**Проект**

**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**: 2021 год (пересмотр 2026 г.)

**1.3 Сокращения, используемые в протоколе**:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| IgG и IgA | – | иммуноглобулин G и иммуноглобулин A |
| АД | – | аутосомно-доминантное наследование |
| АР | – | аутосомно-рецессивное наследование |
| БЭ | – | буллезный эпидермолиз |
| в/м | – | внутримышечно |
| ДБЭ | – | дистрофический буллёзный эпидермолиз |
| ДДБЭ | – | доминантный дистрофический буллезный эпидермолиз |
| ДНК | – | дезоксирибонуклеиновая кислота́  |
| ЕД | – | единицы |
| ЖКТ | – | желудочно-кишечный тракт |
| кг | – | килограмм |
| ЛОР | – | отоларингология |
| ЛС | – | лекарственные средства |
| мг/кг | – | миллиграмм на килограмм |
| МЕ | – | международные единицы |
| мл | – | миллилитр  |
| МНН | – | международное непатентованное название |
| 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 | – | рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз, подтип Аллопо—Сименса  |
| РДБЭ-нАС | – | рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз, подтип не-Аллопо—Сименса |
| РКИ | – | рандомизированные контролируемые исследования |
| ЦНС | – | центральная нервная система |

**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**:

|  |  |
| --- | --- |
| **А** | Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию. |
| **В** | 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. |
| **С** | 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. |
| **GPP** | Наилучшая клиническая практика. |

**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 [2,7,20]:**

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

**Таблица 1. Классификация буллезного эпидермолиза [2,7,20]:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Основной тип БЭ** | **Основные подтипы БЭ** | **Белки-мишени** |
| Простой БЭ (ПБЭ) | Супрабазальный ПБЭ | плакофилин-1; десмоплактин; возможно другие |
| Базальный ПБЭ | α6β4-интегрин |
| Пограничный БЭ (СБЭ) | 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 | Кератин 5 |
|  | ПБЭ с мышечной дистрофией | плектин |
|  | ПБЭ с пилорической атрезией | плектин; α6β4-интегрин |
|  | 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 | α6β4-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 дермолизНоворожденных |
| Рецессивный Дистрофический БЭ | РДБЭ, тяжелый генерализованный | коллаген VII типа |
|  | РДБЭ, генерализованный другой |
|  | РДБЭ, инверсный |
|  | РДБЭ, претибиальный |
|  | РДБЭ, пруригинозный |
|  | РДБЭ, центрипетальный |
|  | РДБЭ, буллезный дермолиз новорожденных |

1. **МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ [1-4,7,8,10,12,17-19,21]**

**2.1 Диагностические критерии**:

**Жалобы:**

* полушаровидные 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:**

* + полушаровидные напряженные пузыри, 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.

*Пренатальная диагностика* – лучший способ профилактики тяжелых наследственных заболеваний. Она возможна только при планировании беременности задолго до ее наступления. Медико-генетическое консультирование семьи проводится 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. Генетический анализ крови и кожи больного позволяет уточнить тип и подтип ВБЭ, а также обнаружить мутацию соответствующего гена. При наступлении беременности в сроки 10–12 недель проводят биопсию ворсин хориона, в которых ведется поиск уже известной мутации. Быстрое получение результатов (в течение 3–4 дней после взятия материала) позволяет принять решение о прерывании беременности своевременно.

У пациента с БЭ профилактические меры в отношении появления пузырей на коже и слизистых оболочках включают ограничение возможности травмирования кожи (одежда, диета, особенности ухода, неадгезивные повязки, наружные средства, уход за полостью рта)

Профилактика развития осложнений – диспансеризация, периодический контроль лабораторных показателей для выявления и контроля анемии, полный осмотр пациентов с целью раннего выявления злокачественных опухолей кожи, своевременное лечение зубов.

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ***Типы и под типы БЭ*** | ***Кожные осложнения*** | ***Тактика*** |
| РДБЭ-АС, РДБЭ-нАС,Иногда- ПоБЭ-нХ иДДБЭ | 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 утрата функции кистей и стоп, частые послеоперационные рецидивы (хирургическое вмешательство требуется в среднем раз в 5 лет) | Хирургическое вмешательство, физиотерапия, лечебная физкультура, использование напальчников 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; стриктуры 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, пузыри, 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 канальцев, 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, перитонеальный 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 |

**Лабораторные исследования [2-4,8,21]:**

**Перечень основных лабораторных исследований:**

1. Общий анализ крови – снижение уровня гемоглобина.
2. Общий анализ мочи – повышение уровня лейкоцитов, наличие солей, глюкозы.
3. Биохимический анализ крови – изменение уровня мочевины, ферритина, общей железо-связывающей способности, сывороточного железа, электролитов, витаминов (А, Е, D).
4. Генетический анализ *(молекулярная или ДНК диагностика) –* обнаружениемутаций в генах, ассоциированных с буллезным эпидермолизом.

Инструментальные исследования:

1. Гистологическое исследование биоптата кожи: определение субэпидермальной полости.
2. Трансмиссионная электронная микроскопия: 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 мембраны, малые размеры и/или количество гемидесмосом. При дистрофическом БЭ – расслоение кожи непосредственно под плотной пластинкой базальной мембраны, малое количество или полное отсутствие крепящих фибрилл.
3. Реакция непрямой иммунофлюоресценции (нРИФ) – экспрессия структурных белков кожи в месте дермоэпидермального сочленения (присутствие, снижение или отсутствие), уровень образования пузыря (внутриэпидермально, внутри светлой пластинки базальной мембраны, под плотной пластинкой базальной мембраны).

4. Молекулярно-генетическая диагностика (NGS методы) – полноэкзомное секвенирование ДНК человека, которое проводится с целью определения мутаций в генах, отвечающих за развитие заболевания, с целью подтверждения диагноза у пациента, а также для планирования беременности и принятия решения о проведении пренатальной диагностики.

 Пренатальная диагностика – способ профилактики тяжелых наследственных заболеваний. Медико-генетическое консультирование семьи проводится 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. При наступлении беременности в сроки 10–12 недель проводят биопсию ворсин хориона/плаценты, из полученного материала выделяется ДНК, в которой проводится поиск уже известной мутации. Пренатальная диагностика позволяет своевременно принять решение о пролонгировании или прерывании беременности.

 Генетический анализ крови больного позволяет уточнить тип и подтип ВБЭ, а также обнаружить мутацию соответствующего гена.

**Перечень дополнительных лабораторных исследований:**

1. Бактериологические посевы (зев, нос, поверхность эрозий и/или язв) с определением чувствительности к антибиотикам – определение патологической флоры при инфицированных ранах.

2. Аллергопробы при присоединении аллергического компонента – повышение чувствительности к значимым аллергенам.

Инструментальные исследования:

1. УЗИ органов брюшной полости, почек, мочевого пузыря - при наличии изменений в обязательных обследованиях или при наличии симптомов поражения.

2. Рентгеноскопия с контрастом - при наличии или при подозрении на наличие стриктур пищевода.

3. Рентгенография кистей для оценки степени деформаций, костного возраста.

4. Денситометрия – определятся снижение минеральной плотности костной ткани, остеопороз, остеопения.

5. ЭКГ, ЭХО-КГ – для мониторинга развития дилятационной кардиомиопатии.

**Показания для консультации специалистов:**

Для диагностики ассоциированных с ВБЭ заболеваний и внекожных поражений, а также осложнений, могут потребоваться консультации смежных специалистов:

* консультация генетика – для верификации диагноза и прогнозирования вероятности заболевания при повторных беременностях;
* консультация гастроэнтеролога – при наличии дисфагии и стриктур 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 псевдосиндактилии, деформации по типу «варежки», контрактур, скручивании 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 канальцев и др.;
* консультация уролога-нефролога – при наличии гидронефроза, гломерулонефрита, пиелонефрита, нефропатии, стриктур 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 у детей и организация нутритивной поддержки.

**2.2 Диагностический алгоритм [2,7,17-19]:**

**Алгоритм мониторинга пациентов с ВБЭ.**



**Диагностический алгоритм на уровне родильного дома.**

Неонатолог, педиатр

Образование пузырей на коже на местах травмирования

Консультация дерматовенеролога

Электронная трансмиссионная микроскопия/нРИФ покрышки пузыря

Расслоение кожи на уровне светлой пластинки базальной мембраны

Расслоение кожи под плотной пластинкой базальной мембраны

Расслоение кожи на уровне базального слоя эпидермиса

Направление на подтверждение диагноза в профильную организацию республиканского уровня

**Диагностический алгоритм для определения типа и подтипа ВБЭ [4]**

Биопсия кожи

Неубедительный

Тип и подтип БЭ

Непрямая РИФ

Световая электронная микроскопия

Получение информированного согласия

Указание случая с подозрением на БЭ, клинические проявления

Консультация генетика

Не назначен генетический тест

Назначен генетический тест

NGS: полноэкзомное секвенирование для обнаружения мутаций в генах, отвечающих за развитие БЭ или определение уже известной мутации при выявленном факте носительства

Пересмотреть БЭ диагноз и провести дифференциальную диагностику

Патогенный вариант

Вариант неизвестный

Вероятный патогенный вариант

Консультация генетика

Необходимость проведения генетического исследования решается на основании заключения генетика.

Правила проведения молекулярно-генетического исследования:

|  |  |
| --- | --- |
| Название метода исследования | Полноэкзомное 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 проводится 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, Больницы Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан.  |
| Описание метода | Метод основан на секвенировании ДНК человека, проводится поиск мутаций в более чем в 20 тыс.генах с использованием биоинформационного анализа.  |

**2.3** **Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований [17-19]:**

При проведении дифференциальной диагностики учитывается возраст пациента. В таблице представлены наследственные и/или врожденные заболевания, приобретенные заболевания, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику.

**Таблица 3. Дифференциальная диагностика типов и подтипов буллёзного эпидермолиза.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Типы*** | ***Подтипы*** | ***Наследование*** | ***Симптомы*** |
| Простой БЭ (пузыри образуютсяиз-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 пластинки базальной мембраны) | 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 пластинкой базальной мембраны и дермой) | Доминантный дистрофический БЭ | АД | Пузыри, эрозии, милиумы, атрофические рубцы (особенно на конечностях), дистрофия и разрушение ногтей |
| Рецессивный дистрофический БЭ, тяжелый генерализованный (подтип Аллопо-Сименса) | АР | Пузыри, эрозии, разрастания грануляционной ткани, атрофические рубцы, рубцовая алопеция, разрушение ногтей, рубцовые изменения кистей и стоп (контрактуры, псевдосиндактилия), отслойка слизистой рта, микростомия |
| Рецессивный дистрофический БЭ, генерализованный другой (подтип не-Аллопо-Сименса) | АР | Пузыри, эрозии, разрастания грануляционной ткани, атрофические рубцы, дистрофия и разрушение ногтей, отслойка и рубцевание слизистой рта |
| Синдром Киндлер  | - | АР | Пузыри, контрактуры, псевдосиндактилии, прогрессирующая пойкилодермия, фоточувствительность, стенозы в ЖКТ и урогенитального 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. |

**Таблица 4. 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 течение4.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.2.Начало заболевания интенсивного покраснения и пластинчатого шелушения кожи периоральной области и области пупка.3.Возможно вовлечение слизистых оболочек. | Диагностика заболевания проводится на основании бактериологического посева отделяемого пузырей и эрозий. | 1.Тяжелое инфекционное поражение кожных покровов, являющихся злокачественным вариантом течения пузырчатки новорожденных.2. Эрозии склонны к периферическому росту и слиянию.3.Резко нарушено общее состояние организма (гипертермия, диарея, астенизация, отечность).4.Положительный симптом Никольского. |
| Буллезная врожденная ихтиозоформная эритродермия | 1.Поражение кожных покровов с образованием пузырей и экзематизированных мокнущих участков.2.Ногти утолщены, деформированы, возможен подногтевой гиперкератоз | Гистологически определяется гипертрофия зернистого слоя, зернистая дегенерация клеток мальпигиевого слоя, акантоз, воспалительный инфильтрат в дерме, гиперкератоз с островками паракератоза. | 1.Кожные элементы располагаются на общем эритематозном фоне.2.Кожа утолщена, отечна, блестит, гиперемирована, обильно шелушится, особенно в области складок.3. На волосистой части головы кожа также гиперемирована, обильно шелушится, волосы сохранены.4. Симптом Никольского положительный, верхние слои эпидермиса легко отслаиваются. |
| Герпес новорожденных | 1.Сгруппированные мелкие пузырьки и эрозии, расположенные на эритематозном фоне.2. Манифестация герпетической инфекции в первые 2 недели жизни | Для подтверждения диагноза проводят вирусологический метод, иммунологические исследования, цитологические и цитохимические методы. | 1.Начало заболевания сопровождается колебаниями температуры тела, сонливостью, судорогами, пониженным мышечным тонусом.2.Сопровождется 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 органов (головной мозг, печень, легкие).3.Поражение кожи характеризуется ограниченными объёмами. |
| 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. |

**Таблица 5. Основные клинические дифференциально-диагностические критерии поздних форм ВБЭ.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Диагноз*** | ***Обоснование для дифференциальной диагностики*** | ***Обследования*** | ***Критерии исключения диагноза*** |
| 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).2.Возможно вовлечение слизистых оболочек (ротовая полость, нос, пищевод, конъюнктива, половые органы). | 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. |
| Герпетиформный дерматит Дюринга | 1.Пузыри отличаются плотной покрышкой и прозрачным содержимым, вскрываясь, образуют эрозии.2.После разрешения кожных элементов остаются гипо- или гиперпигментные пятна, реже рубцы.3. Субъективно высыпания сопровождаются интенсивным зудом.4. Преимущественная локализация на коже возле крупных суставов (локтевые, коленные), плечах, ягодицах, в районе крестца.  | Для подтверждения диагноза проводят пробу Ядассона с йодом, определение количества эозинофилов в периферической крови, гистологическое исследование. | 1.Аутоиммунная природа с глютен-чувствительно энтеропатией и циркуляцией иммунных комплексов глютен-антитело.2. Кожные проявления характеризуются истинным полиморфизмом, группировкой элементов, располагающихся симметрично на коже туловища и конечностей.3.Поражение слизистых оболочек не характерно. |
| Многоформная экссудативная эритема | 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.2.Основной элемент – пятно или папула красного цвета с резкими границами, округлой формы, периферия и центр – синюшного цвета, на вершине – пузырек.3.Элементы появляются группами, регрессируют, оставляя участки гипер - или депигментации. | Диагноз устанавливают на основании клинической картины, анамнеза, дерматоскопии. | 1.Заболевание вызвано инфекционными агентами, лекарственными препаратами, вакцинами или развивающееся на фоне других болезней, особенно после переохлаждения.2.Буллезные формы развиваются чаще у детей и подростков, длятся 10-12-15 дней, заканчиваются спонтанным выздоровлением.3.Кожные элементы в виде «мишени».4.Часто поражение ладоней и подошв. |
| Токсический эпидермальный некролиз | 1.Появление эритематозных пятен, которые через несколько дней трансформируются в дряблые тонкостенные пузыри, склонные к слиянию.2.После вскрытия пузырей обнажаются обширные мокнущие раневые поверхности.3. Поражения слизистой оболочки рта напоминают афтозный или некротически-язвенный стоматит | Диагноз устанавливают на основании клинической картины, анамнеза, положительного симптома Никольского, отсутствии в мазках-отпечатках типичных акантолитических клеток. | 1.Заболевание начинается с симптомов выраженной интоксикации и появления кожных элементов после приема лекарственных препаратов.2.Одновременно отмечается вовлечение внутренних органов и нервной системы.3.Симптомы Никольского и Абсо-Хансена положительные.4. Возможно утяжеление клинической картины с нарастанием симптомов интоксикации, нарушением водно-солевого баланса, присоединением вторичной инфекции и поражением внутренних органов (печени, почек, сердца). |
| IgA-линейный дерматоз | 1.Везикулы и пузыри с твердой покрышкой, прозрачным или геморрагическим содержимым, склонных к группировке, на фоне здоровой или гиперемированной кожи.2.Сыпь полиморфна и поражает как кожу, так и слизистые оболочки. | Гистологически: подэпидермальные пузыри с воспалительными элементами из лейкоцитов и эозинофилов. | 1.В основе дерматоза лежит образование аутоантител (IgA) к компонентам базальной мембраны эпидермиса (коллагена VII и XVII типов).2.Высыпные элементы располагаются в форме «гирлянды» или кольцевидных очертаний.3.Наследственность не отягощена.4.Формирование пузырей не вызвано травматизацией кожи. |

**3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ [1,3,5,6,9-16,20,22]:**

**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.

Ежедневный дерматологический лечебный уход за кожей по принципам корнеологии для защиты и укрепления защитной, барьерной функции с восстановлением репаративных свойств кожи.

* Термически и химически щадящее питание – питание больных БЭ должно быть механически, термически и химически щадящим (протертое, полужидкое, негорячее), обогащенным основными макро- и микроэлементами, с высокой калорийностью. При многочисленности пузырей и эрозивных поверхностей пациент нуждается в восполнении теряемой жидкости. Детям младшего возраста антирефлюксные смеси.
* Сбалансированное высококалорийное питание, обогащенное белком (рекомендуемая суточная норма от 1,0 до 2,2 гр/ килограмм массы тела), питательными веществами и витаминами, при этом пища не должна вызывать травматизации слизистых оболочек полости рта и пищевода - пища должна быть мягкой, иногда протертой, не горячей. При недостаточности питания используют специальные питательные смеси, витамины и микроэлементы. При недостаточности питания использование энтеральных смесей: смесь высококалорийная «Пептамен Джуниор», «Клинутрен Джуниор», «Нутриэн Иммун», « Педиа Шур» - согласно возрасту и массы тела. 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 теряемой жидкости. Питьевой режим – 30 – 45 мл\кг.

 При дистрофической форме БЭ есть необходимость подбора питания с учетом количества белков, жиров, углеводов и электролитного баланса по назначению нутрициолога.

* 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, 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.
* пористые (абсорбирующие) повязки - применяют при обильном отделяемом, варианты – губчатые полиуретановые, ватно-марлевые, губчатые с полисахаридами, содержащие активированный уголь, коллагеновые;
* 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.

**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.

**Алгоритм ежедневного ухода за кожей**



**3.2 Медикаментозное лечение:**

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Фармако-терапевтическая******группа*** | ***Международное******непатентованное******наименование ЛС*** | ***Показания*** | ***Примечания*** | ***УД*** |
| Антисептические средства  | Хлоргексидин | водный раствор 0,05%, 0,1%, 0,5%* 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. | А |
| Нитрофурал  | 0,02% р-р наносить наружно на кожу 2-4 р/сутки  | D |
| Октенидин | Раствор для местного и наружного применения | **В** |
| Системная антибактериальная терапия | 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 | При распространенных инфицированных поражениях кожи  | **С** |
| 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 | **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 | **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** |
| Антибактериальная, регенерирующая терапии на очаги поражения | Мупироцин  | 2% мазь, наносить на инфицированные очаги поражения 3 раза в сутки 7 дней |  | **С** |
| Бацитрацин + неомицин | Мазь, наносить на сухие инфицированные очаги поражения 2 раза в сутки 7-10 дней | **B** |
| Сульфатиазол серебра | Крем, наносить на инфицированные очаги поражения 2-3 раза в сутки 10-14 дней в виде окклюзионной повязки | **B** |
| Алюминия гидроксид + магния гидроксид | гель 20%, суспензиянесколько капель подержать во рту около 2 минут |  | **B** |
| Бацитрацин + неомицин | Порошок, наносить на инфицированные очаги при мокнутьях, когда вскрывается покрышка пузыря 2 раза в сутки 7-10 дней | При локальном инфицировании кожи | **B** |
| Олоксацин + метилурацил + лидокаин | Мазь наносить на инфицированные очаги поражения при болях и инфицировании 2-3 раза в сутки 7-10 дней |  | **В** |
| Защитная пленка на основе силикона  | Наносить на поврежденную кожу при необходимости защиты от внешних раздражений |  | **В** |
| Нилтак Аэрозоль очищающий | Наносить при прилипании повязок к ране, для облегчения снятия повязки при каждой обработке ран |  | **В** |
| Декспантенол+хлоргексидин биглюконат | Мазь наносить на поврежденные очаги 2-3 раза в сутки 10-14 дней |  | **В** |
| Декспантенол  | Крем наносить на поврежденные очаги 2-3 раза в сутки 10-14 дней |  | **В** |
| Диацереин  | Мазь наносить на поврежденные очаги поражения 2 раза день 7-10 дней |  | **В** |
| Глюкокортикостероидные препараты наружного применения | Клобетазол  | 0,05% мазь, крем, наносят на пораженную поверхность кожи тонким слоем 1-2 раза в день не более 2 недель | При поражениях кожи, сопровождающихся зудом | **B** |
| Бетаметазона+гентамицин | Крем наносить тонким слоем на всю пораженную поверхность кожи и окружающую ткань 1-2 раза в день не более 2 недель | **С** |
| Бетаметазона дипропионат+гентамицина сульфат+клотримазол | Крем наносить тонким слоем на всю пораженную поверхность кожи и окружающую ткань 1-2 раза в день не более 2 недель | **С** |
| Бетаметазон | 0,1% мазь, крем, наносят тонким равномерным слоем на участок поражений 1-2 раза в день не более 5 дней | **С** |
| Метилпреднизолон | 0,1% мазь, крем, наносят тонким равномерным слоем на участок поражений 1-2 раза в день не более 4 недель | **B** |
| Мометазон | 0,1% крем, мазь наносят тонким равномерным слоем на участок поражений 1-2 раза в день не более 4 недель | **С** |
| Бетаметазон | 0,05% крем, мазь, наносят тонким равномерным слоем на участок поражений 1-2 раза в день не более 5 дней | **С** |
| Флуоцинола ацетонид | 0,025% крем, мазь наносят тонким равномерным слоем на участок поражений 1-2 раза в день не более 1-2 недель | **С** |
| Триамцинолон | 0,1% крем, мазь, наносят тонким равномерным слоем на участок поражений 1-2 раза в день 5-10 дней, не более 4 недель | **С** |
| Гидрокортизон | 0,1%, 0,25%, 1%, 5% наносят тонким равномерным слоем на участок поражений 1-2 раза в день 6-14 дней, не более 20 дней | **С** |

**Таблица 8 - Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения):**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Фармакотерапевтическая****группа** | **Международное****непатентованное****наименование ЛС** | **Показания** | **Примечания** | **Уровень доказательности** |
| **Антибактериальная терапия**  |
| Антибактериальная терапия на очаги поражения (слизистые) | Метронидазола бензоат + хлоргексидина биглюконат, | Гель стоматологический на область десен 2 раза в сутки в течение 7-10 дней |  | **B** |
| **Противозудная терапия** |
| Антигистаминные препараты | Лоратадин | Таблетки, 10 мг в сутки перорально 7-14 дней |  | А |
| Фексофенадин | Таблетки, 120 мг в сутки перорально 10 дней | В |
| Дезлоратадин | Таблетки 5 мг раствор 10 мл перорально 1 раз в сутки 7-14 дней | А |
| Цетиризин  | Таблетки 5 мг раствор 10 мл перорально 1 раз в сутки 7-14 дней | А |
| Левоцетиризин | Таблетки 5 мг раствор 20 капель перорально 1 раз в сутки 7-14 дней | В |
| **Анальгезирующая терапия** |
| Нестероидные противовоспалительные средства | Парацетамол | Таблетки 500мг или раствор 15 мл до 4 раз в сутки 5-7 дней | При ощущении болезненности в очагах поражения назначаются нестероидные противовоспалительные средства | А |
| Ибупрофен | Раствор 200мг перорально 3 раза в сутки 5-7 дней | В |

**3.3 Хирургическое вмешательство:** нет.

**3.4 Дальнейшее ведение:**

* диспансерный учет в кожно-венерологическом диспансере по месту жительства, либо у дерматолога в поликлинике по месту прикрепления;
* наблюдение и лечение у смежных специалистов;
* ограничение возможности травмирования кожи (одежда, диета, особенности ухода, неадгезивные 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:** кожные и внекожные осложнения, требующие немедленного хирургического вмешательства.

**5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ [1,3,5,6,9-16,20,22]**

**5.1. Карта наблюдения пациента, карта стационарного больного:**

**Маршрутизация пациента**

Пациент с БЭ

Обращение в поликлинику к врачу общей практики, дерматологу

Распространенные, тяжелые формы буллёзного

эпидермолиза с выраженным нарушением общего

состояния; необходимость проведения дополнительных лабораторных и инструментальных методов исследования внекожные проявления; отсутствие клинического эффекта от проводимой терапии;

консультации смежных специалистов

Распространенные, тяжелые формы буллезного эпидермолиза с/без нарушением общего состояния пациента, неэффективность терапии в амбулаторных условиях, проведение генетического анализа для подтверждения диагноза

Районные, областные детские больницы, НЦПДХ, Научный центр материнства и детства, Республиканская детская клиническая больница «Аксай» и др.

КВД, кожно-венерологические отделения многопрофильного стационара, КНЦДИЗ и др.

**5.2 Немедикаментозное лечение:** см. подпункт 3.1

**5.3Медикаментозное лечение:** см. подпункт 3.2

**5.4 Хирургическое вмешательство при осложнениях буллезного эпидермолиза:**

 **5.4.1Дилятация пищевода:** наличие стриктур в пищеводе, которые приводят к дисфагии, обструкции и/или накоплению пищи и слюны выше уровня структуры [25-27].

Показания к 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 дилятации 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 из-вне рубцовым перипроцессом (на фоне проведенной лучевой терапии или вследствие спаечного процесса) или злокачественной опухолью;
	+ портальная гипертензия и наличие варикозно-расширенных вен пищевода.

**Диагностика стриктур пищевода:**

– **клиника:** поперхивание,затруднение глотания, гиперсаливация;

– **рентгенологическое** исследование выполняется с использованием разных контрастных веществ, наиболее рациональным является использование водорастворимого контрастного вещества и позволяет определить:

* наличие и локализацию органического сужения/сужений пищевода,
* оценить степень их тяжести
* количество и протяженность
* Измерение степени выраженности сужения

- **эндоскопическое** исследование в диагностике рубцовых стенозов пищевода позволяет оценить:

* диаметр супрастенотического отдела,
* установить верхний уровень стриктуры,
* определить степень сужения пищевода согласно эндоскопической классификации.

 В большинстве случаев не проводится из-за высокого риска возникновения осложнений в виде ятрогенного повреждения слизистой оболочки пищевода.

**Алгоритм лечения стриктур пищевода при БЭ**

Дисфагия II-IV степени

Проведение эзофагограммы: наличие стриктуры с ИС≥0,5

Проведение эзофагограммы: наличие стриктуры с ИС < 0,5; любая степень нутритивного риска по шкале THINC

Проведение эзофагограммы: наличие стриктуры с ИС < 0,5; отсутствие степень нутритивного риска по шкале THINC

Проведение рентгенконтрастного исследования пищевода через 6 месяцев

Проведение баллонной дилатации стриктуры пищевода под эндоскопическим и рентгеноскопическим контролем

Наличие курса 0,5 мг (2мл) будесонида в смеси с мальтодекстрином (5г) 2 раза в сутки в течение 3 месяцев и в случае затруднения при глотании

Проведение эзофагограммы: пищевод в месте сужения непроходим для контрастного вещества

Хирургическое лечение

**Алгоритм выполнения балонной дилатации**

 **Техника выполнения** состоит из двухэтапного мультидисциплинарного подхода и выполняется в условиях операционной, оборудованной рентгеноскопической аппаратурой, по общим наркозом. С учетом специфики основного заболевания для исключения возникновения пузырей и эрозии на слизистой оболочке ротовой полости и глотки интубация проводится по показаниям. Для обеспечения защиты от ионизирующего излучения, как больного, так и медицинского персонала используются средства защиты: фартуки, передники, воротнички, очки, шапочки, рентгенозащитные ширмы. Общая длительность проведения балонной дилатации составляет от 30 секунд до 1,5 минуты. Рентгеноскопия используется на этапах проведения струны-проводника, позициирования балона в зону сужения и в момент инсуффляции.

Рентгенография используется для выполнения обзорных и контрольных ренгенограмм до и после проведения балонной дилатации, или исключения наличия послеоперационных осложнений. Для минимизации травмирующего воздействия при осуществлении анестезиологического пособия и эндоскопических манипуляций используются неадгезивные губчатые повязки (Mepilex, Mepitel), с помощью которых укрывается кожный покров в лицевой области в месте прилегания анестезиологической маски и обклеивается загубник для исключения травматизации десен. Кроме того, губчатая повязка используется в качестве фиксирующего материала при постановке периферического венозного доступа, для фиксации пульсоксиметра и электродов электрокардиографа.

 **Укладка пациента:** положение пациента на спине с ротированным головным концомв сторону оператора (приблизительно на 30-40 градусов)

 **Этапы проведения балонной дилатации:**

**1-й этап** через эндоскопическую маску или специальный гибки Г- образный переходник вводится смазанный электродным гелем «Aquasonic 100» (для уменьшения контакта со слизистой оболочкой) эндоскоп наименьшего диаметра ( Olympus GIF-XP 150N; видеосистема – Olympus Evis Exera II CV - 180) с целью визуализации верхнего пищеводного сфинктера или зоны сужения (безусилия преодолеть эндоскопом верхний пищеводный сфинктер );

**2-й этап:** чере**з** рабочий канал эндоскопапроводится рентген-позитиная струна-проводник (COOK Medical) с мягким атравматичным кончиком. Под ренгенскопическим контролем струна-проводник проводится за дистальный край стриктуры пищевода и далее располагается по большой крвизне желудка.

**3-й этап:** эндоскоп постепенно извлекается с аккуратным продвижением проводника по рабочему каналу на расстояние извлекаемого эндоскопа.

**4-й этап:** по струне-проводнику в зону заводится балонный катетер (Endo-Flex-Germany). Подбор балонного катетера нужного диаметра осуществляется с учетом возрастных особенностей диаметра больного, размера неизмененного участка пищевода и выраженности стенозированного определяемого на эзофагограмме. Обязательным условием является наличие рентгенконтрастных меток на балоне, что позволяет расположить его строго посередине предполагаемого сужения. Перед использованием балонного дилататора производится смазывание баллона преднизолоновой мазью с целью уменьшения механического воздействия на слизистую оболочку пищевода во время проведения баллона в зону стеноза, а также для уменьшения воспалительных изменений на слизистой оболочке пищевода после выполнения процедур. По направляющей струне баллон проводится к зоне стеноза и располагается таким образом, чтобы «талия» стриктуры находилась посередине его длины.

**5-й этап:** под эндоскопическим контролем производится раздувание баллона путем нагнетания в него дистиллированной воды с водорастворимым контрастным веществом Omnipaque 350mg/ml или Optiray 300mg/ml (в пропорции 1:1) при помощи нагнетающего устройства (Endo-Flex) позволяющего контролировать и дозированно увеличивать давление в баллоне. С началом расправления «талии» стриктуры увеличение давления в баллоне прекращается: обычное давление в 1-4 атмосферы бывает достаточно для полного расправления «талии» стриктуры.

**6-й этап:** в указанном состоянии выдерживается экспозиция 120с, баллон сдувается и максимально осторожно извлекается из просвета пищевода. Далее выполняется контрольная рентгенография органов грудной клетки для исключения наличия осложнений. С целью уменьшения травматического воздействия на слизистые оболочки полости рта и пищевода контрольного эндоскопическогоосмотра не проводится или проводится только по показаниям.

 По окончании процедуры под контролем анестезиолога пациент просыпается на операционном столе и доставляется в палату профильного отделения под наблюдение врача.

 **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, жидкая молочная смесь);

- на вторые сутки после проведения процедуры энтеральная нагрузка увеличивается, рацион расширяется до полужидкой пищи;

- через 7 дней после вмешательства разрещается введение в рацион твердой пищи.

 **Для улучшения процесса эпителизации слизистой оболочки пищевода**:

- прием антацидных препаратов (смотреть п 3.2) на основе гидроксида магния перед основным приемом пищи 3 раза в сутки в течение 7 дней;

- после каждого приема пищи назначается антсептические и обволакивающие препараты на основе поливинокса (Винилин) по 5 мл 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;

- перорально буденосида 0,25мг/мл – 2 мл в смеси с загустителем-мальтодекстрином 5мг в течение 3 месяцев.

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

Противопоказания к проведению:

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

**Показания к гастростоме:**

* 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 трубки для кормления и гипералиментации. 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.

**Виды гастростомии:**

* гастростомия с использованием лапаротомного доступа (тадиционная практика формирования гастростомы путем минилапаротомии характеризуется высоким риском развития осложнений: возникновение свищевого хода, значительной травматизацией кожного покрова и в настоящее время у детей с БЭ практически используется только в исключительных случаях)
* **перкутанная гастростомия** (рентген-ассистированная или эндоскопически-ассистированная) :

 Постановка перкутанной эндоскопически гастростомы применяется двухэтапная методика:

**1-й этап** включает проведение ортоградной эндоскопической баллонной дилатации с последующей постановкой эндоскопически-ассистированной чрескожной гастростомы;

на **2-м этапе** проводится ретроградная рентген-ассистированная баллонная дилатация под короткой седацией при возникновении повторного стеноза пищевода.

* лапароскопически-ассистированная гастростомия (ЛГ)

 включает формирование гастростомы с последующей ретроградной баллонной дилатацией рецидивирующих стриктур пищевода. Баллонная дилатация и постановка гастростомы осуществляются без эндоскопической ассистенции и проводятся только под рентгеноскопическим контролем

 **Анестезиологическое пособие**

 Анестезиологическое пособие у детей с БЭ требует тщательной предоперационной подготовки. При постановке периферического доступа, для фиксации пульсоксиметра и электродов электрокардиографа для укрытия лицевой области в месте прилегания анестезиологической маски используется в качестве фиксирующего материала неадгезивные губчатые повязки. Все манипуляции проводимые анестезиологом производятся с особой осторожностью для предотвращения травматизации кожи и слизистых. При баллонной дилатации у детей с БЭ применяются следующие виды анальгезии:

- интубационный наркоз;

- инагаляционный масочный на самостоятельном дыхании;

- медикаментозная седация.

 Для индукции анестезии используются ингаляционные анестетики или внутривенное введение седативных препаратов. При проведении балонной дилятации и гастростомии у детей отдают предпочтение интубации трахеи, для уменьшения риска возникновения осложнений (аспирация). При выраженной микростомии, анкилоглоссии и патологической установке зубного ряда (наклон в сторону ротовой полости) интубация трахеи бывает затруднена. В таких случаях интубация трахеи производится под эндоскопической ассистенцией.. При проведении ретроградной балонной дилятации интубация трахеи не проводится, а анестезиологическое обеспечение ограничивается ингаляционными анестетиками или медикаментозной седацией.

 **Эффективность:**

* значительная прибавка массы тела,
* восстановление нутритивного статуса,
* улучшение качества жизни пациентов и их социализации

**5.4.3 Операции на кистях и стопах для устранения деформаций [28-29]:** псевдосиндактилии с заключением конечности в коконоподобную оболочку, сгибательные контрактуры пальцев в межфаланговых и пястно-фаланговых суставах, контрактуры запястья.

Цель лечения:

• устранение псевдосиндактелии пальцев кисти и стоп

• устранение контрактуры пальцев и стоп и суставов

• устранение косметического дефекта и улучшение качества жизни пациента.

**Виды операций**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Q81 | Буллезный эпидермолиз | **+** | 86.60, 86.61,86.62, 86.63, 86.69 | Свободный полнослойный лоскут, не уточненный иначе,Свободный полнослойный лоскут на кисть,Другой кожный лоскут на кисть, Свободный полнослойный лоскут другой локализации,Другие виды кожного лоскута другой локализации. |

**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

**Немедикаментозное лечение** (режим, диета и пр.) :

Диета: стол №15.

Режим: общий.
**Медикаментозное лечение**

**Антибактериальная терапия:**

с целью профилактики послеоперационных осложнений:

•*цефалоспорины 1 поколения*: цефазолин, 50-100 мг/кг, внутривенно, однократно за 30-60 минут до операции.

с целью лечения послеоперационных осложнений (курс 5-7 дней):

• *цефалоспорины 2 и 3 поколения:*

цефуроксим, 50-100 мг/кг/сут., в 3-4 введения; внутримышечно или внутривенно;

или цефтриаксон, 20-75 мг/кг/сут., в 1-2 введения, внутримышечно или внутривенно;

или цефаперазон, 50-100 мг/кг/сут., в 2-3 введения, внутримышечно или внутривенно;

•*линкозамиды:*

линкомицин

внутримышечно, 10 мг/кг/сут, через каждые 12 ч.,

внутривенное капельное введение в дозе 10-20 мг/кг/сут., в одно или несколько введений при тяжелых инфекциях и детям от 1 месяца и старше;

•*гликопептиды:*

ванкомицин: 15 мг/кг/сут., не более 2 г/сут., каждые 8 часов, внутривенно, каждая доза должна вводиться не менее 60 мин.
**Обезболивающая терапия** (в послеоперационный период):

ненаркотические анальгетики:

•*парацетамол*, 200 мг, таблетки - из расчета 60 мг на 1 кг массы тела ребенка, 3-4 раза в сутки. Интервал между приемами должен быть не менее 4 часов. Максимальная суточная доза 1,5 г - 2,0 г;

суппозитории парацетамола ректальные 125, 250 мг – разовая доза составляет 10-15 мг/кг массы тела ребёнка, 2-3 раза в сутки, через 4-6 часов;

суспензия парацетамола 120 мг/5 мл, для приема внутрь – разовая доза препарата составляет 10-15 мг/кг массы тела, 4 раза в сутки, интервал между каждым приемом - не менее 4 ч. (доза для детей в возрасте от 1 до 3 мес. определяется индивидуально).

сироп парацетамола для приема внутрь 2,4% 50 мл – детям от 3 до 12 месяцев по ½ -1 чайной ложки (60 -120 мг); от 1 года до 6 лет по 1-2 чайной ложки (120-240 мг); от 6 лет до 14 лет по 2-3 чайной ложки (240-360 мг), 2 – 3 раза в сутки.

Максимальная продолжительность лечения парацетамолом при применении в качестве анальгетика не более 3 дней.

• *суспензия ибупрофена*100 мг/5мл - 200 мл, для приема внутрь, 7-10 мг/кг массы тела, максимальная суточная доза - 30 мг/кг. Интервал между приемами препарата не должен быть менее 6 часов. Продолжительность лечения не более 5 дней, в качестве обезболивающего средства.

опиоидные анальгетики:

• *трамадол* 50 мг/мл -2 мл в растворе для инъекций,

детям от 1 до 14 лет: от 1 мг/кг до 2 мг/кг веса внутривенно, внутримышечно или подкожно. Внутривенные инъекции следует вводить очень медленно или они

должны быть разведены в инфузионном растворе и введены путем инфузии. Дозу можно повторить с интервалом в 4-6-часов.

• *тримеперидин* *2%* -1 мл в растворе для инъекций, детям старше 2 лет, дозировка составляет 0.1 - 0.5 мг/кг массы тела. Противопоказано детям до 2-х лет.

• *морфин 2%*1 мл:

от 2-х до 3-х лет разовая доза составляет 0,1 мл (1 мг морфина), суточная – 0,2 мл (2 мг морфина);

3-4 года: разовая доза - 0,15 мл (1,5 мг), суточная – 0,3 мл (3 мг);

5-6 лет: разовая доза – 0,25 мл (2,5 мг), суточная – 0,75 мл (7,5 мг);

7-9 лет: разовая доза – 0,3 мл (3 мг), суточная – 1 мл (10 мг);

10-14 лет: разовая доза 0,3-0,5 мл (3-5 мг), суточная – 1-1,5 мл (10-15 мг).
**Инфузионная терапия кристаллоидными растворами** с целью замещения и коррекции водно-электролитного обмена:

•*раствор натрия хлорида 0,9%* - вводят 20-30 мл/кг;

• *декстрозы 5%*- в первый день вводят 6 г глюкозы/кг/сут., в последующем – до 15г/кг/сут.

**Препараты крови** с заместительной целью, в зависимости от периоперационной кровопотери:

• *свежезамороженная плазма* (при дефиците объёма циркулирующей крови более 25-30 %, обусловленное кровопотерей, при МНО плазмы более 1,5 (норма 0,7-1,0), переливание внутривенно в дозе 10-20 мл/кг массы);

• *эритроцитарная взвесь*(при дефиците объёма циркулирующей крови более 25-30 %, гематокрите менее 24 %, снижение гемоглобина ниже 70-80 г/л, обусловленное кровопотерей, возникновении циркуляторных нарушений показано переливание в дозе 10-20 мл/кг массы тела.

Или расчет по формуле: гемоглобин в норме - гемоглобин крови пациента \*на массу тела в кг\* 5);

• *тромбоконцентрат* (при снижении уровня тромбоцитов ниже 50\*10/9, на фоне возникшего кровотечения, с дальнейшим поддержанием уровня тромбоцитов 100\*10/9 - переливание внутривенно 1 доза на 10 кг массы) [7].

**Перечень основных лекарственных средств** (имеющих 100% вероятности проведения)

Антибиотики:

• цефазолин 500 мг порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Нестероидные протвовоспалительные средства

• парацетамол, таблетки 200 мг;

• парацетамол, суппозитории ректальные 125, 250 мг;

• парацетамол суспензия для приема внутрь 120 мг/5 мл;

• парацетамол сироп для приема внутрь 2,4% 50 мл;

• ибупрофен, суспензия для приема внутрь 100 мг/5мл - флакон 200 мл со шприцем дозирующим.

Анальгетики:

• трамадол - 50 мг/мл -1 мл раствор для инъекций;

• тримепиридин – 1 или 2% - 1 мл раствор для инъекций;

• морфин – 1% - 1 мл, раствор для инъекции.

Плазмозамещающие и перфузионные растворы

• натрия хлорид 0,9% - 500, 400, 200 мл раствор для внутривенной инфузии;

• декстроза 5% - 500, 400, 200 мл раствор для внутривенной инфузии;
**Перечень дополнительных лекарственных средств** (менее 100% вероятность проведения)

Антибиотики

• цефуроксим, порошок для приготовления раствора для инъекций и инфузий 750мг и 1.5г.;

• цефтриаксон, порошок для приготовления раствора для инъекций 0,5 г и 1,0 г.;

• цефаперазон, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1.0 г.;

• линкомицин, раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 300 мг/мл.;

• ванкомицин, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 500 мг, 1000 мг.

**Профилактические мероприятия:**

• профилактика гнойных послеоперационных осложнений:

предоперационная антибиотикопрофилактика

санация послеоперационных ран
перевязки;

• (использование качественных, зарегистрированных в Республике Казахстан металлоконструкций, динамическое послеоперационное наблюдение, восстановительно-реабилитационное лечение);

• профилактика миграции металлоконструкций (точное выполнение методики операций, использование качественных, зарегистрированных в Республике Казахстан металлоконструкций и инструментов).
**Дальнейшее ведение**

Послеоперационное ведение:

• лечебное положение;
• перевязки;
• обезболивающая терапия;
• антибактериальная терапия.

Ранняя реабилитация:

• ЛФК (дыхательная гимнастика);
• дренажный массаж;
• ингаляции;
• физиолечение;

Диспансерный учет травматолога-ортопеда поликлиники, с частотой посещения 1 раз в 3 месяца до 2-х лет, далее 1 раз в год до 14 лет.
Рекомендации по навыкам здорового образа жизни: плавание, закаливание, занятие спортом [6].

**5.4.4 Особенности оказания стоматологической помощи детям с БЭ [30-32]**

* 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 профитактике 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 (пантенол), что предохраняет кожу лица пациента от дополнительной травмы и возникновения впоследствии новых пузырей.

**Оказание стоматологической помощи проводится согласно утвержденным клиническим протоколам в РК с учетом вышеуказанных рекомендаций.**

**5.5 Дальнейшее ведение: см.пункт 5.4.1, 5.4.2, 5.4.3**

**5.6 Индикаторы эффективности лечения: см.пункт 5.4.1, 5.4.2, 5.4.3**

**6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:**

**6.1 Список разработчиков протокола:**

1. Абишев Асылхан Туреханович – кандидат медицинских наук, заместитель директора РГП на ПХВ «Казахского научного центра дерматологии и инфекционных заболеваний» МЗ РК.
2. Утегенова Алия Казиевна – кандидат медицинских наук, дерматовенеролог отдела клинического мониторинга РГП на ПХВ «Казахский научный центр дерматологии и инфекционных заболеваний» МЗ РК.
3. Оспанова Санимбала Алмешевна – кандидат медицинских наук, заведующая отделом научного менеджмента, международного сотрудничества и образования РГП на ПХВ «Казахский научный центр дерматологии и инфекционных заболеваний» МЗ РК.
4. Цой Наталья Олеговна – доктор PhD, дерматовенеролог, дерматокосметолог, доцент кафедры дерматовенерологии НАО «Медицинский университет Астана».
5. Дзисюк Наталья Владимировна – кандидат биологических наук, врач лаборант, специалист лаборатории РГП на ПХВ «Казахский научный центр дерматологии и инфекционных заболеваний» МЗ РК.
6. Таубаева Айнур Абимуллаевна – врач дерматовенеролог, заведующий стационарным отделением РГП на ПХВ «Казахский научный центр дерматологии и инфекционных заболеваний» МЗ РК.

8) Харамов Исамдун Каудунович – кандидат медицинских наук, врач детский ортопед высшей категории, заведующий отделением детского ортопедического центра **«**Университетская клиника НАО КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова».

9) Афлатонов Нуржан Бакытбекович - врач 1 категории по детской хирургии, магистр общественного здравоохранения АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии» МЗ РК.

10) Назарова Альфия Зунуновна - кандидат медицинских наук, врач педиатр-диетолог–гастроэнтеролог, заведующая консультативно-диагностическим отделением АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии» МЗ РК.

11) Жабакова Жанна Маратовна - врач генетик, РГП на ПХВ «Больница Медицинского центра Управления Делами Президента Республики Казахстан».

12) Деточкина Виолетта Робертовна - кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической и хирургической стоматологии НАО «Медицинский университет Астана».

13) Рузденова Алтынай Сапаровна - врач стоматолог, НАО КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова.

14) Шаяхметова Мейрамгуль Кожахметовна – доцент, врач стоматолог, НАО КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова, кафедра ортопедической стоматологии.

15) Розахунов Ролан Незаргожаевич - врач, детский хирург, Алматинская региональная детская клиническая больница

16) Кипшакбаев Рафаиль Копбосынович - доцент кафедры эпидемиологии, доказательной медицины и биостатистики Казахстанского медицинского университета «Высшая школа общественного здравоохранения»

**6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов**: нет.

**6.3 Список рецензентов:**

1. Батпенова Гульнара Рыскельдыевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии и дерматокосметологии НАО «Медицинский Университет Астана», Президент Казахстанской Ассоциации дерматовенерологов, дерматокосметологов.
2. Дуйсенов Нурлан Болатович – заведующий кафедры травматологии Российского-Казахского университета.

3) Абильдинова Гульшара Жусуповна - заведующий 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. Epidermolysis bullosa: diagnostic guidelines in the laboratory setting. Br J Dermatol. 2019 Aug 22.
4. 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
5. 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 Epidermolysis bullosa: Evidence-based Guideline. Br J Dermatol. 2019 Aug 9.
6. 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.
7. Fine JD. Epidemiology of Inherited Epidermolysis Bullosa Based on Incidence and Prevalence Estimates From the National Epidermolysis Bullosa Registry. JAMA Dermatol 2016; 152:1231.
8. Clinical practice guidelines for laboratory diagnosis of EB, C. Has et al., 2019
9. 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.
10. 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.
11. Pope E., Lara-Corrales I., Mellerio J. et al. A consensus approach to wound care in epidermolysis bullosa. J Am Acad Dermatol 2012; 67 (5): 904–917.
12. Альбанова В.И., Гольченко В.А. Лечение буллезного эпидермолиза. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2013; 4: 21–24.
13. 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.
14. 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.
15. Bruckner-Tuderman L. Newer Treatment Modalities in Epidermolysis Bullosa. Indian Dermatol Online J. 2019.
16. Prodinger C, Reichelt J, Bauer JW, Laimer M. Epidermolysis bullosa: Advances in research and treatment. Exp Dermatol. 2019 May 29.
17. M Peter Marinkovich, William D James et al. Epidermolysis Bullosa Differential Diagnoses. May, 2018.
18. Surasak Puvabanditsin, Dirk M Elston. Pediatric Epidermolysis Bullosa Differential Diagnoses. Feb, 2017.
19. Eady R.A.J. (1992) Current Perspectives and Differential Diagnosis in Epidermolysis Bullosa. In: Lin A.N., Carter D.M. (eds) Epidermolysis Bullosa. Springer, New York, NY.
20. 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.
21. 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.
22. Has C, Fischer J. Inherited epidermolysis bullosa: New diagnostics and new clinical phenotypes. Exp Dermatol 2018.
23. 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.
24. Allison L. Limmer et al. Topical Diacerein Ointment for Epidermolysis Bullosa Simplex. Skin Therapy Letter. 2019;24(3):7-9 <https://emedicine.medscape.com/article/909549-overview>
25. DallOglio L. et. All Endoscopic management of esophageal stenosis in children: New and traditional treatment. World J Gastrointest Endosc, 2016;25;8(4):212-219
26. Gollu G et. all Balloon dilatation in esophageal strictures in epidermolysis bullosa and the role of anesthesia. Dis. Esophagus. 2017; 30(3):1-6
27. 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
28. Tuncer S et all An algorimic approach for the management of hand deformities in dystrophic epidermolisis bullosa. J Plast Surg Hand Surg 2018; 52(2) :80-86
29. Sternick MB et all Treatment of feet deformities in epidermolysis bullosa. Int Orthop. 2016; 40(7):1361-1365
30. Короленкова М.В. стоматологическое лечение детей с дистрофическим буллезным эпидермолизом //стоматология. 2015(2):34-36
31. Kummer TR et all Oral manifestations and challenges in dental treatment of epidermolysis bullosa dystrophica. J Dent Child. 2013; 80(2) :97-100
32. Kramer SM et all Oral health care for patients with epidermolysis bullosa – best clinical practice guidelines. Int J Paediatr. Dent/ 2012;22 Suppl 1:1-35