжелых форм врожденного буллезного эпидермолиза (ВБЭ). ДБЭ является следствием мутаций гена коллагена VII типа (COL7A1) и характеризуется генерализованным поражением кожи, нарушением целостности слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, что приводит к неадекватному синтезу и метаболизму витамина D, из-за чего снижается абсорбция кальция в кишечнике. Это сопровождается снижением минеральной плотности костной ткани (МПК), развитием рахита, остеопороза, возникновением переломов и отставанием в росте. По данным крупного ретроспективного исследования, у 200 пациентов с ДБЭ в возрасте до 25 лет недостаточность витамина D встречалась в 67% случаев [1]. В недавнем российском исследовании у 38 детей с ДБЭ в возрасте до 18 лет в 66,7% случаев встречался дефицит витамина D [2].

Одной из причин дисбаланса процессов костного ремоделирования является дефицит кальция и/или витамина D, а при гиперпаратиреозе – избыточная продукция ПТГ и его влияние на активацию остеокластов. Дефицит кальция приводит к повышению секреции ПТГ окошечковидными железами (ОЩЖ) и компенсаторной мобилизации кальция из костного депо в кровяное русло. При ДБЭ в связи с недостаточным поступлением витамина D и кальция происходит замедление остеогенеза и стимуляция активности остеокластов, усиление резорбции костной ткани.

Наиболее активно процессы ремоделирования происходят в трабекулярной части кости, поэтому первые признаки остеопороза появляются в костях, состоящих преимущественно из трабекулярной ткани (тела позвонков и дистальные отделы длинных костей) [3]. Также ввиду некоторых факторов при ДБЭ (нарушение кровообращения при иммобилизации в связи с наличием пузырей и ран, переломов или при физической перегрузке одной конечности из-за нарушения функции другой) встречается локальный остеопороз.

Таким образом, при ДБЭ создаются условия для развития рахита в раннем детском возрасте и вторичного остеопороза в старшем возрасте за счет дефицита витамина D и кальция. В связи с этим было необходимо изучить влияние терапии Колекальциферолом на маркеры минерального и костного обмена у пациентов с ДБЭ.

Цель исследования

Изучить особенности минерального и костного обмена у пациентов с ДБЭ и оценить эффективность назначения различных доз витамина D.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое, интервенционное, динамическое, проспективное, сравнительное исследование.

В исследуемую группу вошел 71 ребенок с ДБЭ в возрасте от 1 года до 18 лет (39 девочек – 55%; 32 мальчика – 45%), проходивших лечение в дерматологическом отделении с группой лазерной хирургии

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва) в период с июля 2020 г. по ноябрь 2021 г. Диагноз ВБЭ устанавливали на основании общепринятых критериев [4, 5] с учетом данных анамнеза, клинических проявлений, лабораторных показателей и генетического анализа [6]. Все пациенты обследованы до терапии Колекальциферолом и через 6 месяцев на фоне терапии. Препарат назначался в зависимости от уровня витамина D и возраста согласно национальной программе [7]. Для оценки минерального и костного обмена у пациентов с ДБЭ в зависимости от возраста группа исследования была разделена на следующие возрастные подгруппы: 1–3 года (n = 16), 3–7 лет (n = 17), 7–12 лет (n = 23), подгруппа 12–18 лет (n = 15).

Критерии соответствия

Критерии включения:

- дети в возрасте от 1 года до 18 лет;
- подписанное информированное согласие родителей/законных представителей ребенка на участие в исследовании.

Критерии не включения:

- острое инфекционное заболевание в день, когда было запланировано взятие крови;
- прием бисфосфонатов;
- другие формы ВБЭ.

У всех участников исследования после подтверждения диагноза проводился забор крови из периферической вены (утром, в период 08.00–10.00, натощак) с помощью иглы-бабочки BD Vacutainer Safety с люер-адаптером 0,6×19 мм в пластиковые пробирки Vacutainer Plus с активатором свертывания крови и гелем 13×75 и 13×100 (Becton Dickinson International, США). Для определения биохимических показателей – альбумин (референсный интервал 35–54 г/л), щелочная фосфатаза (ЩФ, 60–400 Ед/л), креатинин (27–62 мкмоль/л), магний (0,7–0,86 ммоль/л), фосфор (1,25–2,16 ммоль/л), кальций общий (2,2–2,7 ммоль/л) – использована аппаратура UniCel DxС 800 Synchron Clinical Systems (Beckman Coulter, USA). Для исключения ложнозаниженных и ложнозавышенных показателей кальция крови производили перерасчет его концентрации с поправкой на уровень альбумина крови по формуле [8]: $\text{общий кальций (ммоль/л)} = \text{измеренный уровень кальция сыворотки (ммоль/л)} + 0,02 \times (40 - \text{измеренный уровень альбумина, г/л})$.

Концентрацию 25(ОН)D (30–100 нг/мл) определяли электрохемилюминесцентным методом на аппарате Liaison XL (DiaSorin, Италия). Обеспеченность витамином D оценивалась по общепринятым критериям: недостаточность витамина D определяли при концентрации 25(ОН)D в диапазоне 20–30 нг/мл, дефицит – 10–19 нг/мл, глубокий дефицит – <10 нг/мл [9].

Основные маркеры костного обмена (остеокальцин (ОС), С-концевой телопептид коллагена I-го типа (СТх), N-терминальный пропептид проколлагена I-го типа (P1NP) и паратгормон (ПТГ, 10–65 пг/мл) исследовали

Таблица 1
Референсные интервалы показателей крови

Показатель	Референсный интервал
Альбумин	35–54 г/л
Креатинин	27–62 мкмоль/л
Щелочная фосфатаза	60–400 Ед/л
Магний	0,7–0,86 ммоль/л
Фосфор	1,25–2,16 ммоль/л
Кальций общий и скорректированный на альбумин	2,2–2,7 ммоль/л
25(OH)D • Норма • Недостаточность • Дефицит • Глубокий дефицит	30–100 нг/мл 20–29 нг/мл 10–19 нг/мл Менее 10 нг/мл
ПТГ	10–65 пг/мл
Остеокальцин Для девочек	от 6 мес. до 7 лет – 44–130 нг/мл от 7 до 10 лет – 73–206 нг/мл от 10 до 13 лет – 77–262 нг/мл от 13 до 16 лет – 33–222 нг/мл от 16 до 18 лет – 24–99 нг/мл
Для мальчиков	от 6 мес. до 7 лет – 39–121 нг/мл от 7 до 10 лет – 66–182 нг/мл от 10 до 13 лет – 85–32 нг/мл от 13 до 16 лет – 70–336 нг/мл от 16 до 18 лет – 43–237 нг/мл
С-концевой телопептид коллагена I-го типа Для девочек Для мальчиков	< 0,573 нг/мл < 0,584 нг/мл
N-терминальный пропептид проколлагена I-го типа (P1NP) Для девочек Для мальчиков	15,1–58,6 нг/мл 15–115 нг/мл

электрохемилуминесцентным методом (ECLIA) на анализаторе Cobas 6000 Module e601 (Roche, Швейцария). Все лабораторные исследования проведены в централизованной клинко-диагностической лаборатории с группой экспресс-диагностики лабораторного отдела Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей (табл. 1).

Диагностическое значение Z-score антропометрических показателей:

- WAZ (Weight-for-Age Z-score) < –2 – характеризует недоедание с задержкой прибавки массы тела; > –3/< –2 – умеренную недостаточность питания, < –3 – тяжелую.
- HAZ (Height-for-Age Z-score) < –2 – соответствует низкорослости, > –3/< –2 – умеренной низкорослости, < –3 – тяжелой степени недостаточности питания.
- BAZ (BMI-for-Age Z-score) < –2 – характеризует легкую недостаточность питания; > –3/< –2 – умеренную белково-энергетическую недостаточность, < –3 – тяжелую.

Определение минеральной плотности костной ткани (МПК) осуществляли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) поясничного отдела позвоночника L1–L4 на аппарате LunarDPX–MD (GE Medical Systems, USA, 07–2012).

По МПК (или bone mineral density, BMD) оценивается количество минерализованной костной ткани в сканируемой площади (г/см²).

Согласно клиническим рекомендациям по остеопорозу [10], у детей для оценки МПК использовался Z-критерий, при значениях которого выше –2,0 стандартных отклонений (SD) давалось определение «в пределах ожидаемых по возрасту значений», в диапазоне от –2,0 SD и ниже – «ниже ожидаемых по возрасту значений». Окончательный результат Z-критерия анализировали при пересчете на костный возраст ребенка. Для упрощения анализа влияния отклонений лабораторных маркеров минерального и костного обмена терапии Колекальциферолом на показатели DXA, мы характеризовали диапазон значений по Z-критерию от –1,0 SD до –2,5 SD как остеопению; от –2,5 SD и ниже – как остеопороз.

Оценка костного возраста детей проводилась по данным рентгенографии кистей с захватом лучезапястных суставов в прямой проекции, выполненной на рентгеновском аппарате Advantx Legacy (GE, USA) и Clinodigit (ItalRay, Italy). Анализ рентгенограмм проводился при использовании программ «Auxology» 20 bone и рентгеновской таблицы костного возраста для здоровых детей и подростков средней полосы РФ [11].

Статистический анализ

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

Статистический анализ проведен в программных пакетах Statistica 13 (StatSoft, США). Для определения соответствия распределения количественных данных нормальному закону использовался тест Шапиро – Уилка. Описательная статистика количественных показателей представлена медианами, первым и третьим квартилями в виде Me [Q1; Q3]. Сравнение двух независимых групп для количественных данных выполнялось с помощью критерия Манна – Уитни (U-тест), двух зависимых групп – с помощью критерия Вилкоксона. Для сравнения частот бинарных признаков применялся тест χ^2 Пирсона. Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез принят равным 0,05.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (выписка из протокола № 13 от 20.11.2020).

Результаты

Общая характеристика пациентов с дистрофической формой буллезного эпидермолиза

Медиана возраста в исследуемой группе составила у мальчиков 5,75 [3,13; 10,46], у девочек 8,5 лет [3,67; 11,92].

39 пациентов могли выполнять адекватную физическую нагрузку – дети самостоятельно передвигались, ежедневно (в течение 30–60 минут) проходили занятия с большой и умеренной интенсивностью (побежка,

ходьба, гимнастика); 24 пациента передвигались самостоятельно, но ввиду клинического течения заболевания редко и недолго (ходьба, лечебно-физическая культура, выполнение домашних дел); 8 пациентов передвигались на инвалидном кресле.

WAZ был в пределах нормальных величин у 44 детей (62%). Умеренная белково-энергетическая недостаточность отмечена у 7 детей (9,8%), у 20 детей (28,2%) – тяжелая белково-энергетическая недостаточность. HAZ находился в нормальных пределах у 51 ребенка (71,7%), снижение в диапазоне $-3/-2$ – у 8 детей (11,3%), снижение <-3 – у 12 детей (17%). BAZ находился в нормальных пределах у 44 детей (62%) с ДБЭ. У 7 пациентов (9,8%) наблюдалась умеренная белково-энергетическая недостаточность, а у 20 (28,2%) – тяжелая белково-энергетическая недостаточность. Чаще более выраженная степень недостаточности питания отмечалась у девочек, однако статически значимой разницы отмечено не было ($p=0,094$, U-test) (рис. 1).

Достаточно обеспечены витамином D были 26 детей (36,6%). Недостаточность витамина D была зафиксирована у 16 детей (22,5%), дефицит – у 22 (31,0%), глубокий дефицит – у 7 (9,9%).

Медиана уровня общего кальция в сыворотке крови составила 2,28 ммоль/л [2,15; 2,43], при этом отмечалась высокая частота гипокальциемии по общему кальцию (39,4%). У 39 пациентов (54,9%) была выявлена гипоальбуминемия (Ме 36,6 г/л [30,2; 41,2]), поэтому для исключения ложнозаниженных показателей кальция был проведен пересчет кальция на альбумин по следующей формуле:

общий кальций (ммоль/л) = измеренный уровень кальция сыворотки (ммоль/л) + $0,02 \times (40 - \text{измеренный уровень альбумина, г/л})$.

После применения данной формулы большая часть гипокальциемии нивелировалась, и частота истинной гипокальциемии стала равна 9,8% (Ме альбумин-скорректированного кальция 2,1 ммоль/л [1,97; 2,14]).

Медиана уровня фосфора в крови составила 1,58 ммоль/л [1,45; 1,67], гиперфосфатемия была выявлена у 7 пациентов; медиана уровня магния составила 0,82 ммоль/л [0,77; 0,87], гипомагниемия отмечена у 4 детей (5,6%). Медиана уровня ПТГ составила 32,2 пг/мл [21,12; 41], повышение ПТГ отмечено только у 1 пациента (до 67,9 пг/мл). Креатинин (медиана 32,28 мкмоль/л [25; 38,6]) был ниже нормы у 23 обследуемых, у двоих паци-

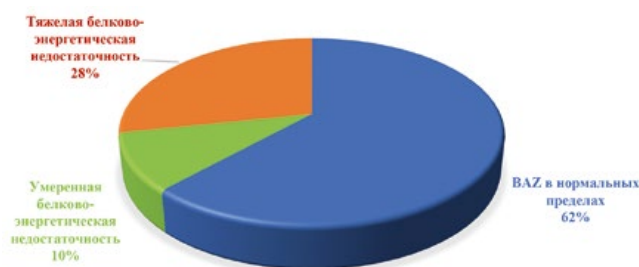


Рисунок 1. Нутритивная недостаточность у пациентов с ДБЭ

Таблица 2
Медианы показателей у детей с ДБЭ до начала лечения
Колекальциферолом

Показатель	ДБЭ (n=71) Me [Q1; Q3]
ПТГ, пг/мл	32,2 [21,12; 41]
Кальций общий, ммоль/л	2,28 [2,15; 2,43]
Альбумин, г/л	36,6 [30,2; 41,2]
Кальций, скор. на альбумин, ммоль/л	2,38 [2,25; 2,48]
Фосфор, ммоль/л	1,58 [1,45; 1,67]
Магний, ммоль/л	0,82 [0,77; 0,87]
Креатинин, мкмоль/л	32,28 [25; 38,6]
25(OH)D, нг/мл	22,1 [14,4; 39,08]
ОС, нг/мл	63,9 [40,53; 84,5]
P1NP, нг/мл	441,8 [196,1; 864]
СТх, нг/мл	1,32 [0,99; 1,64]
ЩФ, ЕД/л	154,23 [115; 206,76]
BMD	0,56 [0,46; 0,78]
Z-критерий, SD	-1,5 [-2,2; -0,4]

ентов отмечалось незначительное повышение креатинина (до 62 и 67 мкмоль/л) (табл. 2).

Повышение уровня ЩФ и ее высоконормальные значения были отмечены у 4 пациентов, высокие значения P1NP – у 65 пациентов (91,5%, 36 девочек, 29 мальчиков), СТх – у 70 детей (98,6%), а повышение ОС – у 29 пациентов (40,8%). Отставание в костном возрасте у детей с ДБЭ отмечено у 17 мальчиков (24%, на 20 мес. [7; 48]), и у 25 девочек (35,2%, на 34 мес. [15; 48]). У мальчиков уровни фосфора, кальция, ЩФ, ОС, СТх и P1NP были несколько выше, чем у девочек. Однако статистической разницы по полу не было выявлено. Снижение МПК до уровня остеопении отмечалось в 33,8%, остеопороз выявлен у 14 детей (19,7%) (табл. 3).

Таблица 3
Частота гипокальциемии, степеней недостаточности витамина D и снижения МПК

Показатель	Общее, n (%)	Мальчики, n (%)	Девочки, n (%)
Гипокальциемия по общему кальцию ($<2,2$ ммоль/л)	28 (39,4%)	10 (31,3%)	18 (46,2%)
Гипокальциемия по кальцию, скор. на альбумин ($<2,2$ ммоль/л)	7 (9,9%)	2 (6,3%)	5 (12,8%)
25(OH)D ≥ 30 нг/мл	26 (36,6%)	12 (37,5%)	14 (35,9%)
Недостаточность витамина D	16 (22,5%)	5 (15,6%)	11 (28,2%)
Дефицит витамина D	22 (31,0%)	12 (37,5%)	10 (25,6%)
Выраженный дефицит витамина D	7 (9,9%)	3 (9,4%)	4 (10,3%)
МПК в пределах ожидаемых по возрасту значений	33 (46,5%)	17 (53,1%)	16 (41,0%)
Остеопения	24 (33,8%)	9 (28,1%)	15 (38,5%)
Остеопороз	14 (19,7%)	6 (18,8%)	8 (20,5%)

Сравнительный анализ показателей минерального и костного обмена у детей с ДБЭ в подгруппах, разделенных по уровню кальция

В связи с высоким процентом выявленной гипокальциемии по общему кальцию (39,4%) для более подробного анализа показателей минерального и костного обмена нами проведено разделение группы пациентов с ДБЭ на подгруппы по уровню кальция: в подгруппу «1А» были включены пациенты с общим кальцием менее 2,2 ммоль/л ($n=28$, Ме 2,13 ммоль/л [2,1; 2,16]), в подгруппу «1Б» – с нормальным уровнем кальция ($\geq 2,2$ ммоль/л, $n=43$, Ме 2,38 ммоль/л [2,3; 2,5]).

В подгруппе «1А» возраст детей был старше, чем в подгруппе «1Б» (8,75 лет [4,92; 12,38] vs 4,83 лет [2,83; 10,33], $p=0,035$, U-тест). По полу различий выявлено не было ($p=0,201$, тест χ^2 Пирсона).

У всех пациентов в подгруппе «1А» уровень 25(OH)D был значимо ниже, чем в подгруппе «1Б» (14,82 нг/мл [10,63; 24,34] vs 26,35 нг/мл [18,3; 43,77], $p<0,001$, U-тест). Также были ниже уровни фосфора (1,5 ммоль/л [1,37; 1,6] vs 1,63 ммоль/л [1,51; 1,75], $p<0,001$, U-тест), ОС и СТх (Ме ОС 53,16 нг/мл [32,86; 64,61] vs 73,61 нг/мл [44,43; 111,9], $p=0,001$, U-тест; Ме СТх 1,22 нг/мл [0,93; 1,38] vs 1,49 нг/мл [1,2; 1,83], $p=0,015$, U-тест) и ЩФ (122 Ед/л [78; 135,86] vs 178 Ед/л [139,31; 232,74], $p=0,001$, U-тест), а уровень PINP между этими подгруппами не различался ($p=0,617$). Большее снижение МПК отмечалось также у пациентов в подгруппе «1А» (Ме Z-критерия $-2,05$ SD $[-2,6; -1,05]$ vs -1 SD $[-2,1; -0,4]$, $p=0,011$). По уровню ПТГ, магния, креатинина, BMD подгруппы не отличались ($p>0,05$).

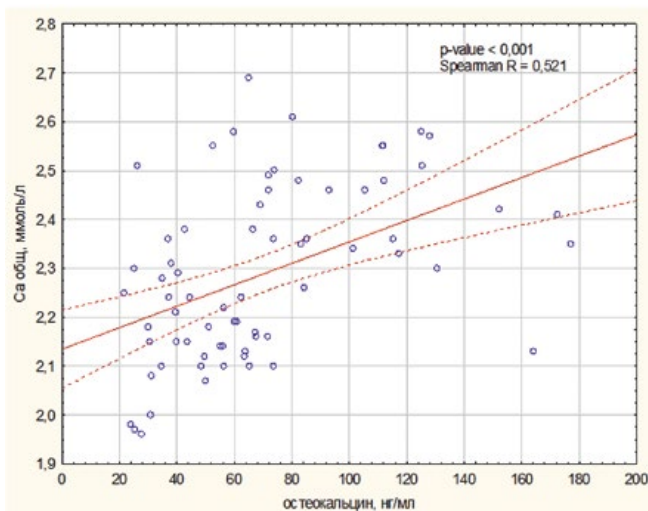


Рисунок 2. Взаимосвязь общего кальция и остеокальцина у пациентов с ДБЭ до терапии Колекальциферолом

Таблица 4
Показатели нутритивной недостаточности в группе пациентов с ДБЭ, с разделением на подгруппы по уровню кальция

Показатель	Подгруппа «1А», ($n=28$) Ме [Q1; Q3]	Подгруппа «1Б», ($n=43$) Ме [Q1; Q3]	p, U-test
WAZ	-2,845 [-3,88; -1,47]	-0,73 [-1,52; -0,11]	0,001*
HAZ	-2,245 [-3,15; -1,105]	-0,4 [-0,89; 0,24]	0,001*
BAZ	-2,705 [-4,25; -0,855]	-0,45 [-1,84; 0,11]	0,003*

Примечание: * – достоверные отличия.

При проведении корреляционного анализа нами выявлена прямая связь средней силы между общим кальцием и альбумином ($r=0,600$, $p=0,001$), общим кальцием и ЩФ ($r=0,550$, $p=0,001$); прямая связь умеренной силы между общим кальцием и фосфором ($r=0,456$, $p=0,001$), общим кальцием и 25(OH)D ($r=0,422$, $p=0,001$), общим кальцием и Z-критерием ($r=0,340$, $p=0,004$) и отрицательная слабая связь между общим кальцием и снижением МПК ($r=-0,372$, $p=0,001$). Между общим кальцием и ОС отмечалась слабая положительная связь ($p=0,001$, $r=0,521$) (рис. 2).

У пациентов в подгруппе «1А» отмечены более низкие показатели WAZ ($-2,845$ [-3,88; -1,47] vs $-0,73$ [-1,52; -0,11], $p=0,001$), а также HAZ и BAZ (табл. 4).

Было выявлено, что при BAZ < -3 пациенты были старше, а также имели более низкий уровень магния, чем пациенты с уровнем BAZ < -2 (0,78 ммоль/л [0,74; 0,84] vs 0,84 ммоль/л [0,79; 0,89], $p=0,031$). У пациентов с тяжелой белково-энергетической недостаточностью (BAZ < -3) медиана витамина D составила 16,37 нг/мл [11,81; 38,24]. У них были более высокие уровни PINP (555,05 нг/мл [325,2; 1100,78] vs 336,06 нг/мл [118,3; 712,215]), чем у пациентов с BAZ < -2 ($p=0,007$) и ПТГ (36 пг/мл [21,4; 43,87] vs 23 [16,9; 27,7]), чем у пациентов с BAZ > -3 / < -2 ($p=0,213$).

Выраженное снижение Z-критерия, как и более низкий уровень BMD, выявлены у пациентов с BAZ > -3 / < -2 по сравнению с пациентами с BAZ < -2 ($-2,1$ SD $[-2,55; -1,65]$ vs -1 SD $[-1,75; 0,35]$, $p=0,003$ для Z-критерия и 0,499 [0,434; 0,625] vs 0,654 [0,494; 0,877], $p=0,046$ для BMD).

Сравнительный анализ показателей минерального и костного обмена у детей с ДБЭ в подгруппах, разделенных по уровню витамина D

Учитывая важную роль витамина D как регулятора метаболизма костной ткани, появилась необходимость провести анализ показателей минерального и костного обмена в подгруппах, разделенных в зависимости от уровня витамина D: в подгруппу «2А» вошли пациенты со значениями 25(OH)D менее 30 нг/мл ($n=45$), Ме витамина D составила 16 нг/мл [11,2; 21,31]). В подгруппу «2Б» были включены дети с уровнем 25(OH)D более 30 нг/мл ($n=26$), Ме 41,33 нг/мл [38,27; 47,7], достоверно высокий по сравнению с «2А» ($p=0,001$). Между подгруппами различий по полу выявлено не было ($p=0,889$, тест χ^2 Пирсона).

Подгруппа «2А» соответствовала более старшему возрасту, чем подгруппа «2Б»: 7,92 года [4,75; 11,58] vs 4,13 года [2; 10,33] ($p=0,025$, U-тест). В подгруппе «2А» были ниже, но без статической значимости, уровни общего кальция (2,22 ммоль/л [2,14; 2,41] vs 2,35 ммоль/л [2,21; 2,46], $p=0,147$), альбумин-скорректированного кальция (2,35 ммоль/л [2,25; 2,43] vs 2,4 [2,31; 2,49], $p=0,116$), PINP (352,36 нг/мл [162,33; 921] vs 555,05 [266; 822,9], $p=0,663$), а также ОС и СТх. Были достоверно ниже уровни ЩФ (135 Ед/л [103,01; 182,3] vs 170,5 [129,8; 234,3], BMD (0,533 [0,413; 0,7] vs 0,665 [0,537; 0,896], $p=0,019$).

Таблица 5
Сравнительный анализ уровня витамина D у пациентов с ДБЭ в зависимости от способа получения витамина D и среднесуточной дозы

Способ получения витамина D	Среднесуточная расчетная (за 6 мес.) доза Колекальциферола	25(ОН)D до, нг/мл	25(ОН)D после, нг/мл	p
Преимущественно в составе смеси	1100 МЕ [700; 1500]	16,4 [10,2; 26,1]	19,1 [16,2; 27,8]	0,101
Преимущественно в составе препарата	2000 МЕ [1000; 3000]	11,23 [7,6; 18,3]	20,1 [17,1; 31,1]	0,021

Анализ минерального и костного обмена у детей с ДБЭ на фоне лечения Колекальциферолом в течение 6 месяцев

В среднем в течение дня пациенты получали от 2 до 7 порций смеси (400–1400 мл). Доза витамина D, получаемого со специализированными смесями, составляла от 44 до 800 МЕ (Ме 200 МЕ [100; 500]). В целом по группе потребление витамина D с пищевыми источниками, включая специализированные продукты, составило от 44 до 660 МЕ (Ме 600 МЕ [250; 800]).

Всем пациентам назначался Колекальциферол согласно Национальной программе «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» (2021 г.) [7]. Лечебная доза Колекальциферола при недостаточности витамина D (20–30 нг/мл) составила 2000 МЕ/сут на 1 месяц, при дефиците витамина D (10–20 нг/мл) – 3000 МЕ/сут на 1 месяц, при глубоком дефиците (менее 10 нг/мл) – 4000 МЕ/сут. Через 1 месяц терапии уровень витамина D достиг целевой (более 20 нг/мл), в связи с чем пациентам было рекомендовано продолжить терапию в поддерживающей дозе: в возрасте от 1 до 6 месяцев – по 1000 МЕ в сутки, от 6 до 12 месяцев – по 1500 МЕ в сутки и от 1 года до 18 лет также по 1500 МЕ в сутки [7].

При обследовании через 6 месяцев оценивалась комплаентность в отношении выполнения рекомендаций по приему витамина D и рассчитывалась среднесуточная доза Колекальциферола за 6 месяцев.

Пациентов можно было разделить на 3 категории. Так, было выявлено, что у части детей рекомендации не были выполнены полностью. 8 пациентов (11,2%) принимали препа-

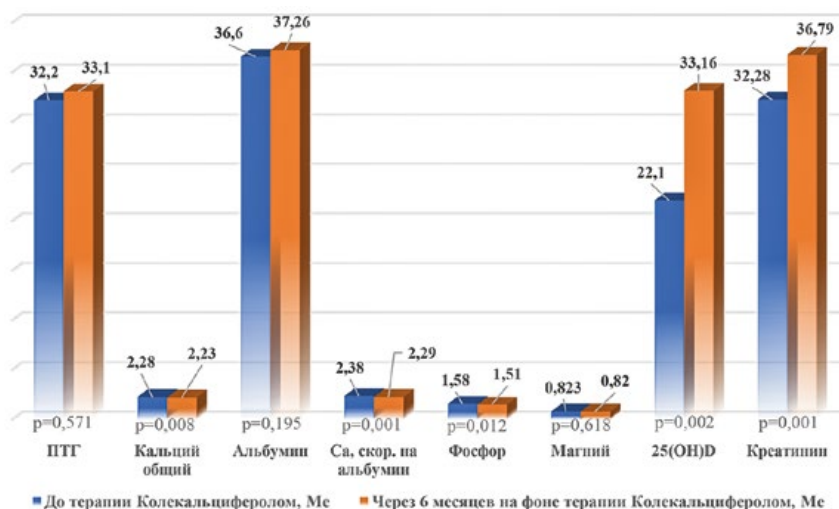


Рисунок 3. Показатели минерального обмена: сравнение до и на фоне терапии Колекальциферолом у пациентов с ДБЭ

рат в течение 1 месяца, далее непостоянно принимали препарат или совсем не принимали в связи с ухудшением состояния ребенка, боязнью аллергических реакций или недооценкой данного вида вмешательства. Медиана суточной дозы витамина D у пациентов, которые пропускали прием витамина D, составила 250 МЕ [150; 400]. В последующий анализ данные этих пациентов не включались.

38 пациентов (53,6%) получали витамин D преимущественно за счет лечебной смеси (более 50% среднесуточной дозы). Среднесуточная доза за 6 месяцев в этой подгруппе составила 1100 МЕ [700; 1500].

25 пациентов (35,2%) получали витамин D преимущественно за счет препарата (более 50% среднесуточной дозы). Среднесуточная доза за 6 месяцев в этой подгруппе составила: Ме 2000 МЕ [1000; 3000].

Статистически значимое повышение 25(ОН) витамина D было получено у детей, преимущественно получавших витамин D за счет медикаментозного препарата (p=0,021, табл. 5), что, вероятно, объясняется более высокой дозой саплементации.

Через 6 месяцев терапии отмечен статистически значимый рост 25(ОН)D у 62% детей (33,16 нг/мл [23,44; 41,2] после лечения vs 22,1 нг/мл [14,4; 39,08] до лечения, p=0,002), при этом уровень общего и скорректированного на альбумин кальция стал несколько ниже, чем до терапии (2,23 ммоль/л [2,13; 2,35] vs 2,28 ммоль/л [2,15; 2,43], p=0,008 и 2,29 ммоль/л [2,18; 2,41] vs 2,38 ммоль/л [2,25; 2,48], p<0,001, тест Вилкоксона) (рис. 3–5). У 27 пациентов с ДБЭ (38%) витамин D сохранялся менее 30 нг/мл.

Статистически значимо ниже стал уровень фосфора после лечения (1,58 ммоль/л [1,45; 1,67] до vs 1,51 ммоль/л [1,3; 1,68] после, p=0,012). Уровень ПТГ незначительно увеличился, как и уровень альбумина (p>0,05, рис. 3).

На фоне лечения Колекальциферолом статистически значимо снизились уровни P1NP (409,15 нг/мл [156,1; 695] после лечения vs 436,65 нг/мл [196,1; 864] до лечения, p<0,001), а также выраженность снижения МПК

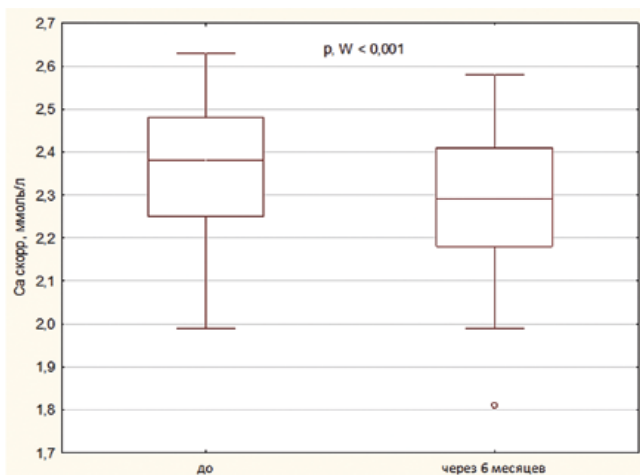


Рисунок 4. Кальций, скорректированный на альбумин до лечения и на фоне приема Колекальциферола через 6 мес. у пациентов с ДБЭ

(Z-критерий $-1,3$ SD $[-2,3; -0,2]$ vs $-1,5$ SD $[-2,2; -0,4]$, $p=0,024$), при одновременном росте ОС ($70,1$ нг/мл $[56,3; 96,04]$ vs $65,17$ нг/мл $[42,86; 85,4]$, $p=0,001$), BMD $0,721$ $[0,542; 0,896]$ vs $0,563$ $[0,456; 0,777]$, $p=0,001$, тест Вилкоксона). По полу данные показатели не отличались.

Анализ показателей минерального и костного обмена в разных возрастных подгруппах

Подгруппа в возрасте 1–3 года характеризовалась чаще нормальным уровнем 25(OH)D (Ме $36,9$ нг/мл $[20,83; 45,50]$, альбумина ($40,45$ г/л $[37,2; 42,09]$), магния ($0,859$ ммоль/л $[0,82; 0,898]$) и ЩФ ($181,3$ Ед/л $[130,13; 224,77]$). На фоне приема Колекальциферола в дозе в среднем 1500 МЕ в сутки $[1000; 1750]$ через 6 месяцев значимого изменения в уровне витамина D не отмечено ($36,75$ нг/мл $[20,83; 45,5]$ до и $35,51$ нг/мл $[29,7; 46,97]$ после, $p=0,379$). Статистически значимо снизился как общий кальций (с $2,33$ ммоль/л $[2,2; 2,49]$ до $2,22$ ммоль/л $[2,12; 2,36]$, $p=0,044$), так и альбумин-скорректированный кальций (с $2,38$ ммоль/л $[2,22; 2,47]$ до $2,27$ ммоль/л $[2,15; 2,36]$, $p=0,027$), хотя выраженной гипокальциемии в данной подгруппе отмечено не было. Также снизился уровень магния (с $0,86$ ммоль/л $[0,82; 0,9]$ до $0,84$ ммоль/л $[0,78; 0,87]$, $p=0,021$) и МПК по Z-критерию (с $-1,0$ SD $[-1,75; 0,85]$ до $-0,79$ SD $[-1,55; 0,95]$, $p=0,003$), при повышении уровня BMD (с $0,72$ $[0,5; 0,9]$ до $0,82$ $[0,62; 1,04]$, $p=0,006$) и P1NP (с $352,36$ нг/мл $[113; 811,2]$ до 453 нг/мл $[126; 612,1]$, $p=0,036$).

Подгруппа в возрасте 3–7 лет: уровень витамина D составил $25,71$ нг/мл $[21,31; 45,6]$, отмечалась нормакальциемия: общий кальций $2,42$ ммоль/л $[2,26; 2,48]$, альбумин-скорректированный кальций $2,43$ ммоль/л $[2,35; 2,49]$. На фоне приема Колекальциферола в дозе в среднем 1600 МЕ в сутки $[1200; 1800]$ через 6 месяцев уровень витамина D вошел в референс и достиг $33,38$ нг/мл $[30,56; 40]$. Так же, как и в подгруппе 1–3 года, в подгруппе 3–7 лет отмечалось снижение уровня кальция, однако он сохранялся в референсном диапазоне – общий кальций до терапии $2,42$ ммоль/л $[2,26; 2,48]$, после – $2,3$ ммоль/л $[2,2; 2,39]$, $p=0,023$; альбумин-скорректированный кальций

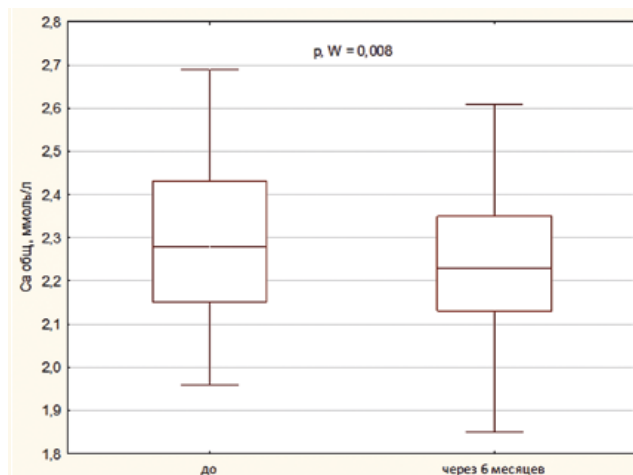


Рисунок 5. Общий кальций до лечения и на фоне приема Колекальциферола через 6 мес. у пациентов с ДБЭ

$2,43$ ммоль/л $[2,35; 2,49]$ до и $2,31$ ммоль/л $[2,23; 2,42]$ после, $p=0,006$). P1NP в данной подгруппе в отличие от подгруппы 1–3 лет несколько снизился (с $326,12$ нг/мл $[162,33; 471,7]$ до 313 нг/мл $[156,2; 444,2]$, $p=0,031$).

Подгруппа в возрасте 7–12 лет: уровень витамина D составил 16 нг/мл $[12,43; 26,35]$, при этом уровни ПТГ и кальция были в пределах референса (ПТГ $32,1$ пг/мл $[20; 41]$, общий кальций $2,25$ ммоль/л $[2,14; 2,36]$, альбумин-скорректированный кальций $2,38$ ммоль/л $[2,25; 2,48]$). На фоне приема Колекальциферола в дозе в среднем 1800 МЕ в сутки $[1150; 2500]$ уровень 25(OH)D значимо повысился (до 31 нг/мл $[22,02; 36,6]$, $p=0,010$). Отмечено также увеличение уровня креатинина (с $35,2$ мкмоль/л $[23,56; 41,5]$ до $42,8$ мкмоль/л $[29,77; 46,2]$, $p=0,005$), магния (с $0,78$ ммоль/л $[0,73; 0,82]$ до $0,8$ ммоль/л $[0,75; 0,87]$, $p=0,171$). Уровень P1NP статистически значимо снизился (с $457,8$ нг/мл $[253,9; 986,56]$ до 430 нг/мл $[215,1; 654,1]$, $p=0,008$), при одновременном снижении СТх (с $1,32$ нг/мл $[0,95; 1,63]$ до $1,2$ нг/мл $[1; 1,41]$, $p=0,136$) и увеличении ОС (с $56,4$ нг/мл $[30,61; 73,61]$ до $70,1$ нг/мл $[63,6; 95,4]$, $p=0,007$), BMD (с $0,5$ $[0,41; 0,65]$ до $0,59$ $[0,45; 0,82]$, $p=0,026$).

Подгруппа в возрасте 12–18 лет: Ме 25(OH)D составила $17,9$ нг/мл $[9,36; 33,8]$ при низконормальном уровне общего кальция ($2,16$ ммоль/л $[2,1; 2,28]$) и альбумин-скорректированного кальция ($2,35$ ммоль/л $[2,2; 2,4]$), и повышенном уровне ПТГ ($66,47$ пг/мл $[37,3; 73,56]$). Были высокими P1NP (Ме 564 нг/мл $[100,3; 1103]$), ЩФ ($131,02$ Ед/л $[91,91; 167]$).

Для детей в данной подгруппе была характерна тяжелая белково-энергетическая недостаточность – медианные показатели антропометрических индексов составили: WAZ $-3,6$ $[-4,23; -1,8]$, HAZ $-3,15$ $[-4,13; -0,66]$, BAZ $-3,73$ $[-4,49; -0,36]$.

На фоне приема Колекальциферола в дозе в среднем 2000 МЕ/сут $[1500; 3500]$ уровень 25(OH)D увеличился, но без статистической значимости (с $17,9$ нг/мл $[9,36; 33,8]$ до $30,06$ нг/мл $[16,75; 39,45]$, $p=0,191$), а уровни кальция и фосфора статистически значимо снизились (альбумин-скорректированный кальций с $2,35$ ммоль/л $[2,2; 2,4]$ до $2,16$ ммоль/л $[2,1; 2,35]$, $p=0,023$), фосфор с $1,57$ ммоль/л

Таблица 6

Характеристика возрастных групп на фоне терапии Колекальциферолом через 6 месяцев

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

[1,5; 1,6] до 1,4 ммоль/л [1,32; 1,58], $p=0,018$). Также отмечено значимое снижение HAZ (с $-3,15$ [$-4,13$; $-0,66$] до $-3,01$ [$-3,8$; $-0,2$], $p=0,047$). Уровень P1NP был достаточно высоким у детей в этой подгруппе (564 нг/мл [100,3; 1103]), однако на фоне лечения достоверных изменений не выявлено (798 нг/мл [92,5; 1001], $p=0,198$).

При сравнении показателей минерального и костного обмена в зависимости от возраста было выявлено, что у пациентов старше 7 лет через 1 месяц применения лечебных доз переход на профилактические дозы Колекальциферола некорректен: уровень витамина D через 6 месяцев терапии не достиг статистически значимой положительной динамики (табл. 6).

Для определения эффективности использования различных доз Колекальциферола были выделены показатели (возраст, уровень 25(OH)D, кальций общий, кальций, скорректированный на альбумин, BAZ, P1NP) для проведения линейного регрессионного анализа. При проведении анализа соответствия данных закону нормального распределения было выявлено ненормальное распределение признаков среди пациентов с ДБЭ ($n=71$, $p>0,05$, критерий Шапиро–Уилка). В связи с ненормальным распределением признаков, а также учитывая малочисленность выборки, выполнение регрессионного анализа не представлялось возможным.

Затем были сформированы 2 группы: в 1-ю вошли пациенты, у которых через 6 месяцев терапии уровень витамин D оставался менее 30 нг/мл, во 2-ю – пациенты, у которых был достигнут витамин D 30 нг/мл и более. При проведении сравнительного анализа среди значимых параметров статистически значимо группы отличались по используемой дозе Колекальциферола ($p=0,001$, критерий χ^2). С целью выявления линейных зависимостей концентрации витамина D после насыщения от значений исходных факторов был выполнен корреляционный анализ. Наблюдалась статистически значимая умеренная положительная корреляция 25(OH)D через 6 месяцев с используемой профилактической дозой витамина D ($r=0,46$, $p=0,001$), отрицательная умеренная статистически значимая корреляция 25(OH)D через 6 месяцев с возрастом ($r=-0,31$, $p=0,008$) и на уровне статистических тенденций – 25(OH)D через 6 месяцев с исходной концентрацией 25(OH)D ($r=0,25$, $p=0,032$) (рис. 6).

С целью определения оптимальной дозы витамина D для достижения референсного интервала для разных возрастных подгрупп было построено «дерево решений», использующее в качестве предикторов факторы, показавшие значимость в корреляционном анализе. Для построения были исключены пациенты, не достигшие референсного интервала. В результате размер выборки составил 43 человека. Разработанная модель предложенной

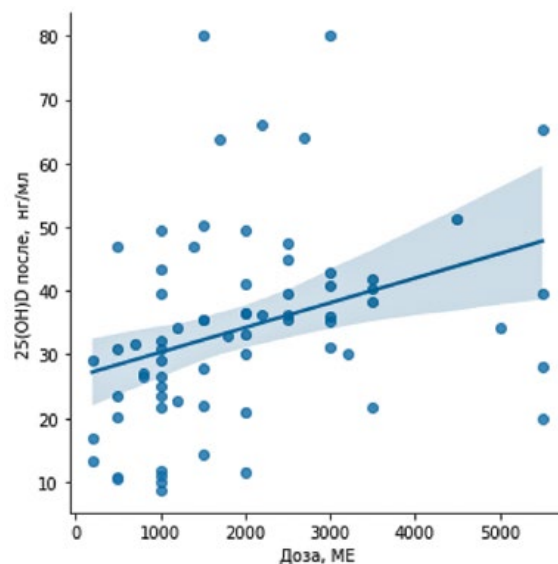


Рисунок 6. Зависимость 25(OH)D от дозы Колекальциферола

дозы Колекальциферола основана на прогнозировании сохранения стабильного уровня витамина D на протяжении минимум 3 месяцев после применения лечебных доз (согласно Национальной программе «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции», 2021 г.) [7].

Так, в возрасте 1–3 года и 3–7 лет при достижении через 1 месяца приема лечебных доз Колекальциферола уровня 25(OH)D 30 нг/мл, необходимо продолжить прием не менее 1500 МЕ на протяжении 3 месяцев; в возрасте 7–12 лет модель прогнозирует оптимальные дозы Колекальциферола для поддержания витамина D более 30 нг/мл не менее 2500 МЕ. И наконец, у детей с ДБЭ в возрасте 12–18 лет необходимо использовать дозы Колекальциферола для поддержания уровня витамина D более 30 нг/мл не менее 3000 МЕ (табл. 7).

Таблица 7

Выбор дозы Колекальциферола в зависимости от уровня 25(OH)D и возраста, рассчитанные на основании модели, прогнозирующей оптимальные дозы Колекальциферола для поддержания витамина D более 30 нг/мл у больных с дистрофической формой ВБЭ

Возраст 25(OH)D	1–3 года	3–7 лет	7–12 лет	12–18 лет
Менее 20	Продолжение приема лечебных доз согласно национальной программе			
20–30 нг/мл	1800 МЕ	2000 МЕ	3000 МЕ	3500 МЕ
30–40 нг/мл	1500 МЕ	1500 МЕ	2500 МЕ	3000 МЕ
40–50 нг/мл	1200 МЕ	1200 МЕ	2000 МЕ	2500 МЕ
50–60 нг/мл	1000 МЕ	1000 МЕ	1500 МЕ	2000 МЕ

Обсуждение

Адекватное обеспечение витамином D способствует здоровью костей и снижает риск переломов, поддерживая уровень ПТГ, стимулируя остеобластную активность (синтез коллагена I типа (СТх и PNP) и белков костного матрикса ОС и остеопонтина, ЩФ), направляя потоки кальция в кости, тем самым формируя остециты и усиливая минерализацию костной ткани. На сегодняшний день точные данные о частоте развития остеопороза и переломов у пациентов с ВБЭ неизвестны, но имеется информация, что примерно в 30 % случаев у больных тяжелыми формами ВБЭ развиваются переломы позвоночника [12, 13].

Согласно исследованиям А. Martinez и J. Mellerio, переломы наблюдались у 13 из 42 детей с тяжелой генерализованной формой дистрофического рецессивного ВБЭ [14]. У пациентов с ДБЭ в нашем исследовании маркеры формирования костной ткани (ОС, ЩФ и P1NP) и маркеры ее резорбции (СТх) зависели от статуса 25(ОН)D и были выше в случае недостаточности и дефицита витамина D. Это сказывалось напрямую на МПК: уровни Z-критерия по данным DXA чаще соответствовали остеопоротическим. Был выявлен высокий процент снижения МПК: до уровня остеопении в 33,8 %, до уровня остеопороза почти в 20 %. А высокие частоты дефицита/недостаточности витамина D (суммарно в 63,4 % случаев) при сопутствующей гипокальциемии по общему кальцию (40 % случаев), которые чаще выявляли у лиц старших возрастных групп, имели тесную корреляцию с маркерами костной резорбции, то есть активнее происходили процессы ремоделирования кости. Из проведенного нами анализа видно, что гипокальциемия напрямую зависела от уровня витамина D: у всех пациентов с гипокальциемией уровень 25(ОН)D был ниже 30 нг/мл. Эти два фактора отрицательно влияли на минеральную плотность костной ткани, о чем говорит более выраженное снижение Z-критерия по данным DXA в подгруппе «1А».

Кальций, скорректированный на альбумин, отражает истинный уровень кальция в сыворотке крови, исключая изменения в концентрации альбумина, pH крови, влияние применения различных лекарств или жирных кислот, связанных с альбумином, а также специфичных сывороточных белков. Необходимо отметить, что, несмотря на выявленный высокий процент гипокальциемии по общему кальцию в данной работе, кальций, скорректированный на альбумин, показал, что не всем пациентам требуется сразу дополнительно назначать кальциевые добавки, а достаточно начать с компенсации уровня 25(ОН)D.

В подгруппе с недостаточным уровнем витамина D были ниже уровни кальция и альбумина, однако без статистической значимости по сравнению с подгруппой с нормальным уровнем витамина D. Маркеры формирования костной ткани (ОС, ЩФ и P1NP) и маркеры ее резорбции (СТх) зависели от статуса 25(ОН)D и были ниже в случае недостаточности и дефицита витамина D. Это сказывалось напрямую на МПК: выявлены

статистически значимые низкие показатели BMD в подгруппе «2А», а также более низкие значения Z-критерия по данным DXA.

В исследовании с участием 39 пациентов с различными формами ВБЭ было установлено снижение МПК у детей при рецессивном дистрофическом и пограничном ВБЭ по сравнению с простой формой и контрольной группой, несмотря на своевременную адекватную терапию. Важным прогностическим фактором в увеличении костной массы служил уровень физической активности [15]. В нашем исследовании всего 39 пациентов были физически активными, остальные ввиду клинических проявлений (боль, слабость, обширное поражение кожных покровов) были малоактивны. Немалая часть детей имели отставание в росте (42 ребенка) и БЭН (27 пациентов с BAZ < -2). Они также чаще других имели низкий уровень кальция, витамина D и костные нарушения.

При применении профилактических для детей доз Колекальциферола у пациентов с ДБЭ не всегда удается достичь нормализации как витамина D, так и других показателей. В частности, уровень кальция статистически значимо становился ниже через полгода терапии во всех исследуемых подгруппах, хотя подразумевается, что за счет увеличения активной формы витамина D будет усиливаться абсорбция кальция в кишечнике и тем самым достигаться нормокальциемия. Вероятно, высокий процент сопутствующих костных нарушений в виде остеопении/остеопороза может объяснить тенденцию к снижению кальция крови на фоне лечения в связи с движением ионов кальция в кости на фоне лечения Колекальциферолом.

Статистическая модель, построенная на основании результатов исследования, предлагает использовать несколько большие поддерживающие дозы по сравнению с рекомендуемыми в национальной программе (табл. 7). При этом необходимо учитывать не только возраст пациента, но и уровень витамина D после применения лечебных доз. Таким образом, учитывая высокую потребность в витамине D у детей с ДБЭ всех возрастных подгрупп, а особенно в возрасте 7–18 лет, через 1 месяц применения насыщающих лечебных доз Колекальциферола необходимо проконтролировать уровень 25(ОН)D с определением последующих доз на основании разработанной нами модели рекомендуемых доз.

Заключение

Определение показателей костного метаболизма и уровня гормонов-регуляторов, одновременно с выявлением дефицита остеотропных нутриентов (кальция и витамина D), должно быть использовано для раннего выявления костных нарушений, а также для мониторинга результативности, профилактики и лечения костных нарушений у детей с ДБЭ. Всем пациентам необходимо восполнять дефицит/недостаточность витамина D и поддерживать его согласно имеющимся рекомендациям, но под регулярным контролем маркеров костного обмена и уровней 25(ОН)D и кальция.

Необходимо применение высоких доз Колекальциферола, особенно учитывая малое восполнение за счет пищевой компоненты. В связи с недостаточной физической активностью пациентов с ДБЭ, малой инсоляцией, нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта, невозможностью в некоторых случаях регулярно контролировать лабораторные показатели рекомендуется рассмотреть саплементацию Колекальциферолом в повышенных дозах в постоянном режиме.

Список литературы

1. Reimer A. et al. Natural history of growth and anaemia in children with epidermolysis bullosa: a retrospective cohort study. *Br. J. Dermatol.* 2020 Jun; 182(6):1437–1448. DOI: 10.1111/bjd.18475
2. Епишев Р. В. Нутритивная поддержка детей с врожденным буллезным эпидермоллизом. Дис. ... канд. мед. наук. М.: ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 2018.
3. Киселева Н. Г., Таранушенко Т. Е., Голубенко Н. К. Диагностика остеопороза в детском возрасте // Медицинский совет. 2020; (1): 186–193. DOI: 10.21518/2079–701X-2020–1–186–193
4. Буллезный эпидермоллиз: руководство для врачей / под ред. Н. Н. Мурашкина, Л. С. Намазовой-Барановой. – М.: Педиатр, 2019. – 444 с.
5. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RAJ et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014;70(6):1103–1126. DOI:10.1016/j.jaad.2014.01.903
6. Bardhan A, Bruckner-Tuderman L, Chapple I et al. Epidermolysis bullosa. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2020;6(1):78. DOI:10.1038/s41572-020-0210-0
7. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» / Союз педиатров России [и др.]. – М.: Педиатр, 2021. – 116 с.
8. Мокрышева Н. Г., Еремкина А. К., Мирная С. С. и др. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия // Проблемы эндокринологии. 2021;67(4):94–124. DOI:10.14341/probl12801
9. Пигарова Е. А., Рожинская Л. Я., Белая Ж. Е. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // Проблемы эндокринологии. 2016;62(4):60–84. DOI: 10.14341/probl201662460–84
10. Мельниченко Г. А., Белая Ж. Е., Рожинская Л. Я., Торопцова Н. В., Алексеева Л. И., Бирюкова Е. В., Гребенникова Т. А., Дзеранова Л. К., Древал А. В., Загородний Н. В., Ильин А. В., Крюкова И. В., Лесняк О. М., Мамедова Е. О., Никитинская О. А., Пигарова Е. А., Родионова С. С., Скрипникова И. А., Тарбаева Н. В., Фарба А. Я., Цориев Т. Т., Чернова Т. О., Юреньева С. В., Якушевская О. В., Дедов И. И. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // Проблемы эндокринологии. 2017;63(6):392–426. <https://doi.org/10.14341/probl2017636392–426>
11. Жуковский М. А., Бухман А. И. Сроки окостенения скелета кисти и дистального отдела предплечья у детей и подростков г. Москвы. В кн.: Детская эндокринология: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1995. – С. 40.
12. Hirsch T, Rothoef T, Teig N et al. Regeneration of the entire human epidermis using transgenic stem cells. *Nature.* 2017;551(7680):327–332. DOI: 10.1038/nature24487
13. Aragona M, Blanpain C. Gene therapy: Transgenic stem cells replace skin. *Nature.* 2017 Nov 16;551(7680):306–307. DOI: 10.1038/nature24753
14. Chan Y, Anton-Lamprecht I, Yu QC et al. A human keratin 14 “knockout”: the absence of K14 leads to severe epidermolysis bullosa simplex and a function for an intermediate filament protein. *Genes. Dev.* 1994;8:2574–2587. DOI: 10.1101/gad.8.21.2574
15. Fewtrell MS, Allgrove J, Gordon I et al. Bone mineralization in children with epidermolysis bullosa. *Br. J. Dermatol.* 2006;154:959–962. DOI: 10.1111/j.1365–2133.2005.07123.x

References

1. Reimer A et al. Natural history of growth and anaemia in children with epidermolysis bullosa: a retrospective cohort study. *Br J Dermatol.* 2020 Jun; 182(6):1437–1448. DOI: 10.1111/bjd.18475
2. Epišev R. V. Nutritional support for children with congenital epidermolysis bullosa. For the degree of candidate of medical sciences. Moscow, Oct 2018 (in Russ.).
3. Kiseleva N. G., Taranushenko T. E., Golubenko N. K. Diagnosis of osteoporosis in childhood. Medical advice. 2020; (1): 186–193 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079–701X-2020–1–186–193
4. Bulleznyi epidermoliz: Guide for doctors. Murashkin NN, Namazova-Baranova LS, eds. Moscow: Pediatr, 2019. 444 p. (in Russ.).
5. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RAJ et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014;70(6):1103–1126. DOI:10.1016/j.jaad.2014.01.903
6. Bardhan A, Bruckner-Tuderman L, Chapple I et al. Epidermolysis bullosa. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):78. DOI:10.1038/s41572-020-0210-0
7. National program «Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction / The Union of Pediatricians of Russia [and others]. – M.: Pediatrician, 2021. – 116 (in Russ.).
8. Mokrysheva N. G., Eremkina A. K., Mirnaya S. S. et al. The clinical practice guidelines for primary hyperparathyroidism, short version. *Problems of Endocrinology.* 2021;67(4):94–124 (in Russ.). DOI:10.14341/probl12801
9. Pigarova E. A., Rozhinskaya L. Y., Belaya J. E. et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology.* 2016;62(4):60–84 (in Russ.). DOI: 10.14341/probl201662460–84
10. Melnichenko G. A., Belaya Zh. E., Rozhinskaya L. Ya., Tоропцова N. V., Alekseeva L. I., Biryukova E. V., Grebennikova T. A., Dzeranova L. K., Dreval A. V., Zagorodny N. V., Ilyin A. V., Kryukova I. V., Lesnyak O. M., Mammadova E. O., Nikitinskaya O. A., Pigarova E. A., Rodionova S. S., Skripnikova I. A., Tarbaeva N. V., Farba L. Ya., Tsoriev T. T., Chernova T. O., Yureneva S. V., Yakushevskaya O. V., Dedov I. I. Federal clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Problems of Endocrinology.* 2017;63(6):392–426 (in Russ.). <https://doi.org/10.14341/probl2017636392–426>
11. Zhukovsky M. A., Bukhman A. I. Terms of ossification of the skeleton of the hand and distal forearm in children and adolescents of Moscow. In the book. *Pediatric endocrinology: A guide for doctors.* – M.: Medicine, 1995. – P. 40 (in Russ.).
12. Hirsch T, Rothoef T, Teig N et al. Regeneration of the entire human epidermis using transgenic stem cells. *Nature.* 2017;551(7680):327–332. DOI: 10.1038/nature24487
13. Aragona M, Blanpain C. Gene therapy: Transgenic stem cells replace skin. *Nature.* 2017 Nov 16;551(7680):306–307. DOI: 10.1038/nature24753
14. Chan Y, Anton-Lamprecht I, Yu QC et al. A human keratin 14 “knockout”: the absence of K14 leads to severe epidermolysis bullosa simplex and a function for an intermediate filament protein. *Genes. Dev.* 1994;8:2574–2587. DOI: 10.1101/gad.8.21.2574
15. Fewtrell MS, Allgrove J, Gordon I et al. Bone mineralization in children with epidermolysis bullosa. *Br. J. Dermatol.* 2006;154:959–962. DOI: 10.1111/j.1365–2133.2005.07123.x

Статья поступила / Received 06.07.22

Получена после рецензирования / Revised 13.07.22

Принята в печать / Accepted 19.07.22

Сведения об авторах

Пронина Ирина Юрьевна, м. н. с. Центра профилактической педиатрии¹, врач-диетолог¹, врач-эндокринолог². ORCID: 0000-0003-3306-6869. SPIN-код: 2901-1370

Макарова Светлана Геннадиевна, д. м. н., зам. директора Центра по научной работе, заведующая Центром профилактической педиатрии¹, проф. кафедры многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины³. ORCID: 0000-0002-3056-403X

Мурашкин Николай Николаевич, врач-дерматовенеролог, д. м. н., проф., начальник Центра детской дерматологии, зав. отделением дерматологии с группой лазерной хирургии, зав. лабораторией патологии кожи у детей¹, президент МОО «Общество детских дерматологов». ORCID: 0000-0003-2252-8570.

Семикина Елена Леонидовна, д. м. н., заведующая централизованной клинико-диагностической лабораторией¹. ORCID: 0000-0001-8923-4652.

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва

³ Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет)

⁵ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

Автор для переписки: Пронина Ирина Юрьевна. E-mail: krapchatovaiv@yandex.ru

About authors

Pronina Irina Yu., researcher at the Center for Preventive Pediatrics, Nutritionist¹, endocrinologist². ORCID: 0000-0003-3306-6869. SPIN: 2901-1370

Makarova Svetlana G., DM Sci (habil.), deputy director of the Center for Scientific Work¹, head of the Center for Preventive Pediatrics¹, prof. at Dept of Multidisciplinary Clinical Training, Faculty of Fundamental Medicine³. ORCID: 0000-0002-3056-403X

Murashkin Nikolai N., dermatovenereologist, DM Sci (habil.), professor, head of the Center for Pediatric Dermatology¹, head of the Dept of Dermatology with a Laser Surgery Group¹, head of the Laboratory of Skin Pathology¹. ORCID: 0000-0003-2252-8570.

Semikina Elena L., DM Sci (habil.), head of the Centralized Clinical and Diagnostic Laboratory¹. ORCID: 0000-0001-8923-4652.

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

² Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

³ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

⁵ Central State Medical Academy of the Presidential Administration, Moscow, Russian Federation

Corresponding author: Pronina Irina Yu. E-mail: krapchatovaiv@yandex.ru

Для цитирования: Пронина И. Ю., Макарова С. Г., Мурашкин Н. Н., Семикина Е. Л. Минеральный и костный обмен у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермоллиза: влияние терапии Колекальциферолом. Медицинский алфавит. 2022; (16): 60–69. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-16-60-69>

For citation: Pronina I. Yu., Makarova S. G., Murashkin N. N., Semikina E. L. Mineral and bone metabolism in children with a dystrophic form of congenital epidermolysis bullosa: the effect of Cholecalciferol therapy. *Medical alphabet.* 2022; (16): 60–69. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-16-60-69>