

Одобрено
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «19» июня 2024 года
Протокол №208

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВРОЖДЁННЫЙ БУЛЛЕЗНЫЙ ЭПИДЕРМОЛИЗ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ10

МКБ-10	
Код	Название
Q81	Буллезный эпидермолиз
Q81.0	Эпидермолиз буллезный простой
Q81.1	Эпидермолиз буллезный летальный (Синдром Херлитца)
Q81.2	Эпидермолиз буллезный дистрофический
Q81.8	Другой буллезный эпидермолиз
Q81.9	Буллезный эпидермолиз неуточненный

1.2 Дата разработки / пересмотра протокола: разработка 2019 год, пересмотр 2022 год, 2024 год.

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

IgG и IgA	иммуноглобулин G и иммуноглобулин A
THINC	шкала степени нутритивного риска
NGS	секвенирование нового поколения
АД	аутосомно-доминантное наследование
АР	аутосомно-рецессивное наследование
БЭ	буллезный эпидермолиз
ДБЭ	дистрофический буллёзный эпидермолиз
ДДБЭ	доминантный дистрофический буллезный эпидермолиз
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЕД	единицы
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИС	степени выраженности сужения
кг	килограмм
ЛОР	отоларингология
ЛС	лекарственные средства
ЛФК	лечебная физическая культура

МЕ	международные единицы
мл	миллилитр
нРИФ	Реакция непрямой иммунофлюоресценции
ПБЭ	простой буллезный эпидермолиз
ПоБЭ-нХ	пограничный буллезный эпидермолиз подтип не-Херлитца
ПогрБЭ	пограничный буллезный эпидермолиз
РДБЭ	рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз
РДБЭ-АС, Аллопо—Сименса	рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз, подтип Аллопо—Сименса
РДБЭ-наС	рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз, подтип не-Аллопо—Сименса
РКИ	рандомизированные контролируемые исследования
СЦТ	среднецепочечные триглицериды
УЗИ	ультразвуковое исследование
ЦНС	центральная нервная система
ЭДТА	Этилендиаминетрауксусная кислота
ЭКГ	электрокардиография
ЭХО-КГ	Эхокардиография

1.4 Пользователи протокола: дерматовенерологи, врачи общей практики, педиатры, неонатологи, генетики, хирурги, ортопеды, стоматологи, гастроэнтерологи, офтальмологи, оториноларингологи, травматологи, урологи-нефрологи – взрослые и детские.

1.5 Категория пациентов: дети, взрослые.

1.6 Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты, которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты, которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++ или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.

1.7 Определение [1-3]: **Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ)** – это группа генетически и клинически гетерогенных заболеваний, характеризующихся образованием пузырей и эрозий на коже и слизистых оболочках в результате малейших механических воздействий, либо спонтанно.

1.8. Классификация [2,4,5]:

Различают 4 основных типа, 6 подгрупп и около 30 клинических форм заболевания (таблица 1).

Таблица 1. Классификация буллезного эпидермолиза [2,4,5]:

Основной тип БЭ	Основные подтипы БЭ	Белки-мишени
Простой БЭ (ПБЭ)	Супрабазальный ПБЭ	плакофилин-1; десмоплактин; возможно другие
	Базальный ПБЭ	α6β4-интегрин
Пограничный БЭ (ПогрБЭ)	ПоБЭ, подтип Херлитца	ламинин-332 (ламинин-5)
	ПоБЭ, другие	ламинин-332; коллаген XVII типа; α6β4-интегрин
Дистрофический БЭ (ДБЭ)	доминантный ДБЭ	коллаген VII типа
	рецессивный ДБЭ	коллаген VII типа
Синдром Киндлера	—	киндлин-1
Подтипы простого типа БЭ		
Супрабазальный ПБЭ	летальный акантолитический БЭ	Десмоплакин
	отсутствие плакофилина	плакофилин-1
	поверхностный ПБЭ	
Базальный ПБЭ	ПБЭ, локализованный	Кератин 5; кератин 14
	ПБЭ, подтип Доулинга-Меары	Кератин 5;
	ПБЭ, другой генерализованный	Кератин 5;
ПБЭ с пятнистой пигментацией	ПБЭ с пятнистой пигментацией	Кератин 5
	ПБЭ с мышечной дистрофией	плектин
	ПБЭ с пилорической атрезией	плектин; α6β4-интегрин
ПБЭ, аутосомно-рецессивный	ПБЭ, аутосомно-рецессивный	Кератин 14
	ПБЭ, Огна	плектин
	ПБЭ, мигрирующий кольцевидный	Кератин 5
Подтипы пограничного БЭ		
Пограничный БЭ, подтип Херлитца	—	ламинин-332

Пограничный БЭ, другие	ПоБЭ, не-Херлитца, генерализованный	ламинин-332, коллаген XVII типа
	ПоБЭ, не-Херлитца, локализованный	коллаген XVII типа
	ПоБЭ с пилорической атрезией	$\alpha 6\beta 4$ -интегрин
	ПоБЭ, инверсный	ламинин-332
	ПоБЭ с поздним началом	
	синдром ЛОК (ларинго-онихо- кутанный синдром)	ламинин-332 α -цепочка
Подтипы дистрофического БЭ		
Доминантный Дистрофический БЭ	ДДБЭ, генерализованный	коллаген VII типа
	ДДБЭ, периферический	
	ДДБЭ, претибиальный	
	ДДБЭ, пруригинозный	
	ДДБЭ, с поражением только ногтей	
	ДДБЭ, буллезный дермолиз Новорожденных	
Рецессивный Дистрофический БЭ	РДБЭ, тяжелый генерализованный	коллаген VII типа
	РДБЭ, генерализованный другой	
	РДБЭ, инверсный	
	РДБЭ, претибиальный	
	РДБЭ, пруригинозный	
	РДБЭ, центрипетальный	
	РДБЭ, буллезный дермолиз новорожденных	

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ [1-12]

2.1 Диагностические критерии:

Жалобы:

- полушиаровидные напряженные пузыри на коже туловища и конечностей, а также в ротовой полости;
- длительно заживающие эрозии;
- ранимость кожных покровов, чувствительность к любым механическим воздействиям;

- уплотнение, деформация или потеря ногтей пальцев рук и ног, сращение;
- облысение;
- зуд в области пузырей.

Анамнез:

- наследственность: наличие буллёзного эпидермолиза у родственников 1-й и 2-й степени родства;
- сезонность заболевания: при простом типе буллёзного эпидермолиза наблюдается четко выраженная сезонность заболевания – обострение и ухудшение состояния кожных покровов в летний период;
- аллергоанамнез при буллёзном эпидермолизе не отягощен;
- наличие сопутствующих заболеваний и осложнений (таблица 2).

**При буллёзном эпидермолизе наблюдаются множественные внекожные проявления: микростомия, анкилоглоссия, аномалии эмали и дисплазия зубов, кариес, поражение органов зрения, патология ЛОР-органов, поражение ЖКТ и сердечно-сосудистой системы, деформации и контрактуры опорно-двигательной системы, поражение мочевыводящей системы.*

Физикальное обследование:

- полушиаровидные напряженные пузьри, наполненные прозрачной бесцветной жидкостью, на коже и слизистых оболочках в ротовой полости, в пищеводе и на верхних дыхательных путях, затрудняющие дыхание и питание пациента;
- длительно заживающие эрозии;
- ранимость кожных покровов, чувствительность к механическим и температурным воздействиям;
- ониходистрофия или отсутствие ногтевых пластинок;
- алопеция;
- ладонно-подошвенная кератодермия;
- милиумы;
- пигментные невусы.

Таблица 2. Основные кожные и внекожные сопутствующие заболевания и осложнения БЭ.

Типы и подтипы БЭ	Кожные осложнения		Тактика
РДБЭ-АС, РДБЭ-нАС, Иногда - ПоБЭ-нХ и ДДБЭ	Плоскоклеточный рак	Агрессивный, часто первично-множественный, часто устойчив к химио- и лучевой терапии	Тщательный регулярный осмотр подозрительных незаживающих ран, раннее оперативное вмешательство
Все подтипы, особенно ПоБЭ-нХ	Пигментные невусы	Большие пигментные невусы от светло-бежевого до темно-коричневого и черного цвета; с возрастом светлеют; макро- и микроскопически напоминают меланому, но не перерождаются в нее	Регулярные осмотры; при необходимости — биопсия (в том числе множественная) подозрительных участков кожи

РДБЭ	Меланома	Повышенный риск развития у детей, даже на внешне нормальных участках кожи	Регулярные осмотры; при необходимости — биопсия (в том числе множественная) подозрительных участков кожи
РДБЭ-АС, редко -ПоБЭ, ДДБЭ и ПБЭ	Псевдосиндактилия	Срастание пальцев на руках и ногах и деформация кистей и стоп по типу «варежки», атрофия пальцев, контрактуры большого пальца, межфаланговых и пястно-фаланговых суставов, ограничение или полная потеря функции кистей и стоп, частые послеоперационные рецидивы (хирургическое вмешательство требуется в среднем раз в 5 лет)	Хирургическое вмешательство, физиотерапия, лечебная физкультура, использование специализированных перчаток или ортезов

Внекожные проявления и осложнения

ПоБЭ, ДБЭ	Полость рта, желудочно-кишечный тракт	Гипоплазия эмали (ПоБЭ), дисплазия зубов, тяжелый кариес, микростомия (ДБЭ), ранняя потеря зубов; структуры пищевода и заднего прохода (ДБЭ), дисфагия (ДБЭ), хронический запор, болезненная дефекация, задержка развития	Тщательная гигиена полости рта, ортодонтическое лечение, повторные дилатации пищевода, консультации диетолога, применение слабительных, гастростомия
ПоБЭ, редко РДБЭ	Дыхательные пути	Отек слизистых, пузьри, эрозии, рубцевание, охриплость голоса, стеноз гортани, острая обструкция дыхательных путей	Трахеостомия, терапия антибиотиками и глюкокортикоидами
ПоБЭ, РДБЭ	Глаза	Эрозии роговицы, рубцевание роговицы, симблефарон (сращение одного или обоих век с глазным яблоком), недостаточная выработка слезной жидкости, блефарит (воспаление краев век), обструкция слезных каналцев, ухудшение зрения	Обезболивающие и увлажняющие глазные капли, хирургическое вмешательство
ПоБЭ, ДБЭ	Мочевая система	Дизурия, гематурия, стеноз и обструкция мочевых путей, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, гидронефроз, почечная гипертония, уросепсис, гломерулонефрит, амилоидоз, почечная недостаточность	Регулярное измерение артериального давления и анализ мочи; при необходимости катетеризация, цистоскопия, дилатация мочеиспускательного канала, меатотомия, гемодиализ, перitoneальный диализ

Все тяжелые формы БЭ	Метаболизм и общее состояние	Дефицит питательных веществ и белков в связи с обнажением больших участков дермы, катаболический метаболизм с увеличением потребности в калориях, отставание в росте, медленное заживление ран, рецидивирующие инфекции, хроническая анемия, плохое самочувствие	Лечебное питание, гастростомия
----------------------	------------------------------	--	--------------------------------

2.2 Лабораторные исследования [2, 3, 4, 6, 7, 12, 13]:

Перечень основных лабораторных исследований:

- общий анализ крови – снижение уровня гемоглобина;
- общий анализ мочи – повышение уровня лейкоцитов, наличие солей, глюкозы;
- биохимический анализ крови – изменение уровня мочевины, ферритина, общей железо-связывающей способности, сывороточного железа, электролитов.

Перечень дополнительных лабораторных исследований:

- Гистологическое исследование биоптата кожи при сложных случаях при нетипичном проявлении симптомов.
- Полноэкомное секвенирование ДНК человека с использованием NGS технологий - метод, который одновременно считывает сотни и тысячи генов за один эксперимент. Метод анализирует транскрибуемые участки ДНК, где предположительно находятся около 85% всех мутаций, ассоциированных с тем или иным генетическим заболеванием. Применяется для определения мутаций в генах, отвечающих за развитие заболевания пациента, прогнозирования течения, а также для планирования беременности после консультации генетика с целью оценки риска появления больного ребенка в семье, информирования семьи о риске развития наследственного заболевания, о возможных диагностических и терапевтических методах. Показания для консультирования – предыдущее рождение ребенка с БЭ, наличие заболевания у одного из родителей, установленное или подозреваемое заболевание в семье. Правила забора, доставки и проведения молекулярно-генетического исследования проводится согласно приложению 1.
- Трансмиссионная электронная микроскопия проводится при необходимости для установления субтипа БЭ: Простой БЭ – расслоение на уровне базального слоя эпидермиса, под ядрами клеток или выше, возможно скопление кератиновых филаментов. При пограничном БЭ – расслоение кожи на уровне светлой пластинки базальной мембранны, малые размеры и/или количество гемидесмосом. При дистрофическом БЭ – расслоение кожи непосредственно под плотной пластинкой базальной мембранны, малое количество или полное отсутствие крепящих фибрилл.
- Реакция непрямой иммунофлюoresценции (нРИФ) проводится при необходимости для определения в зоне дермо-эпидермального соединения экспрессии структурных белков.

2.3 Инструментальные исследования:

Перечень основных инструментальных исследований: нет.

Перечень дополнительных инструментальных исследований:

- УЗИ органов брюшной полости, почек, мочевого пузыря – при наличии изменений в обязательных обследованиях или при наличии симптомов поражения.
- Рентгеноскопия с контрастом – при наличии или при подозрении на наличие структур пищевода.
- Рентгенография кистей для оценки степени деформаций, костного возраста.
- Эндоскопическое исследование (ФГДС, ЭГДС) – для оценки состояния слизистой оболочки пищевода, желудка, 12-перстной кишки и проходимости зоны сужения.
- Денситометрия – определяется снижение минеральной плотности костной ткани, остеопороз, остеопения.
- ЭКГ, ЭХО-КГ – для мониторинга развития дилатационной кардиомиопатии.

2.4 Показания для консультации специалистов:

- **консультация генетика** – для верификации диагноза и прогнозирования вероятности заболевания при повторных беременностях;
- **консультация гастроэнтеролога** – при наличии дисфагии и структур пищевода, рефлюкс-эзофагита, язвенной болезни желудка и двенадцатой перстной кишки, хронической диареи или запоров, ректальных кровотечений, трещин заднего прохода и другие заболевания ЖКТ;
- **консультация стоматолога** – при микростомии, анкилоглоссии, пузырях и эрозиях слизистой десен, аномалии эмали, дисплазии зубов, кариесе и др.;
- **консультация педиатра, неонатолога** – при наличии пневмонии, анемии, иммунодефицитных состояний, снижение массы тела и других состояний;
- **консультация хирурга, травматолога** – при наличии псевдосиндрома, деформации по типу «варежки», контрактур, скручивания дистальных фаланг, остеопорозе и остеопении, дилатация пищевода;
- **консультация оториноларинголога** – при наличии отита среднего уха, стеноза наружного слухового прохода, тугоухости, утолщения и рубцевания голосовых складок, пузырей и изъязвления трахеи и гортани и др.;
- **консультация офтальмолога** – при наличии пузырей и эрозий роговицы, рубцевания роговицы, эктропиона, обструкции слизистых каналцев и др.;
- **консультация уролога-нефролога** – при наличии гидroneфроза, гломерулонефрита, пиелонефрита, нефропатии, структур и дивертикулов мочеиспускательного канала, рубцевания головки полового члена, цистите, уросепсисе, почечной недостаточности и др.;
- **консультация ортопеда** – для адекватного реабилитационного лечения для выполнения эффективную разработку стойких контрактур суставов, что уменьшает количество оперативных вмешательств на верхних и нижних конечностях;
- **консультация нутрициолога** – для оценки нутритивного статуса и организация нутритивной поддержки всех пациентов.

2.5 Диагностический алгоритм: [2,4,11-12]

Диагностический алгоритм на уровне родильного дома:



Диагностический алгоритм для дерматовенеролога:



*Необходимость проведения генетического исследования решается на основании заключения генетика

2.6 Дифференциальный диагноз [11-12]:

При проведении дифференциальной диагностики учитывается возраст пациента.

Дифференциальная диагностика типов и подтипов буллёзного эпидермолиза.

Типы	Подтипы	Наследование	Симптомы
Простой БЭ (пузыри образуются из-за гибели кератиноцитов базального слоя)	Локализованный простой БЭ (подтип Вебера—Коккейна)	АД	Пузыри и эрозии кожи, главным образом на ладонях и подошвах, в основном летом
	Простой БЭ, подтип Доулинга-Меары (генерализованный)	АД	Генерализованное образование пузырей, эрозий, грануляционной ткани; гиперкератоз ладоней и подошв, дистрофия ногтей, атрофические рубцы, поражение слизистой рта
	Простой БЭ, генерализованный другой (подтип Кёбнера)	АД	Пузыри и эрозии на руках и ногах
	Рецессивный простой БЭ (очень редко)	АР	Генерализованное образование пузырей и эрозий, гиперкератоз ладоней и подошв, дистрофия ногтей, атрофические рубцы
	Простой БЭ, огнасский (очень редко)	АД	Пузыри, эрозии, дистрофия ногтей
	Простой БЭ с мышечной дистрофией (очень редко)	АР	Пузыри, эрозии, дистрофия ногтей, прогрессирующая мышечная дистрофия с началом в первые 30 лет жизни
Пограничный БЭ (расслоение кожи на уровне светлой пластиинки базальной мембранны)	Пограничный БЭ, подтип Херлитца	АР	Пузыри, атрофические рубцы, хронические эрозии, разрастания грануляционной ткани, дистрофия и разрушение ногтей, рубцевание ногтевых лож, отслойка слизистой рта, гипоплазия эмали, грануляции и рубцевание в дыхательных путях, задержка развития, смерть на первом году жизни [4]
	Пограничный БЭ, подтип не-Херлитца	АР	Пузыри, эрозии, разрастания грануляционной ткани, атрофические рубцы, рубцовая алопеция, разрушение ногтей
	Пограничный БЭ с атрезией привратника	АР	Обширные пузыри, эрозии, разрастания грануляционной ткани, врожденная атрезия привратника (непроходимость нижней части желудка)
Дистрофический БЭ (расслоение кожи между плотной пластиинкой базальной	Доминантный дистрофический БЭ	АД	Пузыри, эрозии, милиумы, атрофические рубцы (особенно на конечностях), дистрофия и разрушение ногтей
	Рецессивный дистрофический БЭ, тяжелый генерализованный	АР	Пузыри, эрозии, разрастания грануляционной ткани, атрофические рубцы, рубцовая алопеция, разрушение ногтей, рубцовые изменения кистей и стоп

мембранны и дермой)	(подтип Аллопо-Сименса)		(контрактуры, псевдосиндактилия), отслойка слизистой рта, микростомия
	Рецессивный дистрофический БЭ, генерализованный другой (подтип не-Аллопо-Сименса)	AP	Пузыри, эрозии, разрастания грануляционной ткани, атрофические рубцы, дистрофия и разрушение ногтей, отслойка и рубцевание слизистой рта
Синдром Киндлер	-	AP	Пузыри, контрактуры, псевдосиндактилии, прогрессирующая пойкилодермия, фоточувствительность, стенозы в ЖКТ и уrogenитального тракта, патологию зубочелюстной системы, микростомии и анкилоглоссии ониходистрофия, эктропион нижних век, ладонно-подошвенная кератодермия, псевдоаингум, лейкокератоз губ, плоскоклеточный рак кожи, нарушение потоотделения (ангидроз или гипогидроз), скелетные аномалии.

Основные клинические дифференциально-диагностические критерии ранних форм БЭ.

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Пузырчатка новорожденных	1. Пузыри с гнойным или мутным содержимым, эрозии ярко-красного цвета с серозно-гнойными корочками на коже и слизистых оболочках. 2. Локализация кожной сыпи преимущественно в околопупочной области, на коже живота, ягодицах, спине, коже конечностей. 3. Раннее начало – в первые 10 дней жизни ребенка.	Проводят бактериологический посев отделяемого эрозий.	1. Заболевание высококонтагиозное, вызывается стафилококками. 2. Развитие заболевания сопровождается общими симптомами повышения температуры тела и беспокойства пациента, возможно нарушение сна, потеря аппетита. 3. Толчкообразное течение 4. При осложненном течении через 3-5 недель наблюдается выздоровление.
Эксфолиативный дерматит Рейтера	1. Вялые пузыри, которые быстро вскрываются с обнажением эрозивных поверхностей, располагающиеся на гиперемированном основании.	Диагностика заболевания проводится на основании бактериологического посева, отделяемого пузырей и эрозий.	1. Тяжелое инфекционное поражение кожных покровов, являющихся злокачественным вариантом течения пузырчатки новорожденных.

	<p>2.Начало заболевания интенсивного покраснения и пластинчатого шелушения кожи периоральной области и области пупка.</p> <p>3.Возможно вовлечение слизистых оболочек.</p>		<p>2. Эрозии склонны к периферическому росту и слиянию.</p> <p>3.Резко нарушено общее состояние организма (гипертермия, диарея, астенизация, отечность).</p> <p>4.Положительный симптом Никольского.</p>
Буллезная врожденная ихтиозоформная эритротермия	<p>1.Поражение кожных покровов с образованием пузырей и экзематизированных мокнущих участков.</p> <p>2.Ногти утолщены, деформированы, возможен подногтевой гиперкератоз</p>	<p>Гистологически определяется гипертрофия зернистого слоя, зернистая дегенерация клеток мальпигиевого слоя, акантоз, воспалительный инфильтрат в дерме, гиперкератоз с островками паракератоза. Аллергопробы при присоединении аллергического компонента – повышение чувствительности к значимым аллергенам.</p>	<p>1.Кожные элементы располагаются на общем эритематозном фоне.</p> <p>2.Кожа утолщена, отечна, блестит, гиперемирована, обильно шелушится, особенно в области складок.</p> <p>3. На волосистой части головы кожа также гиперемирована, обильно шелушится, волосы сохранены.</p> <p>4. Симптом Никольского положительный, верхние слои эпидермиса легко отслаиваются.</p>
Герпес новорожденных	<p>1.Сгруппированные мелкие пузырьки и эрозии, расположенные на эритематозном фоне.</p> <p>2. Манифестация герпетической инфекции в первые 2 недели жизни</p>	<p>Для подтверждения диагноза проводят вирусологический метод, иммунологические исследования, цитологические и цитохимические методы.</p>	<p>1.Начало заболевания сопровождается колебаниями температуры тела, сонливостью, судорогами, пониженным мышечным тонусом.</p> <p>2.Сопровождается тяжелым диссеминированным течением с вовлечением в процесс ЦНС (менингоэнцефалит), легких, кожи (дерматит), слизистых оболочек полости рта и глаз (стоматит и кератит), развитием геморрагического синдрома, поражением внутренних</p>

			органов (головной мозг, печень, легкие). 3.Поражение кожи характеризуется ограниченными объемами.
Недержание пигмента	1.В первую стадию заболевания характерно появление полиморфной сыпи, располагающиеся на эритематозном фоне – пузырьковые высыпания, пятнистая эритема, шелушение, в последующем трансформация в папулы, покрытые корочками. 2. Возможно вовлечение придатков кожи (истончение и обламывание волос, алопеция, изменения ногтей).	Диагностика проводится на основании гистологии биоптата: на ранней стадии – спонгиоз, множественные внутриэпидермальные пузырьки с эозинофилами, неспецифическая воспалительная инфильтрация; в поздних стадиях – вакуолизация клеток, в верхней части дермы – отложения меланина внутри меланофоров.	1.Дальнейшие стадии заболевания характеризуются появлением на инфильтрированном фоне лихеноидных, лентикулярных, бородавчатых, гиперкератотических папул и бляшек, расположенных как симметрично, линейно, так и беспорядочно, вдоль нервных стволов. 2.Страдают заболеванием преимущественно женщины, так как тип наследования Х-сцепленный доминантный. 3. Тяжелое течение сопровождается поражением нервной системы в виде микро-/гидроцефалий, менингитов и др., поражением глаз, зубов, опорно-двигательного аппарата и других висцеральных органов.

Основные клинические дифференциально-диагностические критерии поздних форм ВБЭ.

<i>Диагноз</i>	<i>Обоснование для дифференциальной диагностики</i>	<i>Обследования</i>	<i>Критерии исключения диагноза</i>
Приобретенный буллезный эпидермолиз	1.Первичное возникновение пузырей и эрозивных дефектов на месте травм без воспалительного процесса преимущественно в выступающих местах или местах сдавления (локтевые или коленные сгибы, своды стоп).	Диагноз устанавливается на основании реакции непрямой иммунофлюоресценции – обнаружение отложений IgG и IgA в участке видимо здоровой кожи.	1.Учитывается аутоиммунная природа заболевания – выработка аутоантител к коллагену VII типа. 2. Встречается чаще во взрослом возрасте, однако возможно развитие и в раннем детском возрасте. 3. Наследственность не отягощена.

	2. Возможно вовлечение слизистых оболочек (ротовая полость, нос, пищевод, конъюнктива, половые органы).		
Герпетiformный дерматит Дюринга	<p>1. Пузыри отличаются плотной покрышкой и прозрачным содержимым, вскрываясь, образуют эрозии.</p> <p>2. После разрешения кожных элементов остаются гипо- или гиперпигментные пятна, реже рубцы.</p> <p>3. Субъективно высыпания сопровождаются интенсивным зудом.</p> <p>4. Преимущественная локализация на коже возле крупных суставов (локтевые, коленные), плечах, ягодицах, в районе крестца.</p>	<p>Для подтверждения диагноза проводят пробу Ядассона с йодом, определение количества эозинофилов в периферической крови, гистологическое исследование.</p>	<p>1. Аутоиммунная природа с глютен-чувствительно энтеропатией и циркуляцией иммунных комплексов глютен-антитело.</p> <p>2. Кожные проявления характеризуются истинным полиморфизмом, группировкой элементов, располагающихся симметрично на коже туловища и конечностей.</p> <p>3. Поражение слизистых оболочек не характерно.</p>
Многоформная экссудативная эритема	<p>1. Кожная сыпь генерализованная, симметричная, локализуется на коже разгибательных поверхностей конечностей, ладоней и подошв, и других участков кожи за исключением волосистой части головы. Вовлекаются также слизистые оболочки.</p> <p>2. Основной элемент – пятно или папула красного цвета с резкими границами, округлой формы, периферия и центр – синюшного цвета, на вершине – пузырек.</p> <p>3. Элементы появляются группами, регressingируют, оставляя</p>	<p>Диагноз устанавливают на основании клинической картины, анамнеза, дерматоскопии.</p>	<p>1. Заболевание вызвано инфекционными агентами, лекарственными препаратами, вакцинами или развивающееся на фоне других болезней, особенно после переохлаждения.</p> <p>2. Буллезные формы развиваются чаще у детей и подростков, делятся 10-12-15 дней, заканчиваются спонтанным выздоровлением.</p> <p>3. Кожные элементы в виде «мишени».</p> <p>4. Часто поражение ладоней и подошв.</p>

	участки гипер- или делигментации.		
Токсический эпидермальный некролиз	<p>1.Появление эритематозных пятен, которые через несколько дней трансформируются в дряблые тонкостенные пузыри, склонные к слиянию.</p> <p>2.После вскрытия пузырей обнажаются обширные мокнущие раневые поверхности.</p> <p>3. Поражения слизистой оболочки рта напоминают афтозный или некротически-язвенный стоматит</p>	Диагноз устанавливают на основании клинической картины, анамнеза, положительного симптома Никольского, отсутствии в мазках-отпечатках типичных акантолитических клеток.	<p>1.Заболевание начинается с симптомов выраженной интоксикации и появления кожных элементов после приема лекарственных препаратов.</p> <p>2.Одновременно отмечается вовлечение внутренних органов и нервной системы.</p> <p>3.Симптомы Никольского и Абсо-Хансена положительные.</p> <p>4. Возможно утяжеление клинической картины с нарастанием симптомов интоксикации, нарушением водно-солевого баланса, присоединением вторичной инфекции и поражением внутренних органов (печени, почек, сердца).</p>
IgA-линейный дерматоз	<p>1.Везикулы и пузыри с твердой покрышкой, прозрачным или геморрагическим содержимым, склонных к группировке, на фоне здоровой или гиперемированной кожи.</p> <p>2.Сыпь полиморфна и поражает как кожу, так и слизистые оболочки.</p>	Гистологически: подэпидермальные пузыри с воспалительными элементами из лейкоцитов и эозинофилов.	<p>1.В основе дерматоза лежит образование аутоантител (IgA) к компонентам базальной мембранны эпидермиса (коллагена VII и XVII типов).</p> <p>2.Высыпные элементы располагаются в форме «гирлянды» или кольцевидных очертаний.</p> <p>3.Наследственность не отягощена.</p> <p>4.Формирование пузырей не вызвано травматизацией кожи.</p>

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ [1, 3, 5, 6, 9-15, 18-20]: Алгоритм действий врача



3.1 Немедикаментозное лечение:

- *Режим №2 (общий)* – пациентам с БЭ рекомендуется избегать любых физических нагрузок, повышающих вероятность механического повреждения кожи и усиления потоотделения, резких движений и травмоопасных ситуаций. Перевязочные материалы, одежда и обувь пациентов должны быть изготовлены из натуральных тканей, без швов.
- Терапия включает ежедневный уход за пораженной и непораженной кожей согласно приложению 2.
- *Стол 15*
- *Термически и химически щадящее питание* – питание больных БЭ должно быть механически, термически и химически щадящим (протертое, полужидкое, не горячее), обогащенным основными макро- и микроэлементами, с высокой калорийностью. При многочисленности пузырей и эрозивных поверхностей пациент нуждается в восполнении теряющейся жидкости. Детям младшего возраста антирефлюксные смеси.

- При недостаточности питания использование высококалорийных энтеральных смесей, содержащих белки, коррекция проводится согласно клиническому протоколу «Белково-энергетическая недостаточность у детей». Детям до 1 года в зависимости от состояния адаптированные смеси, смеси на основе частичного гидролиза или на основе полного гидролиза со СЦТ, расчет в зависимости от возраста. При большом количестве пузырей и эрозий пациент нуждается в восполнении теряющейся жидкости. Питьевой режим – 30 – 45 мл\кг.
- При дистрофической форме БЭ есть необходимость подбора питания по назначению нутрициолога.
- Вспомогательные изделия

<i>Фармакотерапевтическая группа</i>	<i>Изделие медицинского назначения</i>	<i>Способ применения</i>	<i>УД</i>
Вспомогательные изделия	Защитная пленка на основе силикона	Наносить на поврежденную кожу при необходимости защиты от внешних раздражений	B
	Аэрозоль очищающий	Наносить при прилипании повязок к ране, для облегчения снятия повязки при каждой обработке ран	B

3.2 Медикаментозное лечение:

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100 % вероятность применения):

<i>Фармакотерапевтическая группа</i>	<i>МНН ЛС</i>	<i>Способ применения</i>	<i>УД</i>
<i>Для обработки вскрытых пузырей, эрозий и язв рекомендуются антисептики, дезинфицирующие средства, смягчающие и регенерирующие средства</i>			
Антисептические средства	Хлоргексидин	водный раствор 0,05%, 0,1%, 0,5% <ul style="list-style-type: none"> ● наносить наружно на кожу или слизистые оболочки (на тампоне или путем орошения) 2-3 р/сутки. ● полоскать полость рта после каждого приема пищи. Применяются для ежедневной регулярной обработки вскрытых пузырей, эрозий и язв, а также при поражении слизистой оболочки полости рта.	A
Антисептические, смягчающие, регенерирующие средства	Декспантенол+хлоргексидин биглюконат	Мазь наносить на поврежденные очаги 2-3 раза в сутки 10-14 дней	B
		и/или	
Смягчающие, регенерирующие средства	Декспантенол	Крем наносить на поврежденные очаги 2-3 раза в сутки 10-14 дней	C

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения):

Фармакотерапевтическая группа	МНН ЛС	Способ применения	УД
При распространенных инфицированных поражениях кожи рекомендуются антибактериальные препараты системного действия			
Антибиотики системные	Амоксициллин +клавулановая кислота	125+31,25мг/5 мл в сутки или 250+62,5мг/5 мл в сутки (порошок для приготовления суспензии для приема внутрь) перорально в течение 2 недель или	C
	Клиндамицин	150 мг перорально 3-4 раза в сутки в течение 2 недель или 300 мг внутримышечно 2 раза в сутки в течение 10-14 дней или	B
	Ципрофлоксацин	250 мг перорально 2 раза в сутки в течение 2 недель или 200 мг внутривенно капельно в течение 30 минут 2 раза в сутки, на курс 10–14 инъекций или	B
	Моксифлоксацин	400 мг перорально 1 раз в сутки в течение 2 недель или 400 мг внутривенно в течение 60 минут, на курс 10–14 инфузий	B
При ограниченных инфицированных поражениях кожи рекомендуются антибактериальные препараты местного действия			
Антибиотики местного применения	Мупироцин	2% мазь, наносить на инфицированные очаги поражения 3 раза в сутки 7 дней или	C
	Бацитрацин + неомицин	Мазь, наносить на сухие инфицированные очаги поражения 2 раза в сутки 7-10 дней или	B
	Сульфатиазол серебра	Крем, наносить на инфицированные очаги поражения 2-3 раза в сутки 10-14 дней в виде окклюзионной повязки При наличии мокнущих ран	B
	Бацитрацин + неомицин	Порошок, наносить на инфицированные очаги при мокнущаях, когда вскрывается покрышка пузыря 2 раза в сутки 7-10 дней	B
Для обработки пузырей, эрозий и язв в ротовой полости рекомендуются антисептики, дезинфицирующие средства			

Антибактериальная терапия на очаги поражения (слизистые)	Метронидазола бензоат + хлоргексидина биглюконат	Гель стоматологическая на область десен 2 раза в сутки в течение 7-10 дней	C
Обволакивающее действие, защита слизистой оболочки	Алюминия гидроксид + магния гидроксид	гель 20%, суспензия несколько капель подержать во рту около 2 минут	C
<i>Пациентам с жалобами на зуд для уменьшения интенсивности зуда рекомендуются антигистаминные средства системного действия</i>			
Антигистаминные препараты	Лоратадин	Таблетки, 10 мг или раствор для приема внутрь 5 мг/5 мл в сутки перорально 7-14 дней	C
		или	
	Фексофенадин	Таблетки, 120 мг в сутки перорально 10 дней	C
		или	
	Дезлоратадин	Таблетки 5 мг, раствор 10 мл перорально 1 раз в сутки 7-14 дней	C
		или	
	Цетиризин	Таблетки 5 мг, раствор 10 мг/мл перорально 1 раз в сутки 7-14 дней	C
		или	
	Левоцетиризин	Таблетки 5 мг раствор 20 капель перорально 1 раз в сутки 7-14 дней	C
<i>При ощущении болезненности в очагах поражения для системной терапии рекомендуются анальгетики или нестероидные противовоспалительные</i>			
Нестероидные противовоспалительные средства	Парацетамол	Таблетки 500мг или раствор 15 мл до 4 раз в сутки 5-7 дней	C
		или	
	Ибuproфен	Раствор 200 мг перорально 3 раза в сутки 5-7 дней	C
<i>При сильном зуде, воспалении и гиперемии рекомендованы средства для наружного применения</i>			
Глюкокортикоидные	Бетаметазон	0,1% крем, наносят тонким равномерным слоем на участок поражений 1-2 раза в день не более 5 дней	C
		или	
	Метилпреднизолон	0,1% крем, наносят тонким равномерным слоем на участок поражений 1-2 раза в день не более 2 недель	B
		или	
	Флуоцинола ацетонид	0,025% крем наносят тонким равномерным слоем на участок поражений 1-2 раза в день не более 2 недель	C
		или	
	Триамцинолон	0,1% крем наносят тонким равномерным слоем на участок	C

		поражений 1-2 раза в день 5-10 дней, не более 2 недель	
Для наружного применения при присоединении вторичной бактериальной и грибковой инфекций			
Комбинированные препараты	Бетаметазона+гентамицин	Крем наносить тонким слоем на всю пораженную поверхность кожи и окружающую ткань 1-2 раза в день не более 2 недель	C
	Бетаметазона дипропионат+гентамицина сульфат +клотrimазол	Крем наносить тонким слоем на всю пораженную поверхность кожи и окружающую ткань 1-2 раза в день не более 2 недель	C

3.3 Хирургическое вмешательство: нет.

3.4 Дальнейшее ведение:

- динамическое наблюдение у дерматовенеролога и врача общей практики или педиатра в поликлинике по месту прикрепления;
- наблюдение и лечение у смежных специалистов;
- ограничение возможности травмирования кожи (одежда, диета, особенности ухода, специализированные повязки, наружные средства, уход за полостью рта);
- периодический контроль лабораторных показателей крови для выявления и контроля анемии;
- полный осмотр пациентов с целью выявления раннего выявления злокачественных опухолей кожи;
- своевременное лечение зубов.

3.5 Индикаторы эффективности лечения:

- уменьшение площади поражения кожи и слизистых оболочек;
- регресс основных кожных высыпаний;
- отсутствие появления новых элементов;
- улучшение общего состояния.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации:

- установленный диагноз/для установления диагноза;
- распространенность процесса, тяжелое течение, требующее системной терапии;
- отсутствие эффекта от амбулаторного лечения в отношении сопутствующих заболеваний и осложнений.

4.2 Показания для экстренной госпитализации: нет.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ [1, 3, 8, 9, 12, 14-21]

5.1. Карта наблюдения пациента, карта стационарного пациента:

Маршрутизация пациента:



5.2 Немедикаментозное лечение: см. подпункт 3.1

5.3 Медикаментозное лечение: см. подпункт 3.2

5.4 Хирургическое лечение: вмешательство при осложнениях буллезного эпидермолиза [22-24]:

Дилатация пищевода: наличие стриктур в пищеводе, которые приводят к дисфагии, обструкции и/или накоплению пищи и слюны выше уровня структуры [22-24].

Показания к баллонной дилатации пищевода:

- уменьшение диаметра просвета пищевода
- нарушение глотания (дисфагия) различной степени
- обильная саливация
- наличия препятствия в просвете пищевода
- потеря веса и задержка физического развития ребенка

Предпочтение должно отдаваться баллонной дилатации для предотвращения повреждения слизистой оболочки пищевода, либо её расслоения.

Противопоказания к проведению вмешательства:

- общее тяжелое состояние пациента (острый инфаркт, инсульт и др.);
- наличие пищеводно-респираторных свищей;
- полное заращение просвета органа/анастомоза или невозможность провести гибкий проводник диаметром через стриктуру;
- протяженность стриктуры более 3 см (для органов ЖКТ), более 2 см (для трахеи) и 1 см (для бронхов);
- выраженная ригидность стриктур;

- для рубцовых стриктур пищевода - высокое расположение стриктуры;
- случаи, когда сужение просвета органа/анастомоза является следствием сдавления извне рубцовым перипроцессом (на фоне проведенной лучевой терапии или вследствие спаечного процесса) или злокачественной опухолью;
- портальная гипертензия и наличие варикозно-расширенных вен пищевода.

Алгоритм лечения стриктур пищевода при БЭ



*Рентгенография используется для выполнения обзорных и контрольных рентгенограмм до и после проведения баллонной дилатации, или исключения наличия послеоперационных осложнений.

Послеоперационный период: в послеоперационном периоде основной акцент ставится на постепенное увеличение **энтеральной нагрузки** с расширением питания:

- в первые сутки после вмешательства разрешается свободный питьевой режим и введение в рацион жидкой холодной пищи (йогурты, жидккая молочная смесь);
- на вторые сутки после проведения процедуры энтеральная нагрузка увеличивается, рацион расширяется до полужидкой пищи;
- через 7 дней после вмешательства разрешается введение в рацион твердой пищи.

Для улучшения процесса эпителизации слизистой оболочки пищевода:

- прием антацидных препаратов (смотреть п 3.2) перед основным приемом пищи 3 раза в сутки в течение 7 дней;
- после каждого приема пищи назначается антисептические и обволакивающие препараты в течение 1 месяца;
- с целью профилактики желудочно-пищеводного рефлюкса все пациенты должны получать ингибиторы протонной помпы в возрастной дозировке в течение 7-10 дней.

Наложение гастростомы: экстремальная потеря веса, отсутствие прибавки в весе и росте, отказ пациента от приёма пищи, болезненные акты дефекации.

Перед проведением гастростомы рекомендуется УЗИ органов брюшной полости, почек, мочевого пузыря.

Противопоказания к проведению гастростомы:

- асцит;
- перitoneальный диализ;
- выраженная портальная гипертензия;
- выраженная гепато- или спленомегалия;
- ожирение высокой степени;
- анатомические дефекты в результате предыдущей операции или воспаления.

Показания к проведению гастростомы:

- экстремальная потеря веса;
- отсутствие прибавки в весе и росте;
- отказ пациента от приёма пищи;
- болезненные акты дефекации.

Альтернативным способом кормления детей, которые испытывают нутритивную недостаточность, является постановка гастростомической трубы для кормления и гиперализации. Гастростомия является инвазивным, но эффективным методом, позволяющим адекватно поддерживать нутритивный статус и физическое развитие ребёнка. Гастростома, также облегчает усвоение и введение лекарственных препаратов, которые требуются пациентам.

Основные правила, во время постановки гастростомы:

- исключить все возможные травмирующие факторы на кожу и слизистую оболочку при выполнении оперативного вмешательства.

Операции на кистях и стопах для устранения деформаций [25-27]: псевдосиндактилии с заключением конечности в коконоподобную оболочку, сгибательные контрактуры пальцев в межфаланговых и пястно-фаланговых суставах, контрактуры запястья.

Цель лечения:

- устранение псевдосиндактилии пальцев кисти и стоп;
- устранение контрактуры пальцев и стоп и суставов;
- устранение косметического дефекта и улучшение качества жизни пациента.

Перед проведением операции на кистях и стопах для устранения деформаций необходимо следующие обследования: рентгенография кистей для оценки степени деформаций, костного возраста, денситометрия.

Показания к операции (наличие 2 или более нижеперечисленных критериев):

- деформация пальцев кисти и стоп, прогрессирующие деформации конечностей
- Абсолютные противопоказания к операции:**
- наличие хронических сопутствующих заболеваний (сердца, почек, печени и др.);
 - психические расстройства, неадекватность пациента.

Относительные противопоказания к операции:

- нарушение со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой патологии

Особенности оказания стоматологической помощи детям с БЭ [28-29]

- при воспалительных процессах в полости рта проводится полоскание с раствором, содержащим октенидин;
- первичный осмотр у стоматолога в 6-8 месяцев;
- профилактика стоматита, вызванного прорезыванием временных зубов;
- кратность осмотра 1 раз в 3-6 месяцев;
- постоянная консультация о гигиене полости рта и профилактике кариеса;
- профессиональная гигиена и обработка фторсодержащими препаратами не реже 3-4 раза в год;
- герметизация фиссур постоянных зубов сразу после прорезывания;
- при лечении кариеса применять ART технику при препарировании эмали и дентина, пломбирование кариозных полостей проводить стеклоиономерными цементами;
- при необходимости проведения рентгенологического исследования предпочтительнее использовать ОПТГ, так размещение кассеты с пленкой затруднено с ограниченным открыванием рта;
- при проведении стоматологических манипуляций рекомендуется использовать неадгезивную повязку для защиты кожи вокруг полости рта или обильное нанесение жирного крема, что предохраняет кожу лица пациента от дополнительной травмы и возникновения впоследствии новых пузирей.

NB!!! Оказание стоматологической помощи проводится согласно действующим клиническим протоколам в РК с учетом вышеуказанных рекомендаций.

5.5 Индикаторы эффективности лечения:

- значительная прибавка массы тела;
- восстановление нутритивного статуса;
- улучшение качества жизни пациентов и их социализации.

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

6.1 Список разработчиков протокола:

- 1) Абишев Асылхан Туреханович – кандидат медицинских наук, дерматовенеролог, заместитель директора по клинической и противоэпидемической деятельности РГП на ПХВ «Казахский научный центр дерматологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Республики Казахстан.
- 2) Утегенова Алия Казиевна – кандидат медицинских наук, дерматовенеролог отдела клинического мониторинга РГП на ПХВ «Казахский научный центр дерматологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Республики Казахстан.
- 3) Цой Наталья Олеговна – доктор PhD, дерматовенеролог, дерматокосметолог, доцент кафедры дерматовенерологии НАО «Медицинский университет Астана».
- 4) Дзисюк Наталья Владимировна – кандидат биологических наук, специалист лаборатории РГП на ПХВ «Казахский научный центр дерматологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Республики Казахстан.
- 5) Таубаева Айнур Абимуллаевна – врач дерматовенеролог, заведующий стационарным отделением РГП на ПХВ «Казахский научный центр дерматологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Республики Казахстан.
- 6) Харамов Исамдун Каудунович – кандидат медицинских наук, врач детский ортопед высшей категории, заведующий отделением детского ортопедического центра «Университетская клиника НАО Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова».
- 7) Афлатонов Нуржан Бакытбекович – врач 1 категории по детской хирургии, магистр общественного здравоохранения АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии» Министерства здравоохранения Республики Казахстан.
- 8) Назарова Альфия Зунуновна – кандидат медицинских наук, врач педиатр-диетолог-гастроэнтеролог, заведующая консультативно-диагностическим отделением АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии» Министерства здравоохранения Республики Казахстан.
- 9) Жабакова Жанна Маратовна – врач генетик, РГП на ПХВ «Больница Медицинского центра Управления Делами Президента Республики Казахстан».
- 10) Деточкина Виолетта Робертовна – кандидат медицинских наук, врач стоматолог, доцент кафедры терапевтической и хирургической стоматологии НАО «Медицинский университет Астана».
- 11) Рузденова Алтынай Сапаровна – врач стоматолог, кафедра хирургической и ортопедической стоматологии НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет».
- 12) Шаяхметова Мейрамгуль Кожахметовна – доцент, врач стоматолог, НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», кафедра ортопедической стоматологии.
- 13) Розахунов Ролан Незаргожаевич – врач детский хирург, хирургическое отделение Алматинской региональной детской клинической больницы.

14) Кипшакбаев Рафаиль Копбосынович – кандидат медицинских наук, клинический фармаколог, ассоциированный профессор Международной школы медицины Каспийского Университета.

6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

6.3 Список рецензентов:

- 1) Батпенова Гульнара Рыскельдыевна – доктор медицинских наук, врач дерматовенеролог, профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии и дерматокосметологии НАО «Медицинский университет Астана», Президент Казахстанской Ассоциации дерматовенерологов, дерматокосметологов.
- 2) Дуйсенов Нурлан Болатович – доктор медицинских наук, врач ортопед-травматолог детский, заведующий кафедры общей хирургии с курсом травматологии НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет».
- 3) Абильдинова Гульшара Жусуповна – врач лаборант, руководитель лаборатории РГП на ПХВ «Больница Медицинского центра Управления Делами Президента Республики Казахстан».

6.4. Указание условий пересмотра протокола: через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

6.5. Список использованной литературы:

- 1) Denyer J, Pillay E, Clapham J. Best practice guidelines for skin and wound care in epidermolysis bullosa. An International Consensus. Wounds International, 2017.
- 2) Буллезный эпидермолиз. Под редакцией Дж.-Д Файна и Х.Хинтнера. Пер. с англ. Под ред. Ю.Ю. Коталевской.- М.: Практика, 2014. – 358 с., 120 ил.
- 3) Uitto J. Epidermolysisbullosa: diagnostic guidelines in the laboratory setting. Br J Dermatol. 2019 Aug 22.
- 4) C. Has, M. El Hachem at al. Practical management of epidermolysis bullosa: consensus clinical position statement from the European Reference Network for Rare Skin Diseases. JEADV 2021;35,2349–2360 DOI: 10.1111/jdv.17629 JEADV.
- 5) Uitto J, Bruckner-Tuderman L, McGrath JA, et al. EB2017-Progress in Epidermolysis Bullosa Research toward Treatment and Cure. J Invest Dermatol 2018; 138:1010.
- 6) Clinical practice guidelines for laboratory diagnosis of epidermolysis bullosa» C. Has, L. Liu, M.C. Bolling, A.V. Charlesworth, M. El Hachem, M.J. Escámez, I. Fuentes, S. Büchel, R. Hiremagalore, G. Pohla-Gubo, P.C. van den Akker, K. Wertheim-Tysarowska, and G. Zambruno, Br J Dermatol. 2020 Mar; 182(3): 574–592
- 7) Clinical practice guidelines for laboratory diagnosis of EB, C. Has et al., 2019
- 8) Кубанов А.А., Альбанова В.И., Чикин В.В., Епишев Р.В. Современные методы терапии врожденного буллезного эпидермолиза. Вестник дерматологии и венерологии 2014; 6: 47– 56.
- 9) Альбанова В.И., Гольченко В.А. Лечение буллезного эпидермолиза. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2013; 4: 21–24.

- 10) M Peter Marinkovich, William D James et al. Epidermolysis Bullosa Differential Diagnoses. May, 2018.
- 11) Surasak Puvabanditsin, Dirk M Elston. Pediatric Epidermolysis Bullosa Differential Diagnoses. Feb, 2017.
- 12) Tenedini E, Artuso L, Bernardis I, et al. Amplicon-based next-generation sequencing: an effective approach for the molecular diagnosis of epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 2015; 173:731.
- 13) Yao YY, Zhang Y, Xie XH, Chen L, Zhu F, Zhou M. Identification of a Novel COL17A1 Compound Heterozygous Mutation in a Chinese Girl with Non-Herlitz Junctional Epidermolysis Bullosa. *Curr Med Sci.* 2020 Aug;40(4):795-800. doi: 10.1007/s11596-020-2234-9. Epub 2020 Aug 29. PMID: 32862392
- 14) Khan MT, O'Sullivan M, Faitli B, Mellerio J, Fawkes R, Wood M, Hubbard L, Harris A, Iacobaccio L, Vlahovic T, James L, Brains L, Fitzpatrick M, Mayre-Chilton K. Foot care in Epidermolysisbullosa: Evidence-based Guideline. *Br J Dermatol.* 2019 Aug 9.
- 15) Реабилитационная терапия при буллезном эпидермолизе. Х. Вайс и Ф. Принц. Пер. с англ. под ред. Ю. Ю. Коталевской. — М.: Практика, 2015. — 190 с., 154 ил.
- 16) El Hachem M., Zambruno G., Bourdon-Lanoy E. et al. Multicentre consensus recommendations for skin care in inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9, 76.
- 17) Christofolini DM, Ceroni JRM, Soares GG, Lamy GB, Calvo ACN, Santos TAD, Sonoda BDB, Bianco B, Barbosa CP. Reproductive alternatives for patients with dystrophic epidermolysis bullosa. *Einstein (Sao Paulo)*. 2019 Jun 13;17(3):eRC4577.
- 18) Martin K, Geuens S, Asche JK, Bodan R, Browne F, Downe A, García García N, Jaega G, Kennedy B, Mauritz PJ, Pérez F, Soon K, Zmazek V, Mayre-Chilton KM. Psychosocial recommendations for the care of children and adults with epidermolysis bullosa and their family: evidence-based guidelines. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Jun 11;14(1):133.
- 19) Bruckner-Tuderman L. Newer Treatment Modalities in Epidermolysis Bullosa. *Indian Dermatol Online J.* 2019.
- 20) Prodinger C, Reichelt J, Bauer JW, Laimer M. Epidermolysis bullosa: Advances in research and treatment. *Exp Dermatol.* 2019 May 29.
- 21) Has C, Fischer J. Inherited epidermolysis bullosa: new diagnostics and new clinical phenotypes. *Exp Dermatol* 2018.
- 22) DallOglio L. et. All Endoscopic management of esophageal stenosis in children: New and traditional treatment. *World J GastrointestEndosc*, 2016;25;8(4):212-219
- 23) Zidorio Ap. et. all Effectiveness of gastrostomy for improving nutritional status and quality of life in patients with epidermolysis bullosa: A systematic review. *Br J Dermatol.* 2018; 179(1):42-49
- 24) Gollu G et. all Balloon dilatation in esophageal strictures in epidermolysis bullosa and the role of anesthesia. *Dis. Esophagus.* 2017; 30(3):1-6
- 25) Tuncer S et. all. An algorimic approach for the management of hand deformities in dystrophic epidermolysis bullosa. *J Plast Surg Hand Surg* 2018; 52(2) :80-86
- 26) Sternick MB et all Treatment of feet deformities in epidermolysis bullosa. *IntOrthop.* 2016; 40(7):1361-1365

- 27) Jennifer Brun et al. Pain and quality of life evaluation in patients with localized epidermolysis bullosa simplex. Orphanet Journal of Rare Diseases (2017) 12:119.
- 28) Короленкова М.В. стоматологическое лечение детей с дистрофическим буллезным эпидермолизом //стоматология. 2015(2):34-36
- 29) Kummer TR et all Oral manifestations and challenges in dental treatment of epidermolysis bullosa dystrophica. J Dent Child. 2013; 80(2) :97-100

Приложение 1

Правила забора, доставки и проведения молекулярно-генетического исследования:

Название метода исследования	Полноэкзонное секвенирование ДНК человека для поиска предположительно наследственного заболевания с интерпретацией результатов
Материал для исследования	Периферическая кровь, ворсины хориона/плаценты
Правила забора	1. Забор производится в вакутейнер (пробирку) с сиреневой крышкой (с ЭДТА) 2. Специальной подготовки для сдачи крови не требуется. 3. Забор ворсин хориона производится в городе, в котором будет проводиться генетическая диагностика, так как материал должен быть доставлен в лабораторию не позже 2 часов с момента взятия.
Маршрут (логистика)	Вакутейнер (пробирка) с кровью доставляется службами курьерской и почтовой доставки в лабораторию Персонализированной геномной диагностики
Описание метода	Метод основан на секвенировании ДНК человека, проводится поиск мутаций в более чем в 20тыс.генах с использованием биоинформационного анализа.

Уход за пораженной кожей

Снятие повязок предыдущего дня путем наложения мокрых компрессов и/или отмачивания в ванной

Вскрытие новых пузырей

Обработка эрозий антисептическими растворами

Первичные повязки:
атравматические (неадгезивные) покрытия
или
абсорбирующие покрытия
или
повязки с добавлением противомикробных средств
или
покрытия с обезболивающими веществами
или
регенерирующие повязки

Вторичные повязки:
фиксирующие трубчато-сетчатые бинты, эластичные трубчатые трикотажные бинты (бандаж) для вторичной фиксации повязок, специализированные перчатки, ортезы, и др.

- Уход за пораженной кожей – ежедневный с использованием специализированных перевязочных материалов и средств.

1 этап – снятие повязок предыдущего дня - сухие внешние слои повязок аккуратно удаляют с помощью ножниц, а прилипшие слои – путем отмачивания в ванне (с добавлением эмолентов, морской соли, антисептика) или путём накладывания мокрых компрессов;

2 этап - напряженные пузыри прокалывают стерильной иглой с соблюдением правил асептики параллельно его покрышке, создавая 2 отверстия: входное и выходное. Содержимому пузыря дают вытечь, аккуратно помогая легкими промакивающими движениями. Не рекомендуется срезать покрышку пузыря во

избежание обнажения раневой поверхности и провокации дополнительных болевых ощущений.

3 этап - проколотые пузыри обрабатывают раствором антисептика с серебром, хлоргексидином, мирамистином, октенидином или другими антибактериальными средствами, либо антисептическими или антимикробными кремами для создания аналога собственной гидролипидной мантии.

4 этап - на раневые участки накладываются специальные перевязочные материалы для создания надежной защиты пораженных участков.

Для первичной повязки используются следующие виды специализированных перевязочных средств:

- атравматичные (неадгезивные) повязки – раневые повязки, обеспечивающие не прилипание к ране – липидно-коллоидные, мазевые (вазелин, глицерин, жир), силиконовые, парафиновые, содержащие пчелиный воск, повидон йод, ионы серебра, когезивные полимеры, гидроколлоидные частицы;
- пористые (абсорбирующие) повязки - применяют при обильном отделяемом, варианты – губчатые полиуретановые, ватно-марлевые, губчатые с полисахаридами, содержащие активированный уголь, коллагеновые; самоклеющиеся, абсорбирующие повязки, не приклеивающиеся к ране;
- для лечения инфицированных эрозий применяются повязки с добавлением противомикробных средств: с серебром, с хлоргексидином, с мирамистином, с антибактериальными средствами;
- при сильных болевых ощущениях используется покрытия с обезболивающими веществами;
- при плохо заживающих язвах применяют специальные регенерирующие повязки в виде эластичных полупрозрачных пластинок, плотно прилегающих ко дну язвы, и не дающих возможности ей высохнуть – гидрогелевые, гидроколлоидные, коллагеновые пористые покрытия.

Поверх любых покрытий накладывают **вторичные повязки**, к которым относятся самофиксирующие, фиксирующие, трубчатые фиксирующие, эластичные трубчатые бинты или нательное белье, специализированные перчатки, ортезы.

При инфицировании ран.

При всех формах ВЭБ хрупкость кожи может привести к бактериальной колонизации или инфекции, особенно в более тяжелых формах, где раны могут быть множественными и длительными. Увеличение бионагрузки в колонизированных или инфицированных ранах ухудшает заживление и, следовательно, для профилактики инфицирования, снижения воспаления и нивелирования имеющейся инфекции назначаются системные антибиотики, которые являются основополагающими для ухода за ранами ВЭБ, крема или мази с содержанием антибиотиков, глюкокортикоидов, цинка, комбинированных наружных средств с антибактериальным, местноанестезиющим и регенерирующим действием.