

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДАГЕСТАНСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Гаджимурадова Камилла Маратовна

**Клинико-эпидемиологические особенности врождённого буллёзного
эпидермолиза и оказание медицинской помощи пациентам**

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Жукова Ольга Валентиновна

Махачкала – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	22
1.1. Молекулярно-генетические основы и классификация врождённого буллёзного эпидермолиза.....	22
1.2. Эпидемиология врождённого буллёзного эпидермолиза	23
1.3. Клинические аспекты и диагностика врождённого буллёзного эпидермолиза.....	25
1.3.1. Клинические проявления и осложнения врождённого буллёзного эпидермолиза.....	25
1.3.2. Дифференциальная диагностика врождённого буллёзного эпидермолиза...	31
1.3.3. Лабораторная диагностика врождённого буллёзного эпидермолиза	36
1.4. Профилактика врождённого буллёзного эпидермолиза и его осложнений....	40
1.5. Телемедицинские технологии в дерматологии.....	44
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	49
2.1. Объект исследования и клинические подходы	49
2.2. Лабораторные методы исследования	56
2.3. Статистическая обработка результатов исследования.....	58
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ВРОЖДЁННЫМ БУЛЛЁЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ	60
3.1. Клинические и лабораторные исследования в верификации врождённого буллёзного эпидермолиза.....	60
3.2. Клинические формы и тяжесть течения врождённого буллёзного эпидермолиза.....	83
3.3. Сопутствующие заболевания, осложнения врождённого буллёзного	

эпидермолиза и организация их профилактики.....	91
3.4. Подход к терапии врождённого буллёзного эпидермолиза и её результаты	100
ГЛАВА 4. АПРОБАЦИЯ ДИСТАНЦИОННОГО ФОРМАТА ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ВРОЖДЁННЫМ БУЛЛЁЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ	113
ГЛАВА 5. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ВРОЖДЁННОГО БУЛЛЁЗНОГО ЭПИДЕРМОЛИЗА, ВЛИЯНИЕ ЭКЗОГЕННЫХ ФАКТОРОВ НА КОЖНЫЙ ПРОЦЕСС	118
ГЛАВА 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	128
ВЫВОДЫ.....	138
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	140
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	142
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	143
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	145
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Дерматологический опросник «Качество жизни больных буллёзным эпидермолизом»	165
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Рекомендации по фотофиксации участков тела больного.....	168
ПРИЛОЖЕНИЕ В. Патология систем и органов у больного ВБЭ.....	168
ПРИЛОЖЕНИЕ Г. Бермингемский индекс тяжести буллезного эпидермолиза ..	169
ПРИЛОЖЕНИЕ Д. Пример подсчета баллов при буллёзном эпидермолизе.....	170

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность тема исследования

Врождённый буллёзный эпидермолиз (ВБЭ) является редким (орфанным) генетическим заболеванием, который вошёл в этот перечень Министерства здравоохранения России с мая 2014 года. Согласно пункту 1 статьи 44 Федерального закона от 21 ноября 2011 года №323 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» орфанным считается в Российской Федерации заболевание, имеющее распространённость не более 10 случаев на 100 000 населения [52]. Однако в перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни или инвалидности (Федеральный регистр), в целях обеспечения лекарственными препаратами, специализированными продуктами лечебного питания и перевязочными материалами больные ВБЭ не вошли [40]. Между тем категория больных с этим генодерматозом пожизненно нуждаются в обеспечении изделиями медицинского назначения. Региональный бюджет обеспечивает их лекарственными средствами в соответствии с приложением №1 Постановления Правительства Российской Федерации от 30 июля 1994 г. № 890 "О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения" [41] как группу населения с «системными хроническими тяжёлыми заболеваниями кожи». Впервые в 2019 году Министерство здравоохранения Республики Дагестан снабдило больных ВБЭ годовой потребностью лекарственных препаратов и перевязочного материала. Был объявлен тендер, произведена закупка и распределение лекарственных средств по районам проживания пациентов.

В то же время согласно пункту 8 приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 года №917н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или)

наследственными заболеваниями» (зарегистрировано в Минюсте России 21 декабря 2012 г. N 26301) «при наличии медицинских показаний лечение больных проводится с привлечением врачей - специалистов по специальностям, предусмотренным Номенклатурой специальностей специалистов...» [43]. Именно пациенты с ВБЭ в процессе динамического наблюдения нуждаются в квалифицированной медицинской помощи, требующей использование специальных методов и сложных медицинских технологий [54]. Мы изучили состояние вопроса со статистическим учётом этих больных, обеспечением их ИМН и оказанием специализированной медицинской помощи в Республике Дагестан.

Так, в Республике Дагестан высокая распространённость ВБЭ, однако в ГБУ РД РКВД и Минздраве Дагестана не ведётся республиканский регистр больных ВБЭ. Они находятся на учёте у специалистов первичного звена центральных городских (ЦГБ) и районных (ЦРБ) больниц. Актуализированный список пациентов ВБЭ, проживающих в республике, мы уточнили путём письменного запроса главным врачом всех ЛПУ субъекта. Были поставлены вопросы о количестве больных ВБЭ, состоящих на диспансерном учёте, их возрасте и развёрнутом клиническом диагнозе, наличии инвалидности, обеспечении изделиями медицинского назначения, оказании им симптоматической специализированной медицинской помощи.

Согласно поступившим ответам, в Дагестане на начало 2020 года в первичном звене числилось 146 больных ВБЭ и, следовательно, распространённость, согласно этим данным, должна составлять 46,6 на 1 миллион населения Дагестана. В то же время в регистре республиканского генетического центра значатся 103 больных ВБЭ. Вышеизложенные противоречивые статистические данные указывают на отсутствие должного учёта больных ВБЭ в Республике Дагестан. Мы провели анализ предоставленных руководителями медицинских учреждений ответов на поставленные нами вопросы. Эти данные позволяют шире изучить состояние проблемы учёта, предоставления медицинских услуг и лекарственных препаратов больным ВБЭ в республике. В

Таблице 1 отражены данные о наличии инвалидности, постановки на диспансерный учёт и профиль специалистов, ведущих их динамическое наблюдение.

По данным Таблицы 1, $74,7 \pm 3,6\%$ больных ВБЭ признаны инвалидами, и, следовательно, обеспечены мерами социальной защиты, а $15,1 \pm 2,96\%$ не предоставили материалы в медико-социальную экспертизу для освидетельствования и об $10,3 \pm 2,98\%$ информация в предоставленных отчётах отсутствует. Из Таблицы 1 вытекает, что 112 ($76,71 \pm 3,5\%$) пациентов ВБЭ поставлены на диспансерный учёт и больше половины сделали это в возрасте до 2-х лет – $54,1 \pm 4,12\%$. Однако $17,1 \pm 3,12\%$ не наблюдаются у специалиста первичного звена, а информация об $6,16 \pm 1,99\%$ отсутствует. Это требует обследования всех пациентов ВБЭ и постановки их на диспансерный учёт по месту жительства.

Согласно Таблице 1, $46,57 \pm 4,13\%$ пациентов находятся под диспансерным наблюдением республиканского центра генетики, $74,7 \pm 3,6\%$ – у дерматовенеролога амбулаторно-поликлинического звена и $2,05 \pm 1,17\%$ – у педиатра. Одновременно у двух из этих специалистов наблюдаются 65 ($44,5 \pm 4,11\%$) пациентов ВБЭ. Не вовлечены в процесс динамического наблюдения смежные специалисты, что неминуемо ведёт к нарушению оптимальной маршрутизации, снижению уровня предоставляемой медицинской помощи и, как следствие, развитию тяжёлых осложнений, а также значительному ухудшению качества жизни этого контингента больных.

Таблица 1- Инвалидность и диспансерное наблюдение больных ВБЭ

Инвалидность							
Возраст постановки на учёт	Инвалидность имеется					Инвалидности нет	Всего (n=146)
	До 2 лет	2–7 лет	8–15 лет	15–30 лет	Старше 30		
Пациенты ВБЭ (человек)	45 (30,82±3,82%)	22 (15,07±2,96%)	10 (6,85±2,09%)	20 (13,7±2,85%)	6 (4,1±1,64%)	22 (15,1±2,96%)	131 (89,72±2,51%)
Итого	109 (74,7±3,6%)						(на 15 (10,3±2,98%) человек нет информации)
Диспансерный учет							
Постановка на диспансерный учёт	Состоит на диспансерном учёте					Не состоит на диспансерном учете	Всего (n=146)
Пациенты ВБЭ (человек)	79 (54,1±4,12%)	18 (12,33±2,72%)	9 (6,16±1,99%)	2 (1,4±0,97%)	4 (2,74±1,35%)		
Итого	112 (76,71±3,5%)						(на 9 (6,16±1,99%) человек - нет информации)
Специалист, у которого пациенты состоят на диспансерном учёте							
1.Генетик (из них на учёте еще у другого специалиста)	53 человека: 1-только у генетика (51-еще и у №2; 1- ещё у №2, №3)	9 человек: 2-только у генетика (6-еще и у №2; 1- ещё у №2, №3)	6 - ещё и у №2	-	-		68 (46,57±4,13%)

Продолжение Таблицы 1

2. Дерматолог (из них на учете еще у другого специалиста)	78 человек: 26 - только у дерматолога (51 - еще у №1; 1 - еще у №1 и №3)	16 человек: 9 - только у дерматолога (6 - еще у№1; 1 - еще у №1 и №3)	9 человек: (5- только у дерматолога; 4 - еще у№1)	2 - только у дерматолога	4- только у дерматолога		109 (74,7±3,6%)
3. Педиатр (из них на учете еще у другого специалиста)	2 человека: 1 - только у педиатра (1- еще у №1 и №2)	1 - еще у №1 и №2					3 (2,05±1,17%)
4. Терапевт (из них на учёте еще у другого специалиста)							-
5. Другой специалист							-

В запросе к районным и городским ЦГБ и ЦРБ также содержался вопрос об оказанных больным с ВБЭ медицинской помощи и услугах. Ответы были систематизированы и отражены в Таблице 2.

Таблица 2 - Медицинская помощь, оказанная больным ВБЭ

Предоставленные услуги	Медицинские услуги оказаны (n=146)		
	да		нет
Получает перевязочный материал	От государственных структур -	От общественных организаций: 36 (24,7±3,57%)	110 (75,34±3,57%) человек (по данным районных дерматологов по месту регистрации);
Получает лечебное питание	От государственных структур -	От общественных организаций -	на 2 (1,4±0,97%) больных нет информации
Стационарное лечение	Где оказана наиболее квалифицированная медицинская помощь (указывается ЛПУ наиболее высокого уровня оказания медицинской помощи)		
	Число больных	РКВД	Межрайонный КВД
	144 (98,6±0,97%)	56 (38,36±4,02%)	53 (36,3±3,98%)
			ЦРБ, ЦГБ
			Республиканские учреждения (за исключением РКВД)
			Федеральные Научно-медицинские центры
			ЛПУ в других регионах России за рубежом
			на 2 (1,4±0,97%) больных нет информации

Как видно из Таблицы 2, государственные учреждения оказывают пациентам специализированную медицинскую помощь, которую получили 144 (98,6±0,97%) больных (на 2 пациентов информация не поступила), 109

(74,7±3,6%) из них – в республиканском и межрайонном КВД. Таким образом, большая часть таких пациентов регистрируется в структурах дерматовенерологической службы республики. Необходимо отметить, что лишь 2 (1,4±0,97%) пациента получили медицинскую помощь в республиканских учреждениях у смежных специалистов. Налицо отсутствие взаимодействия между специалистами смежных специальностей по оказанию медицинской помощи больным ВБЭ. Для координации их междисциплинарного взаимодействия целесообразно создание Комиссии при Центре ВБЭ, созданной из ведущих специалистов смежных специальностей для консультирования и согласования алгоритма маршрутизации пациента с ВБЭ. Из Таблицы 2 также вытекает, что перевязочный материал получали лишь 36 (24,7±3,57%) и все от негосударственных структур, а лечебное питание не получал никто. Необходимо наладить учёт пациентов и организовать финансирование персонализированной закупки перевязочного материала силами Министерства здравоохранения Республики Дагестан и ГБУ РД РКВД.

По информации, предоставленной руководителями ЛПУ, мы провели анализ клинического диагноза, с которым пациенты состоят на диспансерном учёте и диагноз, с которым пациент направлен в ЛПУ врачом амбулаторно-поликлинического звена (Таблица 3).

Как видно из Таблицы 3, на момент проведения исследования на диспансерном учёте с верифицированным типом ВБЭ состоят 38 (26,0±3,63%) больных: 29 (19,86 ± 3,3%) с простым врожденным буллёзным эпидермолизом (ПВБЭ) и 19 (13,0 ± 2,78%) с дистрофическим врождённым буллёзным эпидермолизом (ДВБЭ). Тип ВБЭ, как правило, установлен у них либо в одном из федеральных научно-исследовательских центрах, либо в медицинском учреждении республиканского уровня. Мы отметили, что 67,12 ± 3,89% больных состоят на диспансерном учёте с неуточнённым типом ВБЭ. По этой причине прогнозировать развитие у них заболевания, последствия для потомства и организовывать персонализированные профилактические мероприятия не представляется возможным. Тип и субтип ВБЭ в нашей стране

идентифицируются на основании клинико-anamнестических данных, так как молекулярно-генетические исследования недоступны в регионах. В такой ситуации отсутствие необходимых компетенций у врачей на разных уровнях маршрутизации пациентов приводит к подобной ситуации. Так, в 145 (99,3±0,69%) случаях в диагнозе направившего на госпитализацию больного медицинского учреждения первичного звена отсутствовал тип ВБЭ, либо ошибочно указан диагноз экземы, поздней кожной порфирии или себореи. И этот недостаток в работе с больными ВБЭ необходимо устранить силами ведущих специалистов дерматовенерологической службы республиканского уровня путём внедрения разработанного алгоритма обследования больных с симптомами ВБЭ и верификации у них клинического диагноза, дистанционного консультирования врачей первичного звена в режиме «врач-врач» [11].

Таблица 3 - Клинический диагноз и диагноз учреждения, направившего пациента

Клинический диагноз, с которым пациент состоит на диспансерном учёте (абсолютный показатель/%)		Диагноз, с которым пациент направлен в ЛПУ специалистом первичного звена (абсолютный показатель/%)
ВБЭ неуточненный	98 (67,12 ± 3,89%)	Экзема конечностей - 1 (0,68±0,68%); Поздняя кожная порфирия -1 (0,68±0,68%); ВБЭ без указания типа – 96 (65,75±5,93%)
ВБЭ простой тип	29 (19,86 ± 3,3%)	Себорея - 1 (0,68±0,68%); ВБЭ без указания типа- 28 (19,18±3,26%)
ВБЭ дистрофический тип	19 (13,0 ± 2,78%)	ВБЭ без указания типа - 18 (12,33±2,72%); ВБЭ дистрофический - 1 (0,68±0,68%)
ВБЭ пограничный тип	-	-
Киндлер-синдром	-	-
Итого (n=146)	146 (100%)	146 (100%)

В 2019 году силами Минздрава Республики Дагестан для пациентов, страдающих ВБЭ, впервые централизованно закуплены и предоставлены изделия

медицинского назначения (ИМН). Результаты нами проанализированы в начале 2020 года. Для этого мы связались со всеми пациентами и предоставили им анкеты для заполнения. Итоги этого анкетирования отражены в Таблице 4 [11]. Между тем нами установлено лишь 127 больных ВБЭ, проживающих на территории нашего региона. Это указывает на упущения в регистрации, организации диспансерного учёта и наблюдения больных ВБЭ на уровне первичного звена.

Таблица 4 – Обеспечение изделиями медицинского назначения больных ВБЭ Республики Дагестан в 2019 году

Получили перевязочный материал (абсолютный показатель/ %, при n=127)				Не получили перевязочный материал (абсолютный показатель/%, при n=127)
86 (67,72±4,15%)				41 (32,28±4,15%)
Достаточное количество	Недостаточное количество	Невостребованные ИМН получили	С опозданием на год	
33 (25,28±3,89%)	28 (22,05±3,68%)	60 (47,24±4,43%)	86 (67,72±4,15%)	

Как видно из Таблицы 4, удовлетворены количеством обеспеченных ИМН лишь 33 (25,98±3,89%) пациента, но им был предоставлен также и невостребованный перевязочный материал, который они не могли использовать. Такой ответ в анкете дали 47,24±4,43% опрошенных. Вызвано это тем, что ИМН выделялись без учёта типа, субтипа и индивидуальных потребностей больного. Их потребности не были изучены при формировании заявки на закупку ИМН. В то же время 32,28±4,15% вообще не получили перевязочный материал и их не информировали о такой услуге республиканского Минздрава, а у 22,05±3,68% предоставленные ИМН не покрывали годовую потребность. Обеспечение ИМН за 2019 год было проведено в начале 2020 года из-за сложности в формировании

заявки на фоне отсутствия республиканского реестра больных ВБЭ и их персонализированной потребности. В проведённом анкетировании 25 (19,69±3,53%) респондентов не смогли дать ответ на вопросы, в достаточном или в недостаточном количестве был получен вышеуказанный материал. Из вышеизложенного мы сделали выводы о необходимости персонализированного подхода при формировании заявки на обеспечение ИМН больных ВБЭ и качественно иного уровня организации их информирования, динамического наблюдения и адресного снабжения [11].

Отсутствие учёта, алгоритмов верификации, динамического наблюдения и персонализированной медицинской помощи больным с врождённым буллёзным эпидермолизом определяет актуальность и научно-практическую целесообразность диссертационной работы.

Степень разработанности темы исследования

Проведённым нами предварительным исследованием установлено 137 пациентов с ВБЭ на территории нашей республики, что составляет 32,85±2,3% от всего контингента больных ВБЭ Российской Федерации (417 больных ВБЭ в нашей стране). Однако этот контингент не исследован, не верифицирован их тип и субтип, не изучены нарушения в их генах, а это могло бы значительно дополнить международную базу данных мутаций, ассоциированных с тем или иным фенотипом ВБЭ, и научные данные.

Тяжёлое состояние пациентов с ВБЭ с проживанием в отдалённых от региональных медицинских центров, опасность инфицирования новой коронавирусной инфекцией на очном приёме создают проблему их транспортировки к специалисту, либо консультирования на дому. В отечественной литературе научных работ по комплексному подходу к дистанционному формату диспансерного наблюдения больных ВБЭ найти не удалось.

Цель исследования

Разработать алгоритмы диагностики и оказания медицинской помощи больным с врождённым буллёзным эпидермолизом с учётом клинико-эпидемиологических особенностей в регионе Дагестана.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-эпидемиологические особенности, индекс тяжести, сопутствующие заболевания и осложнения у больных врождённым буллёзным эпидермолизом, а также их индивидуальную потребность в изделиях медицинского назначения.

2. По результатам выявленных закономерностей сформировать актуализированный реестр пациентов с врождённым буллёзным эпидермолизом; согласно реестру организовать их обеспечение изделиями медицинского назначения.

3. На основе установленных клинических характеристик разработать персонализированные подходы к диагностике и терапии врождённого буллёзного эпидермолиза; оценить их эффективность.

4. Определить генетические мутации, семейный анамнез, влияние экзогенных факторов на течение врождённого буллёзного эпидермолиза и разработать рекомендации по его профилактике.

5. Установить роль телемедицинских технологий в оказании медицинской помощи пациентам с врождённым буллёзным эпидермолизом.

Научная новизна

1. Установлена эпидемиология клинических типов (субтипов) врождённого буллёзного эпидермолиза в самой его многочисленной популяции России, а также формы наследования, сопутствующие заболевания, осложнения и степень

тяжести при них; установлены патогномичные и вероятные признаки каждого типа.

2. Изучен возраст манифестации заболевания и динамика его клинического течения при каждой клинической форме врождённого буллёзного эпидермолиза.

3. В результате молекулярно-генетического обследования пациентов с врождённым буллёзным эпидермолизом выявлены патогенные мутации, ранее не описанные в научной литературе и не содержащиеся в международной базе данных.

4. С учётом установленных факторов сезонного изменения степени тяжести разработаны и апробированы подходы к терапии, а также рекомендации по предупреждению ухудшения качества жизни больных при каждом типе врождённого буллёзного эпидермолиза.

5. Дистанционный режим диспансерного наблюдения адаптирован к оказанию медицинской помощи пациентам с врождённым буллёзным эпидермолизом.

6. Изучено воздействие природно-климатических факторов и наружных процедур на состояние кожного процесса у больных врождённым буллёзным эпидермолизом.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в ходе исследования результаты позволили создать актуализированный реестр больных врождённым буллёзным эпидермолизом, а также комиссию при Центре ВБЭ ГБУ РД РКВД (приложение №2 к приказу Минздрава РД от 17.012020 №43-Д) из ведущих смежных специалистов практического здравоохранения Республики Дагестан; разработать алгоритмы с комбинированным (синхронно-асинхронным) форматом дистанционной диагностики, лечения и профилактики больных врождённым буллёзным эпидермолизом, их персонализированное обеспечение ИМН, что положительно повлияло на качество жизни пациентов, страдающих ВБЭ.

Основные положения диссертационной работы внедрены и используются в клинической практике государственного бюджетного учреждения Республики

Дагестан «Республиканский кожно-венерологический диспансер» (ГБУ РД РКВД г. Махачкала), получен акт № 20-905 от 30.10.2020г. о внедрении «Школы обучения матерей» по уходу за больными врожденным буллезным эпидермолизом в клинике ГБУ РД РКВД. Подходы к обследованию, лечению, профилактике и диспансерному наблюдению этих пациентов внедрены в медицинские учреждения подведомственные Министерству здравоохранения Республики Дагестан (ЦРБ, ЦГБ) (Приказ №1155-Л МЗ РД от 03.09.2021 года «Об оказании медицинской помощи больным врожденным буллезным эпидермолизом»), а также в учебный процесс на кафедре кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

На обучающих мероприятиях, проведенных в 2020-2021 годах совместно ФГБОУ ВО «ДГМУ» Минздрава России и Минздравом Республики Дагестан, таких, как: «Организация паллиативной помощи и ведение больных врожденным буллезным эпидермолизом» (семинар от 30.04.2020г.), «Организация взаимодействия смежных специалистов при диспансерном наблюдении больных врожденным буллезным эпидермолизом» (семинар от 01.12.2020 г.), «Организация работы дерматовенерологической службы в период пандемии COVID 19» (конференция от 30.04.2021г.) дерматовенерологами, педиатрами и терапевтами приобретены новые профессиональные компетенции, необходимые для оказания медицинской помощи больным ВБЭ.

Методология и методы исследования

Формой организации диссертационного исследования является симбиоз методов теоретического и эмпирического познания с анализом клинических изысканий научной базы проблемы буллезного эпидермолиза. Методы исследования определены отечественными и мировыми научными разработками, которые обусловили тактику достижения поставленной цели и задач.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В идентификации мутаций и клинических форм ВБЭ необходимо комплексное клинико-инструментальное обследование, сбор семейного анамнеза и медико-генетический анализ.

2. В ряде субэтнических популяций, представленных в одиннадцати административных районах Республики Дагестан, распространена рецессивная мутация гена, обуславливающая в гомозиготном состоянии клиническое проявление рецессивного ДВБЭ.

3. Установлена патогномоничная тетрада (кариес, анемия, фоточувствительность, дисфункция ЖКТ), которая может рассматриваться в качестве вероятного признака ПВБЭ; пограничный врожденный буллёзный эпидермолиз (ПрВБЭ) отмечен манифестацией кариеса и патологии ЖКТ, рубцовой алопецией волосистой части головы. Для пациентов с ДВБЭ свойственна преимущественно сочетанная дисфункция органов и систем: анемия, кариес, поражение ЖКТ, фоточувствительность кожи, алопеция волосистой части, контрактуры и псевдосиндактилии, анонихия, аплазия кожи, снижение остроты зрения и отставание в физическом развитии.

4. Резкое прогрессирование поражения кожи при ВБЭ отмечается в летний период. Для его предупреждения нужно создать безопасную окружающую среду: избегать травматизации кожных покровов и проводить охлаждение окружающего воздуха.

5. Пациентам с ПВБЭ локализованным Вебера-Кокейна в летний период, нужно ограничить физическую активность (ходьба, занятия писанием, спортивные игры), необходимо находиться в охлаждённом помещении, передвигаться по дому в лёгких носках, часто обрабатывать конечности холодной водой, а в зимнее время нежелательно перегревать ступни чрезмерно тёплой обувью и носками. Им целесообразно проводить частую смену обуви (обязательно мягкая обувь), чтобы не допускать трения одних и тех же участков кожи.

6. Больным ВБЭ предписаны ванны с корой дуба, травой ромашки, календулы или череды, примочки из охлаждённого водного отвара этих трав на очаги поражения, а также исключение прямого воздействия солнечных лучей на кожу и пребывания в условиях высоких температур.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Сформулированные в диссертации научные положения, выводы и рекомендации обоснованы теоретическими решениями и экспериментальными данными, полученными в результате обследования всей популяции больных ВБЭ в Республики Дагестан, и не противоречат известным положениям наук; базируются на строго доказанных выводах, согласуются с известным опытом создания и совершенствования знаний.

Результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на:

– семинаре «Организация паллиативной помощи и ведение больных врождённым буллёзным эпидермолизом» 30.04.2020 года (совместный приказ МЗ РД и ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России №303Д-Л/546-к от 08.04.2020 г.) (г. Махачкала);

– семинаре «Организация взаимодействия смежных специалистов при диспансерном наблюдении больных врождённым буллёзным эпидермолизом» 01.12.2020 года (совместный приказ МЗ РД и ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России №961-Л/116-к от 11.11.2020 г.) (г. Махачкала);

– 14 Международном Форуме дерматовенерологов и косметологов с докладом «Клинико-эпидемиологические особенности врождённого буллёзного эпидермолиза в Республике Дагестан», 18 марта 2021 года (г.Москва);

– Международной студенческой научно-практической конференции «Актуальные проблемы современной стоматологии: сегодня и завтра», посвященной 30-летию Независимости Казахстана, проведенного на базе НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет» с докладом «Телемедицинские технологии в верификации и динамическом наблюдении

больных врожденным буллёзным эпидермолизом» 30.03.2021 года (г. Алматы, Казахстан);

– Республиканской научно-практической видеоконференции с международным участием «Витебские дерматологические чтения: неотложная дерматология» с докладом «Клинико-эпидемиологические аспекты врожденного эпидермолиза в Республике Дагестан» 05.04.2021 года (г. Витебск, Беларусь);

– Республиканской конференции «Организация работы дерматовенерологической службы в период пандемии COVID 19» 30.04.2021 года (совместный приказ МЗ РД и ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России №611-Л/45-к от 05.04.2021 г.) (г.Махачкала);

– III Межрегиональном научно-образовательном форуме молодых исследователей «От идеи до проекта» 23–24 апреля 2021 года, ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный университет» (г. Махачкала);

– XXXVIII научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения»: «Пациент-ориентированные дерматовенерология и косметология» 14 мая 2021 года с докладом «Клинико-генетические особенности и распространенность врождённого буллёзного эпидермолиза в Республике Дагестан» (г. Москва);

– III межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Интегративная и синтетическая дерматовенерология» 26 мая – 28 мая 2021 года с докладом «Теледерматология в верификации клинического диагноза и диспансерного наблюдения больных врождённым буллёзным эпидермолизом» (г. Смоленск);

– Всероссийском конгрессе по медицинской микробиологии, эпидемиологии, клинической микологии и иммунологии (XXIV Кашкинские чтения) 9–11 июня 2021 с постерным докладом «Клиническая телемедицина в обеспечении квалифицированной медицинской помощи больных буллезным эпидермолизом» (г. Санкт-Петербург);

- Республиканской научно-практической конференции «Применение высоких медицинских технологий в медицине» 11–12 июня 2021 года с докладом «Телемедицинские технологии в диагностике и диспансерном наблюдении пациентов в врождённым буллёзным эпидермолизом» (г. Андижан, Узбекистан);
- V конференции дерматовенерологов и косметологов Северо-Кавказского федерального округа 11 июня 2021 года с докладами «Верификация клинических форм буллёзного эпидермолиза – роль ДНК диагностики, анамнеза и клинического обследования» и «Цифровые технологии в диагностике и диспансерном наблюдении больных буллёзным эпидермолизом» (г. Нальчик);
- 11-м Межрегиональном форуме дерматовенерологов и косметологов 5–6 октября 2021 года с докладом «Региональные особенности буллёзного эпидермолиза и подходы к его профилактике» (г. Москва);
- научно-практической и учебно-методической конференции с международным участием, посвящённой 70-летию профессора кафедры хирургических болезней и реанимации Абдурахманова Мамура Мустафаевича «Современная медицина и информационные технологии в процессе обучения в период пандемии COVID-19» 22 января 2022 года с докладом «Организация дерматологической помощи больным буллезным эпидермолизом в дистанционном формате» (г. Бухара, Узбекистан).

Апробация состоялась на заседании кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России и приглашенных специалистов ГБУ РД «Республиканский кожно-венерологический диспансер», протокол № 6 от «15» февраля 2022 года.

Соответствие паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки) и области исследования, а именно: п. 1–4, п. 6–8.

Публикации по теме работы

По теме диссертации опубликовано 16 работ, в том числе 6 научных статей в журналах, включенных в Перечень РУДН / Перечень ВАК при Минобрнауки России; 10 публикаций в иных изданиях.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 170 страницах машинописного текста и состоит из введения, 6 глав - обзора литературы, материалов и методов исследований, 3 глав собственных исследований и заключения; выводов, практических рекомендаций, приложения, иллюстрирована 10 рисунками и 19 таблицами. Список литературы содержит 179 источников, из которых 68 отечественных и 111 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Молекулярно-генетические основы и классификация врождённого буллёзного эпидермолиза

Врождённый буллёзный эпидермолиз (ВБЭ) относится к редким наследственным генетическим заболеваниям кожи, вызванным мутациями в генах, регулирующих синтез структурных белков кожи: кератин 5 и 14, лектин, плакфиллин-1, десмоплакин, ламинин 332, интегрин $\alpha\beta 4$, коллагены VII и XVII типов, киндлин-1 [66, 68]. Эти белки прекращают вырабатываться, либо становятся функционально или структурно неполноценными. В результате нарушаются межклеточные связи в эпидермисе (эпителии слизистой) или дермоэпидермальном (эпителио-слизистом) соединении и уменьшается устойчивость кожи и слизистой оболочки к механическим воздействиям, что ведет к формированию пузырей и эрозий [64]. На сегодняшний день все известные мутации в генах, ассоциированные с тем или иным фенотипом ВБЭ, отражены в международной базе - Менделеевское наследие у человека (Online Mendelian Inheritance in Man – OMIM). Так, для ПВБЭ характерны мутации в нескольких генах: ECRH5 [126], DST (BPAG1) [106], ITGA6 [155], ITGB4 [168], TGM5 [121], PLEC [133], PKP [134], KRT5/KRT14 [80], DSP [119], CDSN [117], CHST8 [82], JUP [144]. При ДВБЭ отмечается мутация в одном гене – COL7A1 [177], а при ПрВБЭ в генах CD151 [87], LAMA3/LAMB3/LAMC2 [122], COL17A1 [149], ITGA3 [111], ITGA6/ITGB4 [157], BP180, BPAG2. Мутация в гене FERMT1 [124] вызывает клиническую манифестацию Киндлер-синдрома. Киндлер синдром (КС) - редкий генодерматоз с аутосомно-рецессивной формой наследования. Мутации зафиксированы на двух аллелях гена FERMT-1 (известного как ген KIND-1), в хромосоме 20p12.3, кодирующие белок Kindlin-1 [73].

Выделяют 4 типа ВБЭ на основе механизма образования и уровня формирования пузыря в коже, а также дефекта ее структур: простой буллезный эпидермолиз (ПВБЭ), пограничный буллезный эпидермолиз (ПрВБЭ),

дистрофический буллезный эпидермолиз (ДВБЭ), синдром Киндлера, среди которых описано около 30 субтипов [65]. При этом пузыри образуются: в эпидермисе, в светлой пластинке базальной мембраны (*intralamina lucida*), в верхней части сосочкового слоя дермы под плотной пластинкой базальной мембраны эпидермиса (*sublamina densa*) и на разных уровнях внутри и/или ниже мембраны эпидермиса соответственно [35, 63, 66]. В работе мы диагноз ВБЭ анализировали в соответствии с МКБ-10: простой (ПВБЭ) – супрабазальный (летальный акантолитический, поверхностный, отсутствие белка плакофилина1) и базальный (локализованный Вебера-Кокейна, генерализованный Кёбнера, генерализованный герпетиформный Доулинг-Меара) (Q 81.0), дистрофический (ДВБЭ) – доминантный Кокейна-Турена, рецессивный Аллопо-Сименса (Q 81.2), пограничный (ПрВБЭ) - не-Херлитца, Херлитца, и с атрезией пилоруса (Q 81.1), другой (Киндлер синдром) (Q 81.8), неуточненный (Q81.9). Тип наследования ВБЭ в группах генетически неоднороден. Так, при ПВБЭ это преимущественно аутосомно-доминантный тип, лишь у небольшой группы пациентов отмечается рецессивное наследование заболевания – летальный акантолитический простой БЭ и генерализованный простой БЭ Кёбнера [35]. При ПрВБЭ зафиксировано аутосомно-рецессивное наследование, а ДВБЭ наследуется как аутосомно-доминантно, так и аутосомно-рецессивно. Киндлер-синдром передается поколению аутосомно-рецессивно. При доминантной форме заболевание проявляется в каждом поколении, а при рецессивной – только при наличии мутантных генов у обоих родителей [68].

1.2. Эпидемиология врождённого буллёзного эпидермолиза

Средняя заболеваемость ВБЭ в мире составляет 1,7 на 100 000 новорожденных детей, а абсолютное их число составляет 500 000 [35]. Точные данные о его распространенности в странах мира становятся доступными после создания в них Национальных регистров больных ВБЭ. Однако эти данные могут различаться в результате использованных методов отбора пациентов, масштаба

выборки, подходов к классификации субтипов ВБЭ, уровня организации медицинских услуг [63].

С 1 января 1986 года ведется Национальный регистр ВБЭ США и по 31 декабря 2002 года всего в базе данных значится 3271 пациент. Распространенность ВБЭ в первые пять лет ведения регистра на 1000 000 населения составила 8,22, а заболеваемость (на 1 000 000 живорожденных детей) – 19,6 больных. При анализе 16-летнего периода наблюдений распространенность и заболеваемость соответствовали 11,07 и 19,57 случаев соответственно. За этот период отмечалось снижение пограничной формы ВБЭ на 76,7% в результате повторной верификации у этих пациентов другого субтипа ВБЭ и в более позднем периоде [101]. В странах Европы распространенность ВБЭ существенно различается: Дания [166] – 3,8; Румыния [88] – 4,42; Финляндия [166] – 7,4; Хорватия [142] – 9,56; Швеция [166] – 10,3; Венгрия [135] – 15,0; Норвегия [166] – 16,0; Нидерланды [75] – 22,4; Северная Ирландия [132] – 32,0; Шотландия [116] – 49,0. Надо отметить, что удельный вес типов ВБЭ также существенно отличается в странах мира. В Ирландии [170]; Венгрии [135], Австрии [146], Австралии и Новой Зеландии [120], Шотландии [116] свыше 50% больных ВБЭ составляет простой тип, в Швеции [166] пограничный, а в США [74], Хорватии [142], Саудовской Аравии [69] дистрофический. Подобные различия могут быть обусловлены как превалированием определенных мутаций в популяции страны [115], так и неполноценного охвата населения Национальным регистром, что приводит к его недостоверным данным. В то же время низкая частота форм ВБЭ с легким течением может быть вызвана низкой обращаемостью за медицинской помощью и, как следствие, отсутствие их в Национальном реестре больных ВБЭ. В странах, не ведущих Национальный реестр ВБЭ, представление об эпидемиологии ВБЭ можно иметь по данным специализированных центров. Так, результаты 17,5-летнего периода наблюдений (2000-2017г) медицинского центра ВБЭ Кувейта показали, что заболеваемость ВБЭ в три раза выше, чем средняя на международном уровне. Причем из 41 семьи (84 пациента), согласившейся участвовать в исследовании (всего в стране 54 семьи), в 34 были рецессивные

формы ВБЭ, а у 7 доминантные подтипы. Обращает на себя внимание при этом кровнородственный брак в 37 из 41 семьи [139].

Весь контингент больных ВБЭ, как дети, так и взрослые нуждаются в адресной медицинской помощи, в том числе обеспечении лекарственными препаратами, лечебным питанием, перевязочными материалами. Обеспечение высокого уровня этих услуг возможно лишь при наличии в каждом регионе страны актуализированного реестра пациентов с ВБЭ. На их основе может быть сформирован Национальный реестр ВБЭ России. Учитывая, что в Республике Дагестан самые высокие в стране абсолютные показатели, распространенность (на 1 000 000 населения) и заболеваемость (на 1 000 000 живорожденных) больных ВБЭ, подход в реализации актуализированного республиканского реестра ВБЭ в Республике Дагестан может быть взят за основу в субъектах всей страны и Федерального реестра.

1.3. Клинические аспекты и диагностика врождённого буллёзного эпидермолиза

1.3.1. Клинические проявления и осложнения врождённого буллёзного эпидермолиза

Клинико-anamnestические данные на сегодняшний день являются основанием в идентификации клинического диагноза ВБЭ. Проведение дополнительных лабораторных исследований является в регионах страны по разным причинам не доступным. Это может приводить к ошибкам в верификации типа и субтипа ВБЭ, каждый из которых имеет разный прогноз и подход к медицинской помощи [68]. Степень тяжести зависит от типа и субтипа ВБЭ: распространенность и длительность существования морфологических элементов, развитием их осложнений – инфицированием, рубцеванием (формируются псевдосиндактилии, контрактуры, стриктуры), задержка роста и развития, синдром мальабсорбции, плоскоклеточный рак. При любой форме ВБЭ протекает тяжело, значительно ухудшает качество жизни пациента, – инвалидизация

преимущественно наступает в первые годы заболевания. Эти пациенты нуждаются в длительном поддержании и улучшении качества жизни, так как продолжительность жизни большинства субтипов простого ВБЭ и доминантного дистрофического ВБЭ соответствует таковой в общей популяции. Для пациентов с рецессивным ВБЭ и пограничным ВБЭ Герлица характерна преждевременная смертность и, следовательно, срочная медицинская помощь [97, 98, 99, 102]. Все мероприятия пациентам с ВБЭ являются паллиативными: устранение и облегчение симптомов (зуд, боль), защита кожи от травм, профилактика инфекций, коррекция патологий желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), зубов, костно-суставного аппарата (КСА); помощь при нарушении питания и связанных с этим осложнений, профилактика деформаций и контрактур, психологическая поддержка, предупреждение и уменьшение выраженности внекожных мультиорганных поражений и их своевременная диагностика [64]. Кардинального лечения на сегодня нет, оно заключается в многопрофильной специализированной медицинской помощи, правильном уходе, психологической и социальной поддержке [83].

Безусловно, необходимо внедрять перспективное направление лабораторной диагностики – генетический анализ материала методом ДНК-диагностики. Но и в этом случае предварительный диагноз, установленный на основании клинико-анамнестических данных, облегчает поиск мутантных генов. Для каждого типа ВБЭ характерны клинико-анамнестические признаки, позволяющие его идентифицировать. Пузырь при локализованном ПВБЭ, подвид Вебера-Кокейна, располагается внутриэпидермально, а в основании пузыря расположена неповрежденная базальная мембрана. Для нее характерны буллёзные и эрозивные морфологические элементы исключительно на участках, подверженных механической травме (кисти и стопы) [68]. Содержимое пузыря прозрачное, изредка геморрагическое, а эпителизируются эрозии после их вскрытия быстро и без рубцевания [67]. Однако иногда манифестация этой формы может произойти в возрасте восемнадцати лет и старше (служба в армии), когда происходят чрезмерные нагрузки на кожу стоп. Надо отметить, что иногда распространенные

изначально высыпания с возрастом, как правило, ограничиваются ладонно-подошвенной поверхностью [83].

Генерализованный ПВБЭ (подтип Кёбнера и Доулинга-Меары) также проявляется с рождения пузырями в области стоп и кистей. Затем элементы появляются на других участках кожи, подверженных давлению и трению, – шея, поясница, локти, колени – с летними периодами обострения. Лишь у детей раннего детского возраста отсутствует подобная сезонная зависимость клинических проявлений [67]. У пузырей плотная покрывка, имеется кольцо гиперемии вокруг. Больные отмечают боль в области пузыря, которая купируется его вскрытием, а затем жжение на весь период существования эрозии. После регенерации подсохшая корочка отторгается, оставляя гиперпигментацию, однако, если срезать покрывку пузыря, заживление эрозии затягивается. Патогномонично рецидивирование пузырей на одном и том же месте (чаще подошва), где формируется очаговый гиперкератоз. Характерным признаком является ладонно-подошвенный гиперкератоз, который часто сопровождается микозом стоп, а также приобретение сероватого цвета, утолщение и искривление ногтей [64]. У детей первых лет жизни отмечаются пузыри и на слизистой оболочке рта, но они быстро эпителизируются и по этой причине не фиксируются, либо с присоединением пиогенной инфекции проявляются афтозным стоматитом [1].

Редким клиническим подтипом ПВБЭ является форма с прогрессирующей мышечной дистрофией, которая может развиваться после генерализованного пузырного поражения кожи уже к 2–3 годам. Высока смертность в группе детей с ПВБЭ подтипа Доулинга-Меара и при мышечной дистрофии в возрасте 10–40 лет [64].

При ПрВБЭ расщепление кожи происходит в зоне светлой пластинки дермо-эпидермального соединения [56, 114]. Различают подтипы: генерализованный тяжелый Херлитца, генерализованный среднетяжелый не-Херлитца, локализованный не-Херлитца и ПрВБЭ с атрезией привратника. При

подтипе Херлитца отмечаются, как правило, с рождения генерализованные пузыри кожи и слизистых оболочек, эрозивно-язвенные элементы, регенерирующие рубцовой атрофией, в том числе и мягких тканей ротовой полости, поражение ногтей и их утрата еще в младенчестве, гипоплазия зубной эмали и кариес. Патогномонична грануляционная ткань, которая еще в раннем детстве образуется периорифициально, симметрично по краю эрозий в области ногтевых валиков, верхней части спины и подмышечных впадин. Отмечается анемия и поражения слизистой желудочно-кишечного тракта, верхних дыхательных путей, мочеполовых органов, почек, глаз. Внекожные поражения осложняются сращением век, помутнением роговицы глаз, затруднением дыхания, диффузной алопцией. Возможно изредка вовлечение в процесс кистей рук [63]. Сочетанная системная патология, осложнения и несвоевременная паллиативная помощь при данном подтипе ПрВБЭ обуславливают 40% уровень смертности в первый год жизни.

При подтипе генерализованном среднетяжелом ПрВБЭ не-Херлитца кожные проявления несколько идентичны, однако нет ярко выраженной грануляции кожи и редки внекожные системные поражения [173]. Может отмечаться кардиомиопатия, почечная недостаточность, сращение век, запоры, стеноз гортани и трахеи, задержка физического развития, остеопороз. Но эти тяжелые аномалии развития не приводят к летальному исходу в младенчестве [56, 63].

При локализованном подтипе ПрВБЭ не-Херлитца заболевание, хоть и начинается с рождения, протекает легко, ограничиваясь, как правило, кистями, стопами и передней поверхностью голеней. Прогноз благоприятный. Слизистая оболочка ротовой полости и пищеварительного тракта свободны от высыпаний [79]. Изредка сопровождается гипоплазией зубной эмали и анонихией [35].

Казуистически редко встречается подтип ПрВБЭ с атрезией привратника. При этом могут наблюдаться: аномалия уrogenитальной системы, обширные тяжелые поражения кожи и системные нарушения, не совместимые с жизнью, что ведет к летальности вскоре после рождения. В то же время описан нелетальный

случай этого подтипа у компоунд-гетерозигот [83]. И при легком течении ПрВБЭ, отсутствии рубцовых изменений, он также может быть ассоциирован с пороком развития антрального отдела желудка [129].

При ДВБЭ выделяют три часто встречающихся подтипа: доминантный ДВБЭ Кокейна-Турена и Пазини, рецессивный тяжелый генерализованный ДВБЭ Аллопо-Сименса и рецессивный генерализованный немутилирующий ДВБЭ. Пузыри при этом типе формируются под плотной пластинкой базальной мембраны [56]. Надо отметить, что хотя строгой корреляции между фенотипом и генотипом нет, мутации и их локализация в гене помогают представить тяжесть клиники. Так, при доминантном ДВБЭ Кокейна-Турена отмечается мягкий фенотип с локализованными акральными вызываемыми травмой пузырями, эрозиями и поражением ногтей. С возрастом симптомы нивелируются и сохраняются лишь рубцы области коленных суставов, локтей, лодыжек, голеней и изменения ногтей [1, 164]. С рождения появляются генерализованные пузырьные высыпания, милиумы, преимущественно на конечностях. Регенерация пузырей завершается атрофическими пигментированными рубцами с четкой границей, легко собирающимися в складки. Отмечается утрата некоторых ногтевых пластинок, их дистрофия, преимущественно на стопах, причем это может быть единственным проявлением доминантной формы ДВБЭ Кокейна-Турена даже при отсутствии пузырей в семейном анамнезе [93, 143]. Рост и развитие не нарушены, лишь изредка в процесс вовлекается пищевод и отмечается затруднение проходимости пищи, но с возрастом симптом регрессирует. Практически не поражается орган зрения [63, 136].

Подтип Пазини доминантного ДВБЭ проявляется генерализованными пузырями с поражением слизистой оболочки полости рта и зубной эмали. Буллёзные элементы регрессируют образованием рубцовых бляшек и милиумов. Его клинической особенностью являются белесоватые плотные перифолликулярные папулы, содержащие деградировавший хондроитин сульфат – альбопапулоидные поражения [107, 118]. Именно идентификация генерализованных альбопапулоидных элементов является наиболее значимым

кожным проявлением этого подтипа ДВБЭ, а не пузыри и эрозии, как при других формах ВБЭ [71].

Для генерализованного рецессивного ДВБЭ Аллопо-Сименса характерны генерализованные пузыри, эрозии еще в неонатальном периоде, атрофические рубцы, ониходистрофия вплоть до утраты ногтевых пластин, контрактуры и псевдосиндактилии кистей и стоп [49]. Системные поражения типичны и отмечается поражение желудочно-кишечного тракта (запоры, боли при дефекации), образование пузырей во рту, рубцевание языка и дна полости рта с прогрессирующим уменьшением размеров полости рта. Эрозии пищевода приводят к формированию стриктур и его сужению, что вызывает тяжелую дисфагию. Как следствие этого, недостаточное питание, дефицит витаминов и минералов ведут к задержке роста, хронической анемии. Эрозии роговицы могут привести к образованию рубцов и потере зрения. Часто вовлекается мочеполовой тракт. Патогномонично поражение зубов – кариес, дефект зубной эмали и аномалии развития, в том числе и у молочных зубов [89]. Формируется диффузная разреженность волос и их дистрофия. Риск злокачественных новообразований кожи составляет 90%. Болезнь часто заканчивается летально в раннем детском возрасте [64, 143].

Генерализованный немутилирующий дистрофический ВБЭ является легкой формой рецессивного ДВБЭ при которой пузыри локализуются на кистях, стопах, коленях и локтях с вовлечением или без вовлечения сгибательных областей и туловища. Заживление эрозивных элементов сопровождается поверхностным рубцеванием и образованием милиумов [89].

Клинические признаки Киндлер синдрома развиваются с рождения и включают в себя возникновение пузырей на коже и слизистых оболочках, формирующихся на разных уровнях выше и ниже плотной пластинки и между кератиноцитами с последующим рубцеванием вплоть до контрактур, фоточувствительность, ослабевающую с возрастом, прогрессирующую пойкилодермию с распространенной атрофией и пигментацией кожи [73]. Причем фоточувствительность и пойкилодермию для этого типа можно считать

патогномичными признаками [67]. Характерно для КС также сужение пищевода, уретры, влагалища и мочеточников, колит, эзофагит, гастрит и гиперплазия десен, причем зубы преимущественно не подвергаются патологическим изменениям. Нередко наблюдается дистрофия ногтей, кератодермия, эктропион нижних век, лейкокератоз губ, псевдоингул, нарушение потоотделения (ангидроз или гипогидроз) [68]. У единичных пациентов с КС наблюдали помутнение роговицы, аномалии нижней челюсти, куполообразный череп, отсутствие пятого и раздвоение четвертого ребер, короткие четвертая и пятая пястные кости [158], а также язвы и кератотические бляшки твердого и мягкого неба, слизистой оболочки щеки [76].

1.3.2. Дифференциальная диагностика врожденного буллёзного эпидермолиза

Дифференциальную диагностику ВБЭ новорожденных и детей раннего детского возраста провести достаточно сложно. Проводят его с буллезной формой ихтиозиформной эритродермии, эпидемической и сифилитической пузырьчаткой новорожденных, световой оспой, рубцующимся пемфигоидом, кожной порфирией, энтеропатическим акродерматитом, эксфоллиативным дерматитом Риттера фон Риттерхайна, буллёзным импетиго, кандидозом, герпесом, недержанием пигмента. Опираясь при этом можно лишь на манифестные проявления и анамнез родословной [64].

У детей старшего возраста можно опираться на анамнез – начало заболевания, механическая травма кожи, наличие ремиссий, поэтапность вовлечения в процесс органов и систем, родословная. При этом, как правило, проводится дифференциация с приобретенным буллёзным эпидермолизом, вульгарной пузырьчаткой, пемфигоидом Левера, синдромом Лайелла, герпетиформным дерматитом Дюринга, линейным IgA дерматитом [127].

При буллёзной форме ихтиозиформной эритродермии в отличие от ВБЭ доминирует эритема с участками крупнопластинчатого шелушения, при

рождении отмечается «коллодийный плод», покрывающий гиперемированные кожные покровы, в семейном анамнезе – ихтиоз. Пузыри регрессируют без рубцевания и атрофии [5, 17, 37].

Для эпидемической пузырчатки не свойственно ладонно-подошвенное поражение, пузыри множественные с серозно-гнойным содержимым, возникающие в течение первой недели жизни при эпидемии в роддоме [38].

Пузыри при сифилитической пузырчатке локализованы на ладонях и подошвах, имеют лиловый венчик с серозным либо кровянистым содержимым, не связаны с травмой и содержат бледные трепонемы [58].

Для приобретенного буллёзного эпидермолиза характерна хрупкость кожи, образование пузырей и рубцов, что имеет сходство и ДВБЭ. Однако отсутствие семейного анамнеза и поздняя манифестация позволяют правильно верифицировать приобретенное заболевание [68].

Клинические признаки - положительный симптом Никольского, «краевой» симптом Никольского, симптом Асбо–Хансена – позволяют идентифицировать обыкновенную пузырчатку. Для постановки окончательного диагноза необходимо лабораторное исследование на наличие клеток Тцанка, а также методом прямой иммунофлюоресценции обнаружить IgG в эпидермисе [8].

Рубцующийся пемфигоид глаз часто сопровождается поражением ротовой полости, кожи, а также стриктурами пищевода и глотки, что затрудняет его дифференциальную диагностику с ВБЭ. Верификация первого основывается на клинике: кожа, преимущественно головы и шеи, вовлекается в процесс в 25% случаев, в 80% - конъюнктивы глаз, учитывают при этом и средний возраст больных рубцующимся пемфигоидом (60–70 лет) [47].

Поздняя кожная порфирия, как и ВБЭ, проявляется пузырями, преимущественно тыльной поверхности стоп, предплечий, плеч, голеней, которые часто инфицируются и осложняются трофическими язвами, но возникает в возрасте 40–50 лет. Причиной их возникновения является не травма, а систематическая инсоляция участков кожи [27].

Герпетиформный дерматит Дюринга у взрослых проявляется полиморфными высыпаниями (пузыри, пузырьки, волдыри) и выраженным зудом, которые нивелируются приемом сульфоновых препаратов. Отличительными признаками ВБЭ также является взаимосвязь пузырей с травмой и семейный анамнез [24].

Линейный IgA дерматит у детей до 5 лет известен как хроническая буллёзная болезнь детского возраста, которая представлена кольцевидными везикулёзно-буллёзными элементами («нити жемчуга»), папулами и бляшками в области гениталий, внутренней поверхности бедер, нижней части живота, реже слизистой оболочки ротовой полости и глаз. Заболевание не имеет патогномоничных клинических признаков, и при дифференциальной диагностике с ВБЭ акцент нужно сделать на связи мономорфных пузырей с травмой и наличие заболевания в родословной при последней [61].

Верифицировать подтипы ВБЭ – сложная задача. Заболевание гетерогенно с множеством патогенных генов, обуславливающих фенотип, что затрудняет классификацию и диагностику подтипов ВБЭ. По этой причине дерматологи и генетики регулярно пересматривают и обновляют классификационные критерии [61]. Японские ученые, изучив 119 случаев ДВБЭ, установили клинические критерии его рецессивной и доминантной форм, поскольку эти две группы демонстрируют заметные различия в прогнозе, риске генетического рецидива и реакции на симптоматическую терапию. Ими сделан вывод, что синдактилия, наличие осложнений в ротовой полости с поражением зубов, течение без явной ремиссии указывают на рецессивный ДВБЭ (специфичность более 70%). Хроническое язвенное поражение кожи со специфичностью более 55% также свидетельствует об этом подтипе. А вот поражения ногтей, рубцы и атрофия, милиумы, пигментация характерны для обеих форм ДВБЭ и не помогают при их дифференциации [141]. Отсутствие рубцов и атрофии кожи, дистрофии ногтей и милиумов присуще ПВБЭ, а герпетиформное расположение элементов и грануляции его подтипу Доулинг-Меара или ПрВБЭ генерализованному Херлитца [21, 63].

Для верификации такого редкого типа ВБЭ, как Киндлер синдром (КС), в 2005 году Fisher J.A. с соавторами систематизировали его клинические признаки на большие, малые и ассоциированные (Таблица 5) [104].

Диагноз достоверен при сочетании одновременно четырех больших признаков, а при наличии трех больших и двух малых диагноз КС является вероятным. КС считается лишь возможным, если присутствуют два больших и два малых критерия, либо по два больших и ассоциированных признака [104].

КС верифицируют как легкий, умеренный и тяжелый, исходя из тяжести основных признаков и степени поражения слизистой оболочки [140].

Дифференциальную диагностику КС проводят с синдромом Кокейна и Блума, врожденным дискератозом, ДВБЭ и ПрВБЭ, пойкилодермией Ротмунда-Томсона, пигментной ксеродермией, наследственной акрокератической пойкилодермией Вери (Weary) [4, 73].

Синдром Кокейна проявляется, как и КС, в раннем детстве повышенной фоточувствительностью, пойкилодермией, буллезной реакцией и атрофией кожи, но семейный анамнез, наличие глухоты, атрофия зрительного нерва, старческий вид, большие ладони и подошвы при непропорционально маленькой голове, нефротический синдром, умственная отсталость с нарушением мозгового кровотока позволяют выставить диагноз синдрома Кокейна [30].

Таблица 5 – Патогномоничные признаки Киндлер синдрома

Большие стигмы	Малые стигмы	Ассоциированные признаки
Образование акральных пузырей в раннем детском возрасте	Псевдосиндактилия	Дистрофия ногтей
Пойкилодермия прогрессирующая	Развитие поражений слизистой оболочки гортани, пищевода, урогенитального тракта и анальной области	Кератодермия ладоней и подошв
Атрофия кожи		Кариес зубной эмали, периодонтит и нарушение прорезывания зубов
Повышенная чувствительность к солнечным лучам		Псевдоангиом (фиброзные циркулярные перетяжки пальцев)
Неполноценность и слабость десен и/либо их неоплазия		Лейкоплакия губ
		Плоскоклеточный рак
		Гипогидроз или ангидроз
		Аномалии развития костной ткани
		Эктропион нижних век

При синдроме Блюма отмечается сочетание клинических признаков, позволяющих его дифференцировать с КС: телеангиоэктазия щек и спинки носа в форме бабочки, низкая масса тела и карликовость [55].

Врожденный дискератоз развивается в возрасте 5–15 лет и сопровождается носовыми кровотечениями, пойкилодермией, лейкоплакией слизистых оболочек, дистрофией ногтей, поражением глаз, ладонно-подошвенным гиперкератозом, гипотрихозом ресниц. Заболевание диагностируют на основании клинических данных [20].

Диагностика пигментной ксеродермии базируется на клинике с поражением ЦНС, органов зрения и фоточувствительностью кожи, данных анамнеза (манифестация в раннем детском возрасте с весенне-летним обострением), носит семейный характер, но в отличие от КС, для нее не характерны пузырьные морфологические элементы [60].

Пойкилодермия Ротмунда-Томсона манифестирует на 1–2 году жизни, и фоточувствительность кожи сопровождается распространенными пузырями и пойкилодермией. Есть и специфичные признаки, не характерные для КС, – маленький птицеподобный череп, седловидный нос, гипогонадизм и гиперпаратиреоидизм, тонкие и ломкие выпадающие волосы [151].

Для наследственной акрокератической пойкилодермии Вери (Weary) свойственно везикуло-пустулёзная ладонно-подошвенная сыпь, усиливающаяся при травматизации, стойкая пойкилодермия, и склероподобные симметричные полосовидные элементы. В процесс вовлекаются и кожные складки, а лицо и ушные раковины, как правило, не поражаются [95].

1.3.3. Лабораторная диагностика врождённого буллёзного эпидермолиза

Для верификации ВБЭ на основании лишь клинико-анамнестических данных требуется высокая компетенция врачей первичного звена, что не всегда осуществимо в районных и городских ЛПУ. Для подтверждения диагноза ВБЭ необходимо лабораторное обследование больного. Если патогистологическое исследование пораженного участка кожи и позволяет дифференцировать ВБЭ от других буллёзных дерматозов по уровню залегания пузыря, то типы и субтипы ВБЭ различить между собой этот метод не позволяет [3]. Между тем последние определяют продолжительность жизни и возможные осложнения ВБЭ, а их своевременная идентификация позволяет провести целенаправленную профилактику кожных и системных поражений при диспансерном наблюдении. Лабораторное исследование ВБЭ в России проводят трансмиссионной электронной микроскопией (ТЭМ), непрямым иммунофлюоресцентным

антигенным картированием (ИАК) и генетическим анализом (ДНК-диагностика) в зависимости от возможностей и ресурсов регионов [32].

В 2016 году Международная ассоциация по исследованию буллёзного дистрофического эпидермолиза (DEBRA) разработала клинические практические рекомендации по лабораторной диагностике ВБЭ [112]. Так, метод ИАК позволяет быстро установить уровень формирования пузыря и дефицит структурных белков-антигенов использованием специфических моно- и поликлональных антител с высокой специфичностью и чувствительностью [77, 176]. При выполнении ИАК хотя бы с одной разновидностью антител к каждому типу ВБЭ достигается высокая степень его достоверности, а для определения уровня залегания пузыря - с антителами к коллагену IV типа [109, 145, 147]. Уровень и интенсивность окрашивания (свечения) структурных компонентов кожи больного позволяет оценить отсутствие, наличие или снижение экспрессии специфических белков-антигенов (кератины 5 и 14, ламинин- $\alpha 3\beta 3\gamma 2$, CD 151, плектин, плакофилин-1, десмоплакин, плакоглобулин, интегрин $\alpha \beta 4$, киндлин-1, ВРАG 1, экзофилин-5, коллагены VII и XVII типов, цитокератин 5 и 14), дефекты которых приводят к развитию ВБЭ. ИАК имеет и прогностическое значение, поскольку отсутствие ряда специфических белков (например, коллагена VII и XVII типов, ламинина-332) сопровождается тяжелым клиническим течением ВБЭ, а их остаточная экспрессия более легким фенотипом [57, 108]. Этот метод позволяет уточнить подтип ВБЭ, однако у пациентов со сниженной экспрессией дефектного гена он может давать ложноположительные или ложноотрицательные результаты [176]. Недостатками ИАК является и его инвазивность, так как требуется биопсия кожи, а при легких подтипах ВБЭ без изменения иммунореактивности кожи и без ее расщепления (доминантный ДВБЭ, локализованный ПВБЭ Вебера-Кокейна), он является неинформативным. На результаты исследования влияют качество и количество применяемых антител, опыт и квалификация лаборанта [112], а также наличие искусственных расщеплений, отсутствие пузырей в образце среза.

ТЭМ тоже достаточно трудоемкий метод, требующий высокой квалификации и опыта работы лаборанта с материалом больных ВБЭ, как в

процессе обработки образцов кожи, так и при интерпретации ее структурных дефектов. Эта методика позволяет обнаружить ультраструктурные аномалии кожи, характерные для типов ВБЭ: на уровне эпителиоцитов базального слоя, в зоне блестящей пластинки базальной мембраны, между плотной пластинкой базальной мембраны и дермой либо на разных уровнях [94, 159]. В заключении ТЭМ описывается весь эпидермис: от рогового слоя до базальных кератиноцитов и дермы, а также все структурные компоненты (десмосомы, крепящие филаменты и фибриллы), и указывается тип, а если возможно, подтип ВБЭ [112]. В то же время это инвазивная процедура, которая при отсутствии участков расщепления кожи, неспецифических изменениях – реэпителизация и нарушения межклеточной адгезии [16] либо появление артефактов из-за нарушения техники биопсии и обработки материала – может быть малоинформативной [112].

Генетический анализ позволяет установить форму наследования, мутации и в совокупности с фенотипом и анамнезом идентифицировать тип и субтип ВБЭ [18]. Исследованию подвергается геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови, обработанных этилендиаминтетрауксусной кислотой, слюны или буккального мазка пациента и его родителей [112]. Молекулярно-генетическое исследование направлено на поиск мутации, ассоциированной с заболеванием. Это позволяет сделать прогноз развития дерматоза и запланировать профилактические мероприятия. Для типов ВБЭ характерны достаточно гетерогенные мутации в нескольких генах, вызывающих развитие определенной формы ВБЭ, которые зафиксированы в различных базах данных: база данных мутаций генов человека (HGMD) [112], международный реестр пациентов с дистрофическим буллёзным эпидермолизом [167], база данных промежуточных волокон человека [163], а также в международной базе – Менделеевское наследие у человека (Online Mendelian Inheritance in Man – OMIM) [72]. Так, ПББЭ генетически гетерогенен: JUP [144], CHST8 [82], CDSN [117], EXPH5 [119], DSP [119], KRT5/KRT14 [80], PKP [134], PLEC [133], TGM5 [121], ITGB4 [168], DST (BPAG1) [106], ITGA6 [155]. Для ПрВБЭ характерны мутации в генах BP180, BPAG2 [78], ITGA6/ITGB4 [157], COL17A1 [149], CD151 [87], LAMA3/LAMB3/LAMC2 [122],

ITGA3 [111], а при ДВБЭ зафиксирована мутация в гене COL7A1 [177]. Манифестации Киндлер-синдрома способствует мутация в гене FERMT1 [124].

Генетическое исследование проводится несколькими основными методиками: целевое мультигенетическое секвенирование следующего поколения (NGS) [110], секвенирование всего экзона [161], секвенирование по Сэнгеру [175].

Способ целевого мультигенетического секвенирования относительно быстро и эффективно позволяет установить вызывающую заболевание мутацию, если предварительно клинически не удалось верифицировать тип и подтип ВБЭ, либо при его генетической гетерогенности [110, 165]. Он также способен определить количественный уровень мозаицизма и провести генетический анализ у семейной пары, так как используется технология параллельного анализа нескольких генов и большого количества образцов ДНК [23, 130, 154]. Это дает возможность установить ранее неизвестные, а также мультигенные мутации ВБЭ [165]. Однако организация лабораторной диагностики методом целевого мультигенетического секвенирования - достаточно сложный процесс и доступен не всем странам [112].

Метод полноэкзомного секвенирования также эффективен, но отнимает много времени и требуется достаточный опыт лаборанта в проведении анализа и интерпретации его результатов. При обнаружении мутации необходимо сделать вывод о его патогенности по международным базам данных. Обнаруженные варианты последовательности генов необходимо изучить в международном стандарте вариантов последовательностей «the Human Genome Variation Society (HGVS)», но объемы полученных данных, требующих интерпретации, достаточно обширные [92]. Результаты относят к одной из групп: 1 – доброкачественные, 2 – вероятно доброкачественные, 3 – с неопределенной значимостью, 4 – вероятно патогенные, 5 – патогенные [150]. В отчет включаются все протестированные гены, а варианты последовательностей проходят автоматическую обработку в базе данных HGVS [150].

Метод секвенирования по Сэнгеру является технологией первого поколения [7]. Этот способ эффективен при целенаправленном секвенировании отдельных

генов в случаях известной семейной или этнической мутации [131]. Процесс исследования очень трудоемкий, занимает много времени и может считывать только короткие последовательности (до 300–1000 пар оснований) ДНК одновременно [7].

Таким образом, все методы секвенирования имеют определённые недостатки и одним из них является высокая (до 15%) частота ошибок [7].

1.4. Профилактика врождённого буллёзного эпидермолиза и его осложнений

Первичная профилактика ВБЭ возможна методом медико-генетического консультирования семейной пары заблаговременно до наступления беременности, а также пренатальной диагностики плода в первом триместре (до 11 недель беременности). Её своевременность позволяет снизить риски прерывания беременности, которая является единственным способом предупреждения ВБЭ [21, 70]. Показаниями к обследованию плода являются: рождение в семье ранее ребёнка с ВБЭ, наличие заболевания в семейном анамнезе одного из родителей, высокая распространенность в этнической (группы риска с высоким уровнем близкородственных браков) популяции генетической мутации ВБЭ [66]. Дородовая диагностика плода эффективна в случаях, когда установлена генетическая мутация больного члена семьи. В этом случае возможно достаточно быстро, в течение 3–4 дней, обследовать наличие подобного дефекта у плода и провести аборт в безопасные для беременной женщины сроки [66]. При медико-генетическом консультировании определяют риск развития ВБЭ для потомства. В случае наличия доминантной формы ВБЭ у одного из родителей он составляет 50%, а если родители – носители рецессивной мутации, то 25% сиблингов будут страдать ВБЭ [35, 63]. Однако прогнозировать риск манифестации у потомства препятствует ряд факторов: чувствительность метода генетического исследования, однородительская дисомия [91], позднее проявление заболевания, соматический и гонадный мозаицизм [63]. По этой причине актуальна ранняя

верификация типа и субтипа ВБЭ и, как следствие, своевременная терапия, профилактические мероприятия, прогноз и диспансерное наблюдение, что позволит улучшить качество жизни больного ВБЭ, избежать тяжелых осложнений [2, 51]. Развернутый клинический диагноз ВБЭ возможно выставить по совокупности данных о больном: семейный анамнез, клиническая картина, лабораторные исследования [32]. С учётом типа (субтипа) ВБЭ и его прогноза развития можно проводить превентивные мероприятия, подобрать двигательный режим, методы индивидуального ухода, а также персонализированное междисциплинарное и скоординированное лечение [29, 148].

Кожные покровы больного ВБЭ регулярно подвергаются воздействию экзогенных аэро-, гелио-, аквафакторов, которые оказывают неоднозначный эффект на их состояние и течение заболевания. Известны факты стабилизации и регресса, например, атопического дерматита под воздействием горного (средние высоты) и морского климата. В то же время соленая морская вода активизирует обменные процессы, микроциркуляцию, а ее осмотическое давление приводит к дегидратации кожи [31]. Ванны с пресной водой различного температурного режима используют в качестве бальнеотерапии: холодные (ниже $+20^{\circ}\text{C}$), прохладные (от $+20^{\circ}\text{C}$ до $+30^{\circ}\text{C}$), теплые ($+38^{\circ}\text{C}$ до 39°C), горячие ($+40^{\circ}\text{C}$ и выше). Их принимают как в естественных водоемах, так и в искусственных. Они оказывают противовоспалительное действие, снимают зуд, улучшают самочувствие. Однако надо учитывать индивидуальную чувствительность и переносимость больного хроническим дерматозом [25].

Доступны больным и поэтому часто используются ванны с экстрактами из трав (хвойные, с отрубями, шалфейные, с листьями грецкого ореха). Если они хорошо переносятся (без видимой бальнеореакции в период воздействия), то показаны при чувствительной и раздраженной коже, экссудативном процессе [25].

Влияние вышеуказанных экзогенных факторов на состояние кожного процесса больных ВБЭ требует дальнейшего изучения.

Терапия ВБЭ является симптоматической и, отчасти, превентивной и включает наружные средства ухода за раневыми поверхностями, уход за

полостью рта, деликатное обращение с кожными покровами, соблюдение температурного режима, сбалансированное питание, лечение системных поражений и осложнений специалистами соответствующих смежных специальностей [35]. В местной терапии кожи используют пять подходов: раневые повязки, коллагеновые покрытия, мази, биопластический материал с высоким регенераторным потенциалом, пересадка культивированных аллогенных кератиноцитов/фибробластов [2, 54]. Раневая повязка должна отвечать определенным требованиям: атравматичность, неадгезивность с гидрофобным контактным слоем. Именно гидрофобный слой обеспечивает неплотный контакт с кожей и атравматическое ее снятие. Следующим слоем повязки должен быть сорбирующий, содержащий также различные вещества: антисептики (хлоргексидин, мирамистин), антибиотики (левомиколь, диоксидин), бактерицидные соединения серебра, обезболивающие (лидокаин). Поверх накладывается вторичный фиксирующий мягкий бинт («Пеха-крепп», «Ролто-софт», «Ластотел», «Штюльпа») или бандаж («Тубифаст»), а затем, при необходимости, поверх них самофиксирующийся бинт («Пеха-хафт»), либо эластичная трубчатая сетка («Тонус-эласт») [6, 15].

Коллагеновые покрытия состоят из бычьего коллагена, который при контакте с экссудатом раны разбухает и плотно прилегает к краям вторичного элемента и, подсыхая, остается на язве/эрозии до ее эпителизации. Используют и двуслойные покрытия: первый слой – коллаген, второй – полисилоксановый полимер [153], а также коллагеновые гидрогели и гидроколлоидные средства, образующие в ране гель, который адсорбирует микроорганизмы и продукты распада тканей [2].

Мази и кремы используют на сухие участки кожи для придания ей эластичности (топикрем, айсида, трикзера), антибактериальные мази (фукорцин, полимиксин М, бактрабан, банеоцин) на инфицированные участки, а содержащие витамин А, улучшают ее кератинизацию [21].

Биопластический материал с высоким регенеративным потенциалом содержит кератиноциты, фибробласты, биологически активные вещества и

цитокины, либо модифицированную гиалуроновую кислоту [50, 103]. В России производится «Гиама-трикс», в котором под воздействием УФ-излучения происходит фотохимическое сшивание макромолекул и после этого биоматериал обеспечивает дренирование в очаге поражения, а также создает условия для репаративного гистогенеза кожного дефекта [50].

Культивирование аллогенных кератиноцитов кожи и их пересадка в эрозивно-язвенные эфлоресценции кожного покрова больного ВБЭ вызывает ускоренную регенерацию последних [53, 162].

У пациентов ВБЭ отмечаются внекожные проявления и осложнения заболевания, которые требуют симптоматической терапии и динамического наблюдения смежных специалистов: поражения роговицы глаз, слизистой оболочки полости рта и зубов, стриктуры пищевода, деформация кистей и стоп, рак кожи, а также остеопороз, анемия и амилоидоз [32].

Полость рта часто вовлекается в патологический процесс у больных ВБЭ. Так, пузырьные высыпания, повышенная ранимость эпителия слизистой, множественный кариес, преждевременная потеря зубов, гипоплазия эмали, дисплазия зубов встречаются при любом типе ВБЭ, а микростомия и анкилоглоссия – при ДВБЭ [51, 63]. Регулярно у них должны проводиться профилактические осмотры полости рта и околоушной области, а также ежедневно использоваться антимикробные ополаскиватели. Рекомендуется зубная щётка небольших размеров с мягкой щетиной и фторсодержащая зубная паста [35]. Пациенты с ВБЭ нуждаются в установке зубных имплантов. Причем повышение качества жизни при этом значительно превышает возможные риски [84]. Настоящей проблемой является лечение зубов этой группе больных, так как возникают трудности при проведении стоматологических манипуляций, отмечается высокий риск развития поражений полости рта, который требует ещё и специального подхода к стоматологической реабилитации после процесса лечения [26, 96].

Помимо симптоматического лечения, больные ВБЭ нуждаются в надлежащем

уходе, который требует времени и средств, создании условий безопасной жизнедеятельности: мягкая мебель без острых углов, увлажнённый воздух, мягкие ткани одежды со швами снаружи, избегать перегрева кожи, удалять трущиеся о кожу детали одежды [35, 81].

Эпителизация ран, резистентность к инфекции, самочувствие и развитие детей зависит от сбалансированного (вплоть до искусственного) питания больного ВБЭ с учетом повышенной потребности в них у этого контингента [113]. Проблемы в питании пациентов ВБЭ включали белково-энергетическое недоедание, затруднение при разжевывании и глотании пищи, запоры [179]. Еда должна быть белковой и высококалорийной, с комплексом микроэлементов и витаминов и при этом не травмировать слизистые оболочки полости рта и пищевода. Для этих целей используют специализированные изокалорийные, а при необходимости, гиперкалорийные питательные смеси, содержащие пищевые волокна, полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3, омега-6), пробиотик и витаминно-минеральные соединения [178]. Есть определённые особенности в обмене веществ больных ДВБЭ. В связи с обширным поражением кожных покровов при этом типе ВБЭ отмечается нарушение синтеза витамина D и, как следствие этого, нарушение всасывания кальция в желудочно-кишечном тракте и гипокальциемия. В результате нарушается фосфорно-кальциевый обмен у пациентов с дистрофической формой ВБЭ, и им необходима регулярная саплементация витамином D, как в монотерапии, так и в составе специализированного лечебного питания [48].

1.5. Телемедицинские технологии в дерматологии

Клиническая телемедицина – это эффективное взаимодействие различных уровней медико-санитарной помощи с использованием телекоммуникационных технологий для дистанционной поддержки качества предоставляемых медицинских услуг, что обеспечивает клиническую, экономическую и организационную эффективность системы здравоохранения [10, 123]. Эти

инновационные инструменты регламентируются в нашей стране рядом федеральных нормативных актов [39, 42, 52].

Верификация клинического диагноза в дерматологии базируется на визуальном осмотре кожи пациента, что позволяет использовать как асинхронные (накопление и обработка цифровых изображений участка поражения), так и синхронные (в реальном времени), гибридные (асинхронная передача данных с синхронным обсуждением данного клинического случая посредством видеоконференции) системы для дистанционного обмена медицинской информацией и телеконсультирования в форматах «врач-врач» и «врач-пациент». В то же время ряд центральных районных больниц (ЦРБ) республики не укомплектованы штатом дерматовенеролога, а в межрайонных кожно-венерологических диспансерах (КВД) и ГБУ РД РКВД есть угроза инфицирования при личном визите к врачу в условиях пандемии коронавирусной инфекции. Телемедицинские технологии, снижая число социальных контактов, снимают эту проблему и служат альтернативой, сохраняя процесс общения пациента с врачом [59, 123].

Дистанционные консультации проводятся в двух формах:

- асинхронные – система хранения и передача данных пациента (с промежуточным накоплением данных);
- синхронные – в режиме реального времени.

Такие системы имеют высокий уровень поддержки диагностических решений. Консультационная система в режиме реального времени позволяет избежать каждое второе личное посещение пациентом клиники, а асинхронная система – каждое четвертое [171]. При использовании систем мобильной теледерматологии, особенно актуальной в сельском здравоохранении, картина несколько иная – асинхронные системы имеют достоверно более высокую диагностическую ценность. Их применение позволяет избежать очных визитов (поездок, транспортировок) пациентов к врачам-специалистам в среднем в 43,0% случаев, а синхронных – в 25,0%. При этом качество медицинской помощи не снижается [9, 171, 172]. Телемедицинские технологии получили развитие в

зарубежных странах. Так, удельный вес цифровых технологий в медицинских организациях, например, Испании составляет 5%. В условиях высокогорья и отдаленного расположения населенных пунктов Дагестана, а также тяжелого общего (нетранспортабельного) состояния больных ВБЭ теледерматологические системы могут обеспечить возможность получения асинхронного и синхронного телеконсультирования ведущих специалистов республиканского и федерального уровня. По итогам первичного анализа консультант формирует список дополнительных вопросов, которые уточняются в процессе беседы либо иным способом. Инструментами телемедицинской службы являются в том числе специальные опросники, локальное цифровое изображение, консультации по телефону и электронной почте. Их анализ продемонстрировал способность решать во всех возрастных группах задачи разного уровня: доступность медицинской помощи, получение необходимой документации пациента, хотя при этом и возрастает уделяемое пациенту время [90]. В итоге консультант осуществляет окончательный анализ медицинской документации пациента и формулирует заключение [10].

Naika F., Makkar H., Lu J. (2017 г.) оценили эффективность дистанционной модели в обеспечении взаимодействия первичного и специализированного уровней медико-санитарной помощи, повышении качества и доступности медицинских услуг, удовлетворённости пациента. В результате исследования установлено, что теледерматология обеспечивает своевременную и полнообъемную поддержку в диагностике и лечении пациентов с дерматологической патологией [138]. Ее достоинство: быстрая медицинская помощь пациенту, консультирование врачей первичного звена в онлайн режиме, сокращение очных визитов. Однако в работе с детьми имеются некоторые особенности, требующие подхода, а в верификации злокачественных новообразований диагностическая точность теледерматологии уступала таковой во время личного приёма [152].

В условиях распространения новой коронавирусной инфекции, кризиса системы здравоохранения, ограниченности средств индивидуальной защиты для

оптимизации специализированной медицинской помощи по профилю «Дерматовенерология» эффективны теледерматологические консультации. Это является инновационным подходом к модернизации существующих рабочих процессов дерматологических центров. В то же время преимущества теледерматологии необходимо оценивать в контексте потенциальных ограничений, к которым могут относиться и некоторые состояния локальных очагов поражения кожных покровов [138, 169]. Проблемами ведения пациента в подобном формате является также процесс координации и взаимодействия врачей различного уровня и специальностей, порой низкое качество фотоизображения, а также психологическая нагрузка на консультанта в опасении принятия возможно ошибочного решения [152]. В телемедицине необходимо обеспечение информационной безопасности, которая связана с неразглашением медицинской тайны и конфиденциальностью личных данных больного, их безопасным хранением и передачей данных. В случаях, если передача информации проводится по открытым каналам связи, все персональные данные пациента должны быть удалены или заменены безличными идентификаторами, либо можно использовать методы криптографической защиты. Учитывая, что большинство ошибок при проведении телеконсультаций обусловлена человеческим фактором [28, 160], необходимо ответственно подходить к определению телеконсультантов медицинского учреждения. Причем, как правило, это один из клиницистов, обученных практическим вопросам применения телемедицинских систем и инструментов [105].

Таким образом, факторами, определяющими эффективность телемедицинских процедур, является качество дерматологических фотографий участка поражения и их интерпретация, полнота описанных симптомов и собранного анамнеза наряду с квалификацией телеконсультанта.

Постановке клинического диагноза в процессе телеконсультирования может препятствовать и проблема обратной связи: отсутствие материально-технической базы для проведения подтверждающего исследования либо пробного лечения, либо возможности врача-эксперта получить их результаты [137].

Надо отметить, что дерматология является ведущей клинической специальностью, для которой наиболее актуальны современные телемедицинские технологии. Реализуются они посредством клинической («врач-врач» - уточнение диагноза и назначение терапии) и пациент-центрированной («врач-пациент» - телемониторинг, вторичные телеконсультации, медико-информационное сопровождение) телемедицины. Последняя, таким образом, обеспечивает повышение качества диспансерного наблюдения хронических дерматозов [44, 86].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объект исследования и клинические подходы

С целью организации работы по диагностике, оказанию специализированной медицинской помощи, профилактике, диспансерному наблюдению, а также созданию и ведению актуализированного реестра больных ВБЭ в Республике Дагестан издан приказ Минздрава Республики Дагестан №43-Д от 17.01.2020 «Об организации Центра ВБЭ на базе ГБУ РД «РКВД» (далее Центр). Врачи Центра стажировались в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ (г. Москва), где изучили особенности ухода и терапии больных ВБЭ. Формированию правил безопасного и дермощадящего образа жизни пациентов ВБЭ либо ухаживающих за ними способствовала «Школа обучения матерей», созданная на базе Центра. Сотрудники Центра провели клиническое обследование больных ВБЭ Республики Дагестан, собрали их семейный анамнез, объяснили особенности ухода за хрупкой кожей, изучили их обеспеченность перевязочным материалом, лекарственными препаратами и лечебным питанием. На начальном очном этапе привлекли к обследованию 34 больных, состоящих на диспансерном учете в городах Махачкале и Каспийске, непосредственно на базу Центра для верификации типа и подтипа ВБЭ. Работу с ними проводили ведущие специалисты клиники ГБУ РД РКВД, Центра и кафедры ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России. При этом врач заполнял анкету, содержащую 56 вопросов (Приложения А, Б и В), а также разъяснял и демонстрировал деликатные методы ухода за такими пациентами. Эти материалы обсуждались на заседании врачебной комиссии Центра, а возникшие к пациенту в процессе обсуждения вопросы затем уточнялись у него в режиме реального времени в формате «врач-пациент». С учетом последнего этот этап исследования можно отнести к очно-дистанционному формату. После этого курирующий больного специалист устанавливал тип, а также субтип ВБЭ и утверждал на заседании врачебной комиссии Центра. С учетом полученного опыта на следующем этапе апробирован дистанционный формат работы «врач-врач» и «врач-пациент» с межрайонным

КВД города Дербента, на динамическом наблюдении которого находятся четверо больных. В процессе очной встречи с больными врачи КВД г. Дербента заполняли анкету, содержащую сведения об анамнезе жизни, заболевания, семейной родословной, жалобы, сопутствующие заболевания, влияние природно-климатических факторов, обучали ухаживающих за пациентами уходу и особенностям их кормления и при необходимости консультировались специалистами Центра. Фотоизображения участков тела пациентов, определенных анкетой и решением врача, заполненные анкеты, а также электронная документация передавались в Центр посредством глобальной информационной системы «Интернет». Затем специалист Центра проводил первичный анализ медицинской документации, ставил при необходимости уточняющие вопросы в беседе с медицинским работником и пациентом. На заседании врачебной комиссии ГБУ РД РКВД проводилась интерпретация материалов, утверждался тип и субтип ВБЭ, тяжесть течения ВБЭ на основании критериев Бирмингемского индекса тяжести буллёзного эпидермолиза (Birmingham Epidermolysis Bullosa Severityscore [BEBS]) (Приложения Г, Д), персонализированная месячная и годовая потребность в медицинских препаратах (МП), лечебном питании (ЛП) и перевязочном материале (ПМ). Этот комбинированный (синхронно-асинхронный) формат дистанционной лечебно-диагностической работы был впоследствии (апрель-июнь 2020 года) задействован Центром в период самоизоляции населения для телемедицинского консультирования 93 больных ВБЭ, проживающих в районах и городах Дагестана. В связи с введенным режимом самоизоляции обследование пациентов врачами амбулаторно-поликлинической службы, заполнение анкет и ознакомление родителей с особенностями ухода и кормления происходили в форме синхронных телеконсультаций.

Таким образом, в очно-дистанционном и дистанционном формате обследованы, представлены заключения экспертов Центра и оказана медицинская помощь 127 пациентам с ВБЭ. Из них создан актуализированный республиканский реестр больных с этим генодерматозом. У всех респондентов

нами уточнен диагноз (тип) ВБЭ, с которым они находились на диспансерном наблюдении в медицинской организации и проведен сравнительный анализ с ранее выставленным (Таблица 6). Один пациент, наблюдаемый в КВД города Дербента с диагнозом ВБЭ, не вошел в реестр, так как у него Центром верифицирован пемфигус.

Таблица 6 – Сравнительный анализ типа ВБЭ пациентов, находившихся на диспансерном наблюдении, при n=127

Тип ВБЭ	Тип ВБЭ идентифицирован впервые (абсолютный показатель/ %, n=127)	Тип ВБЭ соответствует ранее установленному (абсолютный показатель/ %, n=127)	Тип ВБЭ изменен (абсолютный показатель/ %, n=127)	Диагноз ВБЭ верифицирован впервые. Включен в республиканский реестр больных с ВБЭ (абсолютный показатель/ %, n=127)	Всего (абсолютный показатель/ %, n=127)
ПВБЭ	50 (39,37±4,34%)	19 (14,96±3,17%)	5 (3,94±1,73%)	10 (7,87±2,39%)	84 (66,14±4,2%)
ПрВБЭ	1 (0,79±0,76%)	-	6 (4,72±1,88%)	1 (0,79±0,76%)	8 (6,3±2,16%)
ДВБЭ	10 (7,87±2,39%)	18 (14,17±3,09%)	4 (3,15±1,55%)	1 (0,79±0,76%)	33 (25,98±3,89%)
Киндлер-синдром	1 (0,79±0,76%)	-	-	-	1 (0,79±0,76%)
Неуточненный ВБЭ	-	1 (0,79±0,76%)	-	-	1 (0,79±0,76%)
Итого	62 (48,82±4,44%)	38 (29,92±4,06%)	15 (11,81±2,86%)	12 (9,45±2,6%)	127 (100%)

У 15 (11,81±2,86%) пациентов тип ВБЭ изменен и у 62 (48,82±4,44%) идентифицирован впервые. Таким образом, 77 (60,63±4,34%) больных находились на диспансерном учете без верифицированного типа заболевания и лишь у 38 (29,92±4,06%) он соответствовал указанному в диспансерной карте амбулаторно-поликлинического звена. Надо отметить, что 12 (9,45±2,6%) были впервые Центром выявлены и поставлены на диспансерный учет, а также внесены в реестр больных ВБЭ: 10 (83,33±10,76%) из 12 с ПВБЭ и по одному (8,33±7,98%) с ДВБЭ и ПрВБЭ. Превазирование ПВБЭ в этом случае вызвано «вариабельной экспрессивностью», т. е. незначительными манифестными проявлениями, в данном эпизоде доминантной формы генодерматоза. Это и вызвало затруднения в

верификации ВБЭ специалистами первичного звена. В то же время у более чем половины 18 ($54,55 \pm 8,67\%$) из 33 больных ДВБЭ тип поликлиническим звеном определен верно, так как клинические проявления при этом типе ярко выражены. Проблемной оказалась для них верификация остальных типов ВБЭ и стертых форм ДВБЭ. Учитывая, что заболеваемость ВБЭ среди населения Дагестана одна из самых высоких в России, необходимо повышение квалификации специалистов ЦРБ (педиатры, дерматовенерологи, терапевты) и межрайонных КВД в этом направлении, а также обучение деликатному обращению с хрупкой кожей и слизистой оболочкой полости рта, гигиеническим процедурам, сбалансированному питанию и уходу за раневыми поверхностями. Совершенствование профессиональных компетенций заявленного контингента специалистов осуществлено на трех обучающих мероприятиях, проведенных в 2020-2021 годах ФГБОУ ВО «ДГМУ» Минздрава России и Минздравом Республики Дагестан: «Организация паллиативной помощи и ведение больных врожденным буллезным эпидермолизом» (семинар состоялся 30.04.2020г.), «Организация взаимодействия смежных специалистов при диспансерном наблюдении больных врожденным буллезным эпидермолизом» (семинар состоялся 01.12.2020 г.), «Организация работы дерматовенерологической службы в период пандемии COVID 19» (конференция прошла 30.04.2021г.). Познания, квалификация и настороженность медицинского сообщества в области этого орфанного генодерматоза возросли, а консультации Центра вывели процесс оказания им медицинских услуг на качественно иной уровень. Так, в декабре 2020 года установлен клинический диагноз генерализованного рецессивного ДВБЭ Аллопо-Сименса двум новорожденным уже на 17 день (КВД города Кизляра очно, Центр дистанционно) и на 4 месяце жизни (очно в Центре). В 2021 году переехавшая в г. Хасавюрт Республики Дагестан из соседнего региона девочка 7 лет в первый же месяц госпитализирована в Центр, где ей впервые верифицирован генерализованный немутилирующий рецессивный ДВБЭ и проведено лечение. Таким образом, диагноз установлен, а терапия, в том числе смежных специалистов, назначена одному из вновь выявленных больных

дистанционно в режиме «врач-врач», а двум – при стационарном лечении. Образовательные мероприятия акцентировали внимание специалистов первичного звена на манифестных особенностях ВБЭ и своевременной идентификации заболевания, оказанию квалифицированной медико-санитарной помощи. Все три пациентки внесены в республиканский реестр в 2021 году, взяты на диспансерное наблюдение Центра и межрайонных КВД. Две из них включены в заявку обеспечения изделиями медицинского назначения (ИМН) Минздравом Республики Дагестан на 2021 год, а одна – на 2022 год. В то же время последняя регулярно получала стационарное лечение в 2021 году и находилась под динамическим наблюдением дерматовенеролога и смежных специалистов комиссии Центра.

Возраст обследованных больных ВБЭ представлен на Рисунке 1: дети (0–17 лет) и взрослые (старше 18 лет) составляют $64,62 \pm 4,19\%$ (84 пациента, $n=130$) и $35,38 \pm 4,19\%$ (46 пациентов, $n=130$) соответственно. Среди детского контингента широко представлена возрастная группа 4–15 лет – 69 ($53,08 \pm 4,38\%$, $n=130$), а у взрослых пожилые люди 61–63 лет – 6 больных ($4,62 \pm 1,84\%$, $n=130$) и молодой возрастной период 18–44 года – 34 ($26,15 \pm 3,85\%$) [13].

С учетом возраста пациентов ВБЭ в состав медицинской комиссии Центра включены специалисты смежных специальностей, оказывающих медицинские услуги детскому и взрослому населению для оказания специализированной медицинской помощи.

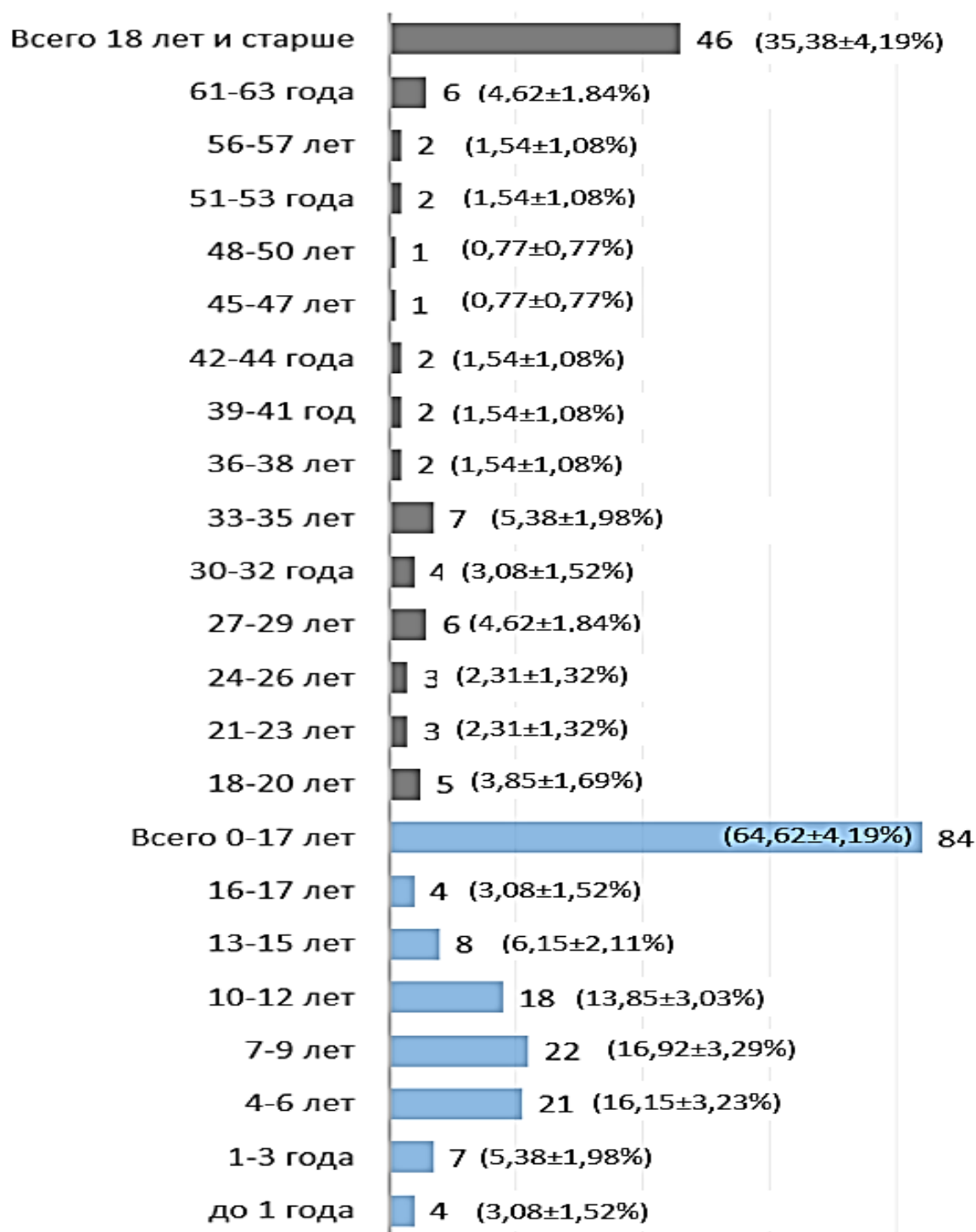


Рисунок 1 – Распределение обследованных больных ВБЭ по возрасту (n=130)

Среди обследованных пациентов ВБЭ удельный вес мужчин и женщин существенно не отличался и составлял $53,85 \pm 4,37\%$ и $46,15 \pm 4,37\%$, соответственно (Рисунок 2) [13, 22].

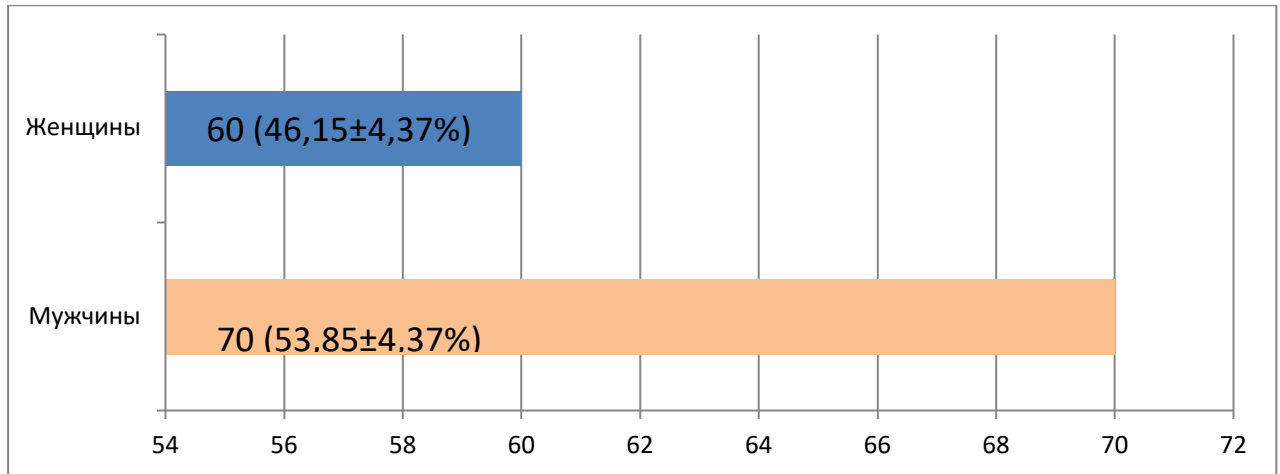


Рисунок 2 – Половая принадлежность больных ВБЭ (n=130)

Из 130 больных ВБЭ 15 (11,54±2,8%) выявлены в процессе проведенного нами обследования (Рисунок 3).

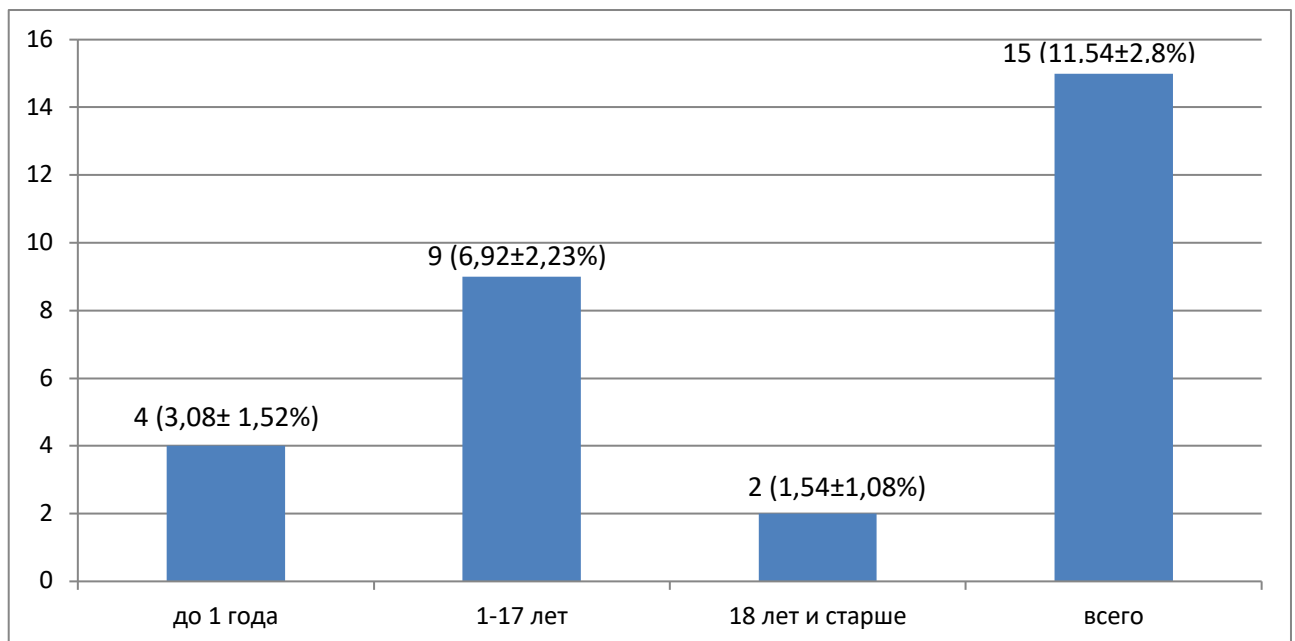


Рисунок 3 – Диагноз ВБЭ установлен впервые, поставлены на диспансерный учет (n=130).

Всем верифицирован тип/субтип ВБЭ и они взяты под динамическое наблюдение. Причем 2 (1,54±1,08%, n=130) пациента старше 18 лет, что указывает на упущения первичного звена в организации обеспечения их

своевременной качественной медицинской помощью. У 4 ($3,08 \pm 1,52\%$, $n=130$) заболевание идентифицировано в первый год жизни, а 9 ($6,92 \pm 2,23\%$, $n=130$) пациентов были в возрастной группе от 1 до 17 лет, чему способствовала настороженность специалистов детского профиля в отношении буллёзного генодерматоза на фоне проводимой Центром кампании по диагностики и терапии ВБЭ [22]. Это позволило оказать им квалифицированную медико-санитарную помощь на раннем этапе заболевания.

Последующее дистанционное медицинское наблюдение за состоянием здоровья пациентов осуществлялось в тестовом режиме в течение сентября и октября 2020 года на базе Сервиса «СберЗдоровье» в сети «Интернет» со специализированной программой, обеспечиваемой сайтами <https://sberhealth.ru/> и <https://docdoc.ru/>, а также мобильным приложением. В процессе дистанционного медицинского наблюдения Сервис позволяет использовать видеосвязь, аудиосвязь, а также обмен текстовыми сообщениями и файлами и не ограничивает максимальное количество пациентов и врачей. Запрос на проведение консультации специалиста Центра с использованием потенциала Сервиса поступил от 8 пациентов.

Нами изучено посредством анкетирования воздействие природно-климатических факторов и наружных процедур на состояние кожного процесса больных ВБЭ. К ним относятся горный воздух, инсоляция, водные процедуры (море, пресноводный водоём, ванны с лечебными травами), местное воздействие холодом.

2.2. Лабораторные методы исследования

В верификации клинического диагноза использовалось молекулярно-генетическое исследование методом полноэкзомного секвенирования материала обследуемого. Генетический анализ был выполнен с использованием геномной ДНК, выделенной от пациента путем лизиса клеток, а затем их очисткой с помощью стекловолоконных фильтров (реактивы Qiagen, QIAamp DNA Mini Kit).

Из подготовленного таким образом материала создавались геномные библиотеки, которые подвергались процедуре массового параллельного секвенирования (Roche, Illumina, KAPA Library Preparation Kit). Методом гибридизации геномных библиотек подбирались участки ДНК, соответствующие экзонам генов и сайтам сплайсинга (Agilent, SureSelect All Exon V7), и устанавливалась их нуклеотидная последовательность на секвенаторе (Illumina, HiSeq 1500; реактивы HiSeq Rapid SBS Kit v2). Затем проводилось картирование полученных прочтений на кодирующие районы генома человека и осуществлялся поиск малых (до 50 нуклеотидов) инсерций и делеций, а также однонуклеотидных полиморфизмов [13].

Данные секвенирования были проанализированы с помощью автоматизированного алгоритма, заключающего в себя оценку параметров качества секвенирования (модуль FASTQC), удаление адаптеров и последовательностей с низким качеством (модуль SEQPURGE), выравнивание прочтений на версию hg 19 генома человека (модуль BWA MEM), фильтрацию оптических и ПЦР дубликатов (модуль SAMBLASTER), локальную оптимизацию выравниваний (модуль ABRA2), обнаружение вариантов и их фильтрация согласно качеству (пакет FREEBAYES) и аннотацию вариантов относительно баз данных с клинической информацией (модуль ENSEMBL-VEP).

Картирование чтений на референсную последовательность генома человека (Hg19), а также поиск вариаций осуществлялся при помощи встроенного программного обеспечения Torrent Server. Полученный массив данных был обработан с использованием компьютерных программ Alamut Batch (Interactive Biosoftware) и встроенного программного обеспечения Ion Reporter (Thermo Fisher Scientific). Клинически значимые геномные варианты проверены с использованием базы данных мутаций человека HGMD Professional, OMIM (ссылки на использованные базы данных: <http://hgmd/pro/>; <http://omim.org>; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>). Анализ ранее неописанных мутаций был проведён с помощью компьютерной программы Alamut Visual (Interactive

Biosoftware), позволяющей определять функциональную значимость мутаций с использованием встроенных модулей SIFT, PolyPhen2 и Mutation Taster.

Одной пациентке (женский пол, возраст 7 лет) исследование проведено методом ИАК. При этом использована реакция непрямой иммунофлюоресценции в лазерном сканирующем конфокальном микроскопе Olympus (Олимпус) IX81S1F-S производства ФРГ. Ее родители состоят в близкородственном браке, однако генодерматозами не страдают. Клиническое обследование и данные анамнеза позволили поставить ей предварительный диагноз: ПVBЭ локализованный Вебера-Кокейна. Биоптат взят с участка кожи, на котором часто отмечается манифестация пузырьных элементов. Для обнаружения структурных белков-антигенов кератиноцитов и базальной мембраны приготовили из него криостатные срезы, которые обработали антителами к белкам-антигенам: кератины 5 и 14, ламинин- $\alpha 3\beta 3\gamma 2$, плектин, плакофилин-1, десмоплакин, интегрин $\alpha 6\beta 4$, киндлин-1, коллагены VII и XVII типов, цитокератин 5 и 14. После этого нанесли растворы антикроличьих и антимышиных вторичных антител, меченных флуоресцирующими флюорохромами и направленными против ранее использованных антител. Первые дают свечение в зеленом спектре лазерного освещения с длиной волны 488 нм, а вторые – в красном свете и волне 633 нм. Для анализа готового препарата на него наносили раствор с флуоресцентным красителем DAPI (4,6-Diamidino-2-phenylindole dihydrochloride), который усиливал свечение в синем свете и длине волны лазерного света в 405 нм, а затем накрывали покровным стеклом. По уровню и интенсивности флуоресценции структурных белков кожи устанавливали отсутствие, наличие или снижение их экспрессии, а также распределение в пузырьках. [64].

2.3. Статистическая обработка результатов исследования

Статистической обработке подверглись все результаты исследования. Вычисляли достоверность средних величин в двух выборках (t-критерий Стьюдента) по формуле [36]:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 - m_2^2}},$$

где M_1 и M_2 – первая и вторая сравниваемые величины; m_1 и m_2 – первая и вторая средние ошибки; t – критерий достоверности (доверительный коэффициент).

Затем по формуле альтернативного варьирования устанавливали среднюю ошибку процентного отношения [33]:

$$m = \pm \sqrt{\frac{P(100-P)}{n}},$$

где P – цифра процентов, полученная из числа наблюдений,

n – число наблюдений.

Однако при малом числе наблюдений, к которым относили соответствующие условию $P \times n \leq 500$, сравнение двух результатов осуществлялось по критерию Стьюдента для малых выборок, предложенному Фишером [34].

Формула Фишера: $P = \sin \varphi/2$, $\varphi = 2 \arcsin \sqrt{P}$, $\Delta \frac{1}{\sqrt{n}}$

Критерий Стьюдента: $t = \frac{\varphi_1 - \varphi_2}{\sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} = (\varphi_1 - \varphi_2) \sqrt{\frac{n_1 n_2}{n_1 + n_2}}$

При малых выборках данных обработку материала проводили на инженерном онлайн-калькуляторе на сайте <https://calc.by>.

Различия между массивами данных принимались за достоверные при уровне значимости $P < 0,05$, если вычисленная величина $t \geq 2,0$ (достоверная вероятность 0,95). Абсолютно достоверными считались показатели при уровне значимости $P < 0,01$, если критерий достоверности $t \geq 2,0$ (достоверная вероятность 0,99) и $P < 0,001$, если $t \geq 3,3$ (достоверная вероятность 0,999) [34].

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ВРОЖДЁННЫМ БУЛЛЁЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ

3.1. Клинические и лабораторные исследования в верификации врождённого буллёзного эпидермолиза

На основании клинических признаков, семейного анамнеза, анамнеза заболевания, дополнительных методов лабораторного исследования, заключения смежных специалистов мы идентифицировали клиническую форму ВБЭ. Поэтапный алгоритм его верификации изображен на Рисунке 4.

В разделе 2.1 подробно описаны этапы клинического обследования пациентов с подозрением на ВБЭ. Надо отметить, что патогномичным признаком всех типов ВБЭ являются рецидивирующие пузырьные элементы кожи (эрозии) и слизистых оболочек. И на Рисунке 4 указано, что именно эти проявления позволяют поставить вопрос о манифестации ВБЭ. Поэтому на подобные проявления должна быть своевременная реакция дерматовенерологов ЦРБ, ЦГБ и РКВД с привлечением смежных специалистов и эксперта Центра для обоснования развёрнутого диагноза. Развитие заболевания, его положительный прогноз определяются ранней диагностикой и, как следствие, своевременным проведением комплекса лечебно-профилактических мероприятий.

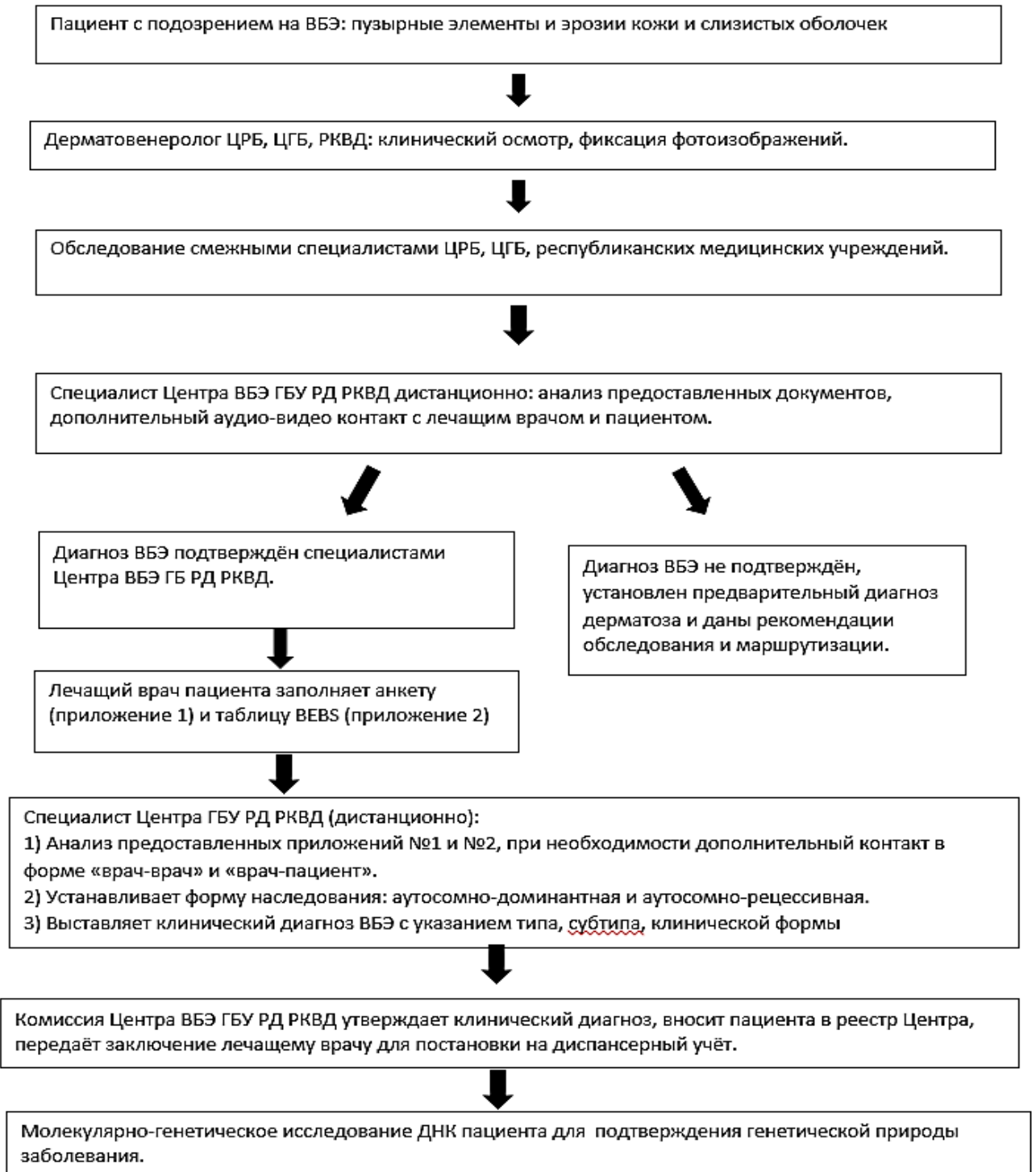


Рисунок 4 – Алгоритм верификации буллёзного эпидермолиза

Мы провели анализ возраста появления буллёзных элементов у каждого типа, изучаемого генодерматоза [11]: с рождения, в период ползания, в дошкольном возрасте, в подростковом возрасте, после 18 лет (Таблица 7).

Таблица 7 – Сроки появления пузырей на кожных покровах и слизистых оболочках пациентов с буллёзным эпидермолизом

Сроки манифестации пузырей	ВБЭ, n=130 (число пациентов /%)	Тип ВБЭ			
		ПВБЭ, n=84, (число пациентов /%)	ПрВБЭ, n=8, (число пациентов/%)	ДВБЭ, n=36 (число пациентов / %)	Остальные (число пациентов)
С рождения	102 (78,46±3,61%)	60 (71,43±4,93%)	8 (100 ± 0%)	32 (88,89±5,24%)	Киндлер-сидром - 1 пациент, неуточнённый тип ВБЭ – 1 пациент
В период ползания	24 (18,46±3,4%)	21 (25,0±4,72%)	-	3 (8,33±4,61%)	-
В дошкольном возрасте	4 (3,08±1,52%)	3 (3,57±2,02%)	-	1 (2,78±2,74%)	-
В подростковом возрасте	-	-	-	-	-
После 18 лет	-	-	-	-	-

Из Таблицы 7 вытекает, что у $96,92 \pm 1,52\%$ страдающих ВБЭ пациентов проявление генодерматоза зафиксировано в первый год жизни ребенка (разделы «с рождения» и «в период ползания»). В этот период дети находятся под активным наблюдением педиатров, которые должны зафиксировать у ребенка манифестные проявления ВБЭ и в соответствии с алгоритмом верификации ВБЭ (рисунок 4) привлечь дерматовенеролога к его консультированию. Для приобретения необходимых компетенций педиатрам, как и дерматовенерологам, терапевтам, руководителям медицинских учреждений, проведены два республиканских семинара в 2020 году и конференция в 2021 году, которые подробно отражены в разделе 2.1.

Самая поздняя манифестация генодерматоза была в дошкольном возрасте у 4 ($3,08 \pm 1,52\%$) и ни у одного не зафиксировано в подростковом возрасте и позже. Распределение этих 4 больных по типам ВБЭ отражено в Таблице 7: 1 ($2,78 \pm 2,74\%$) больной 4 лет с доминантным ДВБЭ и 3 ($3,57 \pm 2,02\%$) с ПВБЭ. Двое из последней группы ПВБЭ с локализованным Вебера-Кокейна - заболевание у

них проявилось в возрасте 3 и 5 лет соответственно, а у третьего больного с ПВБЭ, генерализованным Кёбнера, в 4 года. Фактически в детском возрасте у всех больных отмечены первые проявления ВБЭ, что мы связываем с жарким климатом в Республике Дагестан [22].

Таким образом, в возрасте до 5 лет у наблюдаемого контингента ВБЭ манифестировал на коже и слизистых оболочках. Должна быть настороженность специалистов первичного звена при обращении детей этой возрастной группы с жалобами на появление пузырей и/или эрозий на коже и слизистых оболочках.

Мы провели анализ развития процесса после года жизни у 126 пациентов с проявлением симптомов в первый год жизни (Таблица 8).

Общее количество больных ВБЭ с изученными проявлениями на втором-третьем году жизни составило 122 человек, так как четвертым из 126 наблюдаемых (2 с ПВБЭ и 2 с ДВБЭ) не исполнился 1 год. По тем же причинам в возрасте 3–6 лет обследованы лишь 120 пациентов, так как шестеро из 126 наблюдаемых не достигли возраста трёх лет (4 с ПВБЭ и 2 с ДВБЭ). Соответственно общее число наблюдаемых больных с динамикой эффоресценций на втором-третьем году и в дошкольный период, как видно из таблицы 6, в группах с ПВБЭ и ДВБЭ пропорционально уменьшилось: с 86 человек до 79 (второй-третий годы жизни) – 77 (дошкольный период) и с 36 больных до 33 соответственно.

Таблица 8 – Динамика клинических проявлений буллёзного эпидермолиза после первого года жизни

Развитие кожного процесса	ВБЭ, возраст пациентов		Тип ВБЭ							
			ПВБЭ, пациентов		ПрВБЭ, пациентов		ДВБЭ, пациентов		Остальные, пациентов	
	Второй-третий год жизни, n=122 (число пациентов / %)	3-6 лет, n=120 (число пациентов / %)	Второй-третий год жизни, n=79 (число пациентов / %)	3-6 лет, n=77 (число пациентов / %)	Второй-третий год жизни, n=8 (число пациентов / %)	3-6 лет жизни, n=8 (число пациентов / %)	Второй-третий год жизни, n=33 (число пациентов / %)	3-6 лет жизни, n=33 (число пациентов / %)	Второй-третий год жизни	3-6 лет
Улучшение	42 34,43±4,3%	55 45,83±4,55%	36 45,57 ± 5,6%	49 63,64±5,48%	1 12,5±11,7%	-	4 12,12±5,68%	5 15,15±6,24%	Неуточнённый ВБЭ-1 пациент	Неуточнённый ВБЭ-1 пациент
Ухудшение	73 59,84±4,44%	47 39,17±4,46%	40 50,63±5,62 %	18 /23,38±4,82%	4 50,0±17,68%	5 62,5±17,12%	29 87,88±5,68%	23 69,7±8,0%		Киндлер-синдром- 1 пациент
Без динамики	7 5,74±2,11%	18 15,0±3,26%	3 3,8±2,15%	10 12,99±3,83%	3 37,5±17,12%	3 37,5±17,15%	-	5 15,15±6,24%	Киндлер-синдром – 1 пациент	

Изучался нами второй-третий годы жизни и дошкольный период, в связи с тем, что клиническое начало заболевания у всех больных, зафиксированных в республиканском реестре Центра, отмечается в эти сроки жизни. Поэтому налажена активная работа специалистов первичного звена с акцентом на идентификацию этого генодерматоза у детей до семилетнего возраста. Отмечается положительная динамика состояния здоровья больных ВБЭ на второй-третий и последующие годы у $34,43 \pm 4,3\%$ и $45,83 \pm 4,55\%$ ($P > 0,05$) (Таблица 8), что, возможно, затруднит отождествление морфологических элементов у них. На ухудшение состояния на 2-ом и 3-м годах жизни жаловались $59,84 \pm 4,44\%$, в дошкольный период – $39,17 \pm 4,46\%$ ($P < 0,001$) и отсутствие динамики патологического процесса отметили $5,74 \pm 2,11\%$ и $15,0 \pm 3,26\%$ соответственно ($P < 0,05$) (Таблица 8). Высок процент у больных ПВБЭ случаев улучшения состояния кожи, как на втором-третьем ($45,57 \pm 5,6\%$), так и в последующие 3-6 лет жизни ($63,64 \pm 5,48\%$), нежели в группе с ПрВБЭ больных второго-третьего года ($12,5 \pm 11,7\%$) и в группе с ДВБЭ – ($12,12 \pm 5,68\%$ и $15,15 \pm 6,24\%$ соответственно). Ухудшение состояния кожных покровов у больных ПВБЭ на втором-третьем годах жизни отмечено в $50,63 \pm 5,62\%$ и у $23,38 \pm 4,82\%$ в дошкольный период ($P < 0,001$), а стабилизация процесса наблюдалась у $12,99 \pm 3,83\%$ в дошкольный период, что значительно выше этого показателя у пациентов второго-третьего годов жизни – $3,8 \pm 2,15\%$ ($P < 0,001$). Из этого мы заключили, что к концу дошкольного возраста у 59 ($76,62 \pm 4,82\%$, $n=77$) больных ПВБЭ происходит регресс клинических проявлений, либо состояние не меняется. Поэтому в процессе профилактических осмотров детей дошкольного возраста, необходим тщательный сбор анамнеза, беседа с родителями ребенка, пристальный осмотр, так как идентификация ПВБЭ при стёртой клинической картине будет затруднена. При наличии в анамнезе обратившегося морфологических элементов, свойственных ВБЭ, либо у близких родственников необходима консультация специалистов Центра.

Анализ 8 больных ПрВБЭ показал развитие осложнений и ухудшение состояния на весь период настоящего наблюдения, причём удельный вес больных

с прогрессированием степени тяжести генодерматоза в дошкольный период выше, нежели на втором-третьем году – $62,51 \pm 17,12\%$ и $50,0 \pm 17,68\%$ соответственно ($P > 0,05$).

Больные с дистрофической формой ВБЭ жалуются на увеличение площади поражения кожи и слизистых оболочек полости рта, тяжёлые осложнения органов и систем на втором-третьем годах жизни – $87,88 \pm 5,68\%$ и $69,7 \pm 8,0\%$ в возрасте 3–6 лет ($P > 0,05$).

Отсутствие симптоматической терапии и профилактических мероприятий способствовали ухудшению состояния заболевания при Киндлер-синдроме в дошкольном возрасте.

Таким образом, раннее начало и прогрессирующее образование пузырей, субъективных ощущений и осложнений в последующие дошкольные годы при ПрВБЭ и ДВБЭ позволяет своевременно, уже в первый год жизни, поставить их на диспансерный учет и оказывать специализированную медицинскую помощь. Затем в дошкольном возрасте, на основании зафиксированных в процессе динамического наблюдения изменений клинической картины заболевания, уточнить тип и форму ВБЭ, скорректировать прогноз, симптоматическую терапию и профилактические мероприятия.

Методом лабораторного исследования клинический диагноз подтверждён 13 пациентам: 10 – с рецессивным ДВБЭ, 1 – с ПВБЭ генерализованным Кёбнера, 1 – с локализованным Вебера-Кокейна, 1 – с ПрВБЭ, локализованным не-Херлитца [13]. У 12 из них проведено молекулярно-генетическое исследование, результаты которого представлены в Таблице 9 [13].

Таблица 9 – Результаты ДНК - исследования

№ п/п, тип/клиническая форма	Ген, OMIM	Референсная последовательность	Экзон/ интрон	Геномная координата в референсной сборке генома человека GRCh37/hg19	Нуклеотидный вариант	Зиготность (тип наследования)	Аминокислотный вариант	Оценка Патогенности
1. ДВБЭ генерализованный рецессивный Аллопо-Сименса	COL7A1	NM_000094.3	27	chr3:48623653	c.3577delG	Гомозигота (аутосомно- доминантный, аутосомно- рецессивный)	p.A1193fs*72	Впв ²
2. ДВБЭ генерализованный рецессивный Аллопо-Сименса	COL7A1	NM_000094.3	27	chr3:48623653	c.3577delG	Гомозигота (аутосомно- доминантный, аутосомно- рецессивный)	p.A1193fs*72	Впв ²
3. ДВБЭ генерализованный рецессивный Аллопо-Сименса	COL7A1	NM_000094.3	111	48604152	c.8245G>A	Гомозигота (аутосомно- доминантный, аутосомно- рецессивный)	p.G2749R	Пв ¹
	KRT5	NM_000424.3	5	52911412	c.1054C>T	Гетерозигота (аутосомно- доминантный, аутосомно- рецессивный)	p.R352C	Пв ¹
4.ПВБЭ генерализованный Кёбнера	KRT5	NM_000424.3	5	chr12:52911483	c.983A>G	Гетерозигота (аутосомно- доминантный, аутосомно- рецессивный)	p.D328G	Впв ²
	EXPH5	NM_015065.2	6	chr11:108384054	c.2180C> A	Гетерозигота (аутосомно- рецессивный)	p.P727H	Внз ³
5. ДВБЭ генерализованный рецессивный Аллопо-Сименса	COL7A1	ENST0000328333.8	27	chr3:g.48623654del	c.3577del	Гомозигота (аутосомно- доминантный, аутосомно- рецессивный)	p.A1193LeufsTer72	Впв ²

Продолжение Таблицы 9

6. ДВБЭ генерализованный рецессивный Аллопо-Сименса	COL7A1	NM_000094.3	8	chr3:48629817	c.1054_1060delGGTGCCA	Гомозигота (аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный)	p.G352fs*5	Впв ²
	LAMC2	NM_005562.2	5	chr1:183190055	c.599C>A	Гетерозигота (аутосомно-рецессивный)	p.A200E	Внз ³
7. ДВБЭ генерализованный рецессивный Аллопо-Сименса	COL7A1	NM_000094.3	27	48623653	c.3577del	Гомозигота (аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный)	p.A1193Lfs*72	Впв ²
8. ДВБЭ генерализованный рецессивный Аллопо-Сименса	COL7A1	NM_000094.3	108	48605051	c.8002G>C	Гомозигота (аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный)	p.G2668R	Впв ²
9. ДВБЭ генерализованный рецессивный Аллопо-Сименса	COL7A1	NM_000094.3	108	48605051	c.8002G>C	Гомозигота (аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный)	p.G2668R	Впв ²
10. ДВБЭ генерализованный рецессивный Аллопо-Сименса	COL7A1	ENST00000328333.8	27	chr3:g.48623654del	c.3577del	Гомозигота (аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный)	p.A1193LeufsTer72	Впв ²
11. ДВБЭ генерализованный рецессивный Аллопо-Сименса	COL7A1	NM_000094.3	36	48621756	c.4172dup	Гомозигота (аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный)	p.AG1392Rfa*10	Пв ¹
12.ПрВБЭ локализованный не-Херлитца	LAMB3	NM_0000228.2	14	209798999_209799000	c.1969_1970dup гомозигота	Гомозигота (аутосомно-рецессивный)	p.L658Pfs*50	Впв ²
¹ патогенные варианты, ² вероятно патогенные варианты, ³ варианты неопределенного значения [158].								

По данным Таблицы 9, у первого пациента А.М.М. (09.06.2008 год рождения, пол мужской) был проведен поиск патогенных мутаций, ассоциированных с буллёзным эпидермолизом, а также с другими наследственными заболеваниями со сходными фенотипическими проявлениями. Выявлена делеция (с.3577delG) в 27 экзоне гена COL7A1 в гомозиготном состоянии, приводящая к сдвигу рамки считывания, начиная с 1193 кодона. Глубина прочтения (количество независимых прочтений участка генома, содержащего мутацию) составляет 67. В результате анализа базы данных Human Gene Mutation Database Professional (HGMD professional), воздействие этой мутации на тип наследования ВБЭ, клинические проявления, функциональную полноценность структурного белка, частоту минорного аллеля (нет данных по этой мутации в базах данных секвенирования здоровых добровольцев «1000 геномов» (1000G), Exome Aggregation Consortium (ExAc, выборка более 60 000 человек) и Genome Aggregation Database (gnomAD, выборка более 138 000 человек)) [13], эволюционную консервативность позиции классифицировано как «вероятно патогенный вариант» (Таблица 9).

Мутации в гене COL7A1 в гомо/компаундгетерозиготном или в гетерозиготном состояниях описаны у пациентов с буллёзным эпидермолизом дистрофическим, аутосомно-доминантным (Epidermolysis bullosa dystrophica, AD; МIM# 131750), с буллёзным эпидермолизом дистрофическим, аутосомно-рецессивным (Epidermolysis bullosa dystrophica, AR; МIM# 226600), что предполагает доминантный или рецессивный типы наследования. Варианты не зарегистрированы в контрольных выборках и не упоминаются в научной литературе. ДНК-исследование позволило сделать заключение о ДВБЭ у пациента, но не идентифицирует форму наследования. Для уточнения типа наследования и клинической формы мы провели анализ манифестных проявлений заболевания, сопутствующей патологии, семейного анамнеза и анамнеза заболевания. Родители ребенка находятся в близкородственном браке, здоровы, семейный анамнез не отягощён. В первые сутки после рождения на коже ребенка обнаружены напряженные пузыри и эрозии. На момент осмотра поражен

практически весь кожный покров, за исключением волосистой части головы и лица, тотальная анихия, индекс тяжести BEBS - 75,5. Мальчик страдает сопутствующей патологией: диссомния, гиперметропия, стеноз пищевода, тяжёлая белково-энергетическая недостаточность z-score ИМТ – 4,92 на фоне основного заболевания, дефицит витамина D, железодефицитная анемия, 1.1, 2.1 – кариес дентина, дисфункция билиарного тракта, ювенильный С-образный правосторонний грудной скалиоз I степени, функциональное укорочение правой нижней конечности, эквинусная деформация рубцовая левой стопы. На основании интерпретации генетических мутаций, клинической картины и анамнеза выставлен клинический диагноз: генерализованный рецессивный дистрофический ВБЭ Аллопо-Сименса.

У пациента А.А.Ю. (06.11.2007 год рождения, пол женский) под вторым номером выявлена делеция (с.3577delG) в 27 экзоне гена COL7A1 в гомозиготном состоянии, приводящий к сдвигу рамки считывания, начиная с 1193 кодона. Глубина прочтения составляет 76. О частоте минорного аллеля нет данных в базах данных 1000G, ExAc и gnomAD. Мутации в этом гене в гомокомпаундгетерозиготном или гетерозиготном состояниях предполагает доминантный и рецессивный тип наследования дистрофического ВБЭ. Вариант не зарегистрирован в контрольных выборках и не упоминается в научной литературе. Так как выявленный вариант нарушает синтез полнофункционального белка, его следует расценивать как вероятно патогенный, который может иметь отношение к фенотипу пациента. Для идентификации субтипа необходимы дополнительные данные. Родители девочки здоровы, состоят в близкородственном браке. Со стороны матери и отца прабабушка имела детей с ВБЭ. В семье это четвертый ребенок: первая беременность – здоровый ребенок, второй с ВБЭ прожил 11 дней, третий также с ВБЭ умер в возрасте 13 лет. Кожный процесс носит распространенный, симметричный характер, представлен пятнами, пузырями с серозно-геморрагическим содержимым, эрозивно-язвенными элементами, рубцами, милиумами, корочками и чешуйками, локализованными в области лица, туловища, конечностей. Больную беспокоит

сильный зуд и болезненность в очагах поражения. Контрактура кистей и стоп с частичной псевдосиндактилией и тотальной анонихей. На слизистой оболочке полости рта болезненные афты. Установлена сопутствующая патология: железодефицитная анемия, дискенизия желчевыводящих путей, гепатоспленомегалия, гиповитаминоз D, тяжёлая белково-энергетическая недостаточность на фоне основного заболевания, деформация ушной раковины с обеих сторон, сложный гиперметропический астигматизм, незначительные признаки нарушения регуляции сосудистого тонуса обоих глаз, 1.6 – обострение хронического фиброзного пульпита, 2.6, 2.2 – хронический фиброзный пульпит, 1.2, 2.4, 2.5 – кариес дентина глубокий. Общее состояние оценивается как тяжелое, Бирмингемский индекс тяжести – 65,5 баллов. Данные осмотра, анамнеза и результаты обследований позволяют выставить клинический диагноз: генерализованный рецессивный дистрофический ВБЭ Аллопо-Сименса.

У третьего по списку (Таблица 9) пациента А.М.А. (01.08.2016 год рождения, пол мужской) были исследованы таргетные области клинического экзома человека (панель IRN 08247536001). В экзоне 111 гена COL7A1 (OMIM 120120) выявлен патогенный вариант с.8245G>A в гомозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту р.G2749R. Частота минорного аллеля согласно базе gnomAD составляет 0,0014%. Патогенный вариант описан ранее у пациентов с дистрофическим буллёзным эпидермолизом [93]. Согласно в базе данных OMIM, мутации в гене COL7A1 описаны у пациентов с различными типами буллёзного эпидермолиза, наследуемыми по аутосомно-доминантному и аутосомно-рецессивному типу (OMIM 226600, 126000, 131750, 604129, 131850). В соответствии с базой данных HGMD professional мутация является патогенной.

В экзоне 05 гена KRT5 (OMIM 148040) этого же пациента выявлен патогенный вариант с.1054C>T в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту р.R352C. Патогенный вариант описан ранее у пациентов с простым буллёзным эпидермолизом [174]. Согласно базе данных OMIM, мутации в гене KRT5 описаны у пациентов с различными типами буллёзного эпидермолиза, наследуемыми по аутосомно-доминантному и

аутосомно-рецессивному типу (OMIM 131760, 131900, 131800, 131960, 601001) и болезнью Dowling-Degos, тип 1 (OMIM 179850), наследуемой по аутосомно-доминантному типу. Частота аллеля - 0,0039%, нуклеотидно-аминокислотный вариант оценен как патогенный.

Таким образом у третьего пациента выявлен патогенный вариант g.48604152C>T в гомозиготном состоянии в гене COL7A1 и патогенный вариант g.52911412G>A в гетерозиготном состоянии в гене KRT5.

Для верификации клинической формы ВБЭ данному пациенту требуется собрать тщательный анамнез и обследовать органы и системы. Так, ВЕБС у него соответствует 38,25 баллам, выявлен паннус роговицы, смешанный астигматизм, признаки нарушения регуляции сосудистого тонуса обоих глаз, обострение хронического аденоидита, признаки гепатоспленомегалии, компенсированная форма хронических запоров, стеноз верхней трети пищевода, обострение хронического аденоидита, 6.4, 7.5 кариес дентина, отложения (наросты) на зубах, вторичная частичная адентия, афты слизистой оболочки полости рта, недостаточность витамина D. Кожный процесс носит распространенный и симметричный характер, представлен буллезно-эрозивными элементами, мягкими рубцами, с вовлечением лица, волосистой части головы, туловища, конечностей, ладоней и подошв с тотальной анонихией. Субъективно - болезненность и зуд. Родители мальчика здоровы, не находятся в близкородственном браке. Наследственность отягощена: двоюродная сестра матери и ее ребенок страдают ВБЭ. Манифестация заболевания с рождения в виде пузырных и эрозивных эффлоресценций. Полученные данные позволяют выставить диагноз генерализованного рецессивного дистрофического ВБЭ Аллопо-Сименса.

У четвертого пациента А.Р.А. (25.06.2013 год рождения, пол мужской) был проведен поиск патогенных мутаций, ассоциированных с буллезным эпидермолизом, а также с другими наследственными заболеваниями со сходными фенотипическими проявлениями. Выявлен вариант нуклеотидной последовательности в 5 экзоне гена KRT5 в гетерозиготном состоянии, приводящий к замене аминокислоты в 328 позиции белка. Координаты мутации

chr12:52911483 указаны в соответствии с референсной сборкой генома человека GRCh37/hg19 (идентификатор мутации в dbSN rs57142010). Популяционная частота выявленного варианта мутации не описана в выборках здоровых добровольцев проектов «1000 геномов», Exome Aggregation Consortium и Genome Aggregation Database. Глубина прочтения – 127 независимых прочтений участка генома, содержащего мутацию. Изучены базы данных болезней и клинической значимости мутаций: OMIM, ClinVar, HGMD. Так, мутации в гене KRT5 в гомо/компаундгетерозиготном и гетерозиготном состояниях описаны у пациентов с простым буллёзным эпидермолизом, типом Вебера-Коккейна (Epidermolysis bullosa simplex, WeberCockayne type; MIM# 131800), простым буллёзным эпидермолизом, подтипом Доулинга-Меары (Epidermolysis bullosa simplex, Dowling-Meara type; MIM# 131760), простым буллёзным эпидермолизом, подтипом Кёбнера (Epidermolysis bullosa simplex, Koebner type; MIM# 131900), простым буллёзным эпидермолизом (Epidermolysis bullosa simplex-MCR; MIM# 609352), простым буллёзным эпидермолизом (Epidermolysis bullosa simplex-MP; MIM# 131960), что предполагает доминантный тип наследования, и с простым буллёзным эпидермолизом, рецессивным 1 (Epidermolysis bullosa simplex, recessive 1; MIM# 601001), что предполагает рецессивный тип наследования. Вариант не зарегистрирован в контрольной выборке. Вариант упоминается в научной литературе [125], где назван вероятной причиной развития заболевания. Алгоритмы предсказания патогенности расценивают данный вариант как «вероятно патогенный» (Polyphen2, SIFT, MutationTaster, PROVEAN). Так как выявленный вариант нарушает синтез полнофункционального белка, его следует расценивать как вероятно патогенный вариант, который может иметь отношение к фенотипу пациента.

У данного же пациента выявлен вариант нуклеотидной последовательности в 6 экзоне гена EHRH5 в гетерозиготном состоянии, приводящий к замене аминокислоты в 727 позиции белка. Положение в геноме - chr11:108384054 (идентификатор мутации в dbSN rs201103369). Глубина прочтения – 73. Частота минорного аллеля также не описана в вышеуказанных базах данных. Мутации в

гене ECRH5 в гомо- и компаундгетерозиготном состоянии описаны у пациентов с буллезным эпидермолизом, неспецифическим, аутосомно-рецессивным (Epidermolysis bullosa, nonspecific, autosomal recessive; MIM# 615028), что предполагает рецессивный тип наследования. Вариант не зарегистрирован в европейской популяции. Вариант не упоминается в научной литературе. Алгоритмы предсказания патогенности расценивают данный вариант как «вероятно патогенный» (Polyphen2, SIFT, PROVEAN) и «нейтральный» (MutationTaster). Так как второй мутации в данном гене не было обнаружено, выявленный вариант следует расценивать как вариант с неизвестной клинической значимостью, который может иметь отношение к фенотипу пациента в случае получения дополнительных подтверждающих данных.

Дополнительные данные изучены при осмотре, клиническом обследовании больного, сборе анамнеза. Кожный процесс представлен пузырями с плотной крышкой, эрозиями и локализован на кистях, стопах, верхних и нижних конечностях, складках кожи. Органы и системы в процесс не вовлечены. Индекс тяжести BEBS – 4,5. Интерпретация имеющихся материалов позволила выставить клинический диагноз ПВБЭ, генерализованный Кёбнера.

У пятого пациента в таблице 9 обнаружен ранее не описанный вариант в гомозиготном состоянии в экзоне 27 (из118) гена COL7A1, приводящий к сдвигу рамки считывания. Патогенные варианты в этом гене могут приводить к развитию доминантных и рецессивных форм ВБЭ. Обнаруженный вариант отсутствует в базе данных популяционных частот gnomAD (The genome Aggregation Database), с высокой вероятностью приводит к потере функции соответствующей копии гена. Также в результатах биоинформатического анализа данных секвенирования ДНК указано, что патогенные варианты этого гена могут приводить к зудящему буллезному эпидермолизу, претибиальному буллезному эпидермолизу, изолированной дистрофии ногтей на ногах, транзиторному буллёзу новорожденных. Результаты секвенирования экзона мы интерпретировали в контексте клинической картины, семейной истории пациента и других лабораторно-инструментальных данных. Проявление заболевания наблюдалось с

рождения в виде множественных буллёзных элементов. Пациент жалуется на зуд кожи, затруднение глотания пищи. Наследственность не отягощена, брак родителей близкородственный (троюродные родственники). В патологический процесс вовлечено около 80% поверхности кожи, эффоресценции представлены пузырями, эрозиями, рубцами и милиумами. На руках контрактура кистей, на ногах полная псевдосиндактилия обеих стоп. В полости рта обширные эрозии, уздечка языка сращена и язык неподвижен, отмечается микростомия и множественный осложненный кариес зубов; эктропион двусторонний; анонихия тотальная. Установлена тяжелая хроническая недостаточность питания и признаки непереносимости глютена, слабая гиперметропия, анизометропия. Полученная клинически значимая информация позволила оценить выявленный вариант изменения ДНК, транскрипта и белка и установить фенотип ВБЭ: генерализованный рецессивный дистрофический ВБЭ Аллопо-Сименса.

Шестой пациент Б.М.О. (10.04.2001 года рождения, пол мужской) с ВБЭ был обследован на предмет патогенных мутаций, ассоциированных с буллёзным эпидермолизом, а также с другими наследственными заболеваниями со сходными фенотипическими проявлениями. Выявлена делеция (с.1054_1060delGGTGCCA) в 8 экзоне гена COL7A1 в гомозиготном состоянии, приводящая к сдвигу рамки считывания, начиная с 352 кодона. Глубина прочтения составляет 23 независимых прочтений патогенного участка генома. Мутации в гене COL7A1 в гомо/компаундгетерозиготном или в гетерозиготном состояниях описаны у пациентов с буллёзным эпидермолизом дистрофическим, аутосомно-доминантным (Epidermolysis bullosa dystrophica, AD; MIM# 131750), с буллёзным эпидермолизом дистрофическим, аутосомно-рецессивным (Epidermolysis bullosa dystrophica, AR; MIM# 226600), что предполагает доминантный или рецессивный типы наследования. Вариант не зарегистрирован в контрольных выборках и не упоминается в научной литературе. Алгоритмы предсказания патогенности в данном случае неприменимы. Так как выявленный вариант нарушает синтез полнофункционального белка, его следует расценивать как вероятно патогенный вариант, который может иметь отношение к фенотипу пациента.

У него также выявлен вариант нуклеотидной последовательности в 5 экзоне гена LAMC2 в гетерозиготном состоянии, приводящий к замене аминокислоты в 200 позиции белка. Положение в геноме chr1:183190055 (идентификатор мутации в dbSNP - rs138266625). Мутации в гене LAMC2 в гомо- и компаундгетерозиготном состоянии описаны у пациентов с пограничным буллёзным эпидермолизом, подтипом Херлитца (Epidermolysis bullosa, junctional, Herlitz type; MIM#226700), пограничным буллёзным эпидермолизом, подтипом не-Херлитца (Epidermolysis bullosa, junctional, non-Herlitz type; MIM# 226650), что предполагает рецессивный тип наследования. Частота выявленного варианта нуклеотидной последовательности в контрольной выборке Genome Aggregation Database составляет 0,08%. Вариант не упоминается в научной литературе. Алгоритмы предсказания патогенности расценивают данный вариант как «нейтральный». Так как второй мутации в данном гене не было обнаружено, выявленный вариант следует расценивать как вариант с неизвестной клинической значимостью. Полученные результаты требуют тщательного сопоставления с клиническими признаками и анализа происхождения мутаций (унаследованный или появившийся *de novo*). Так, установлено, что брак родителей близкородственный, наследственность не отягощена, проявление пузырей кожи с рождения. Жалуется на невозможность приёма твердой пищи, её вынужденное срыгивание. Общее состояние тяжелое, выраженный дефицит массы тела, гиподерма слабо развита. В процесс вовлечено 75% кожи с распространёнными эрозивными участками, геморрагическими корочками и эксфолиациями. Слизистые оболочки – с афтозными элементами. Отмечается тугоподвижность и болезненность в голеностопных, коленных, локтевых, пястно-фаланговых суставах за счёт контрактур. У пациента выявлена непроходимость пищевода, тяжёлая белково-энергетическая недостаточность Z-score (рост к возрасту – 2,22, Z-score ИМТ – 4,77) на фоне основного заболевания, запоры, анемия, глубокий дефицит витамина D, гепатоспленомегалия, множественный осложнённый кариес, блефарит, птериgium, дистрофия роговицы обоих глаз, умеренные признаки ухудшения венозного оттока и нарушения регуляции сосудистого тонуса,

искривление перегородки носа, изменение кожи ушной раковины, наружного слухового прохода и предверия носа на фоне основного заболевания. В результате клинико-лабораторного обследования и изучения анамнеза верифицирован генерализованный рецессивный дистрофический ВБЭ Аллопо-Сименса.

У седьмого пациента К.А.Р. (08.02.15 год рождения, пол женский) были исследованы таргетные области клинического экзема человека. В экзоне 27 гена COL7A1 (OMIM 120120) выявлена делеция c.3577del в гомозиготном состоянии, приводящая к сдвигу рамки считывания p.A1193Lfs*72. Делеция ранее не описана. Согласно базе данных OMIM, мутации в гене COL7A1 описаны у пациентов с различными типами буллёзного эпидермолиза, наследуемыми по аутосомно-доминантному и аутосомно-рецессивному типу (OMIM 226600, 126000, 131750, 604129, 131850). Выявлена делеция g.48623653del в гомозиготном состоянии в гене COL7A1. Частота минорного аллеля в базе gnomAD не описана. Таким образом, установлена нуклеотидная замена, являющаяся вероятной причиной заболевания. Клинические исследования выявили VEBS девочки в диапазоне 38,25 баллов, при поражении 33,5% кожного покрова. Проявления ВБЭ с рождения, семейный анамнез не отягощён, родители больного состоят в близкородственном браке. На коже туловища и конечностей пузыри с серозно-геморрагическим содержимым, эрозиями и множественными массивными слоистыми корочками. Кожа кистей и стоп покрыта рубцами и милиумами, ногтей нет, а в полости рта эрозии и микростомия. Сопутствующая патология: субклинический гипотиреоз, OU кератит, умеренная белково-энергетическая недостаточность (Z-score ИМТ – 0,79) на фоне основного заболевания, железодефицитная анемия, дисфункция билиарного тракта, запоры, дефицит витамина D, 7.4, 8.4 – хронический фиброзный пульпит, 8.5 кариес дентина, 6.4 вторичный кариес дентина, отложения (наросты) на зубах, ограниченная подвижность языка, умеренные признаки нарушения регуляции сосудистого тонуса обоих глаз. Клинико-инструментальное обследование позволило идентифицировать генерализованный рецессивный дистрофический ВБЭ Аллопо-

Сименса, а результаты молекулярно-генетического исследования- подтвердить генетическую природу заболевания.

У пациентов №8 М.А.М. (03.03.2018 год рождения, пол женский) и №9 М.И.М. (15.06.2008 год рождения, пол мужской) в Таблице 7, являющихся братом и сестрой, были исследованы таргетные области клинического экзома человека (панель IRN 08247536001). У обоих в экзоне 108 гена COL7A1 (OMIM 120120) выявлен патогенный вариант с.8002G>C в гомозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту p.G2668R. Аминокислотный вариант ранее не описан. Согласно базе данных OMIM, мутации в гене COL7A1 описаны у пациентов с различными типами буллёзного эпидермолиза, наследуемыми по аутосомно-доминантному и аутосомно-рецессивному типу (OMIM 226600, 126000, 131750, 604129, 131850). Выявлен патогенный вариант g.48605051C>G в гомозиготном состоянии в гене COL7A1, который оценён как вероятно патогенный. Все нуклеотидные замены подтверждены методом прямого автоматического секвенирования. Нет данных о частоте минорного аллеля в базе gnomAD. Предварительно был верифицирован фенотип ВБЭ на основании клиники, лабораторных и инструментальных исследований. Семейный анамнез у детей не отягощён, родители здоровы и являются троюродными родственниками. У обоих первые высыпания возникли при рождении. Индекс тяжести течения заболевания у девочки – 35 баллов, а у мальчика – 72. Мы это связываем с тем, что младшему ребенку своевременно оказывалась комплексная медико-профилактическая помощь, а при рождении первого родители не имели опыта ухода за подобной патологией. Таким образом, комплексный подход и раннее начало в оказании медицинской помощи в данном случае способствовали сохранению существенно высокого качества жизни у этого ребёнка, нежели у старшего (BEBS в два раза ниже). У девочки в процесс вовлечено 44% кожи (90% у брата), ногти отсутствуют, отмечается сращение уздечки языка, микростомия. Зубы интактны, имеются мягкие зубные отложения. Состояние питания соответствует возрасту, недостаточность витамина D, нестойкое сужение пищевода, компенсированная форма хронического запора. У брата более тяжело

протекает сопутствующая патология: железодефицитная анемия, глубокий дефицит витамина D, тяжёлая белково-энергетическая недостаточность (Z -score BAZ – 3,54; SDS веса – 5,75; BMI – 12,15 кг/м²) на фоне основного заболевания, дискинезия желчевыводящих путей, вторичные изменения поджелудочной железы, гиперметропия, поверхностное помутнение роговицы, незначительные признаки нарушения регуляции сосудистого тонуса обоих глаз, на руках контрактуры и частичная псевдосиндактилия, на фалангах стоп - полная псевдосиндактилия, отмечаются тотальная анонихия, сращение уздечки языка, микростомия, запоры, болезненные дефекации, 5.5 – кариозная полость контактной поверхности. Клинико-инструментальные исследования и выявленная замена нуклеотида и аминокислоты в гене позволяют идентифицировать фенотип генерализованного рецессивного дистрофического ВБЭ Аллопо-Сименса.

У десятого больного М.Ф.М. (01.08.2016 год рождения, пол женский) в Таблице 9 обнаружен ранее не описанный вариант в гомозиготном состоянии в экзоне 27 (из 118) гена COL7A1, приводящий к сдвигу рамки считывания. Патогенные варианты в этом гене могут приводить к развитию доминантных и рецессивных форм ВБЭ, а также изолированной дистрофии ногтей на ногах, транзиторному буллёзу новорожденных. Обнаруженный вариант отсутствует в базе данных популяционных частот gnomAD (The genome Aggregation Database), с высокой вероятностью приводит к потере функции соответствующей копии гена. Побочно выявленных вариантов в генах, рекомендованных к проверке, не обнаружено. Гены, рекомендованные к биоинформатическому анализу, определял генетик исходя из обоснованного нами, по результатам клинического и лабораторно-инструментального изучения больного, фенотипа ВБЭ. Данные этих исследований отражают анамнез, состояние кожи, органов и систем. Так, установлено, что родители состоят в близкородственном браке, здоровы, у двоюродной тётки со стороны матери девочка с ВБЭ скончалась в возрасте 8 лет. С рождения появились эрозивные и пузырьные высыпания области живота. Патологический процесс охватил 70% кожи (BEBS – 56 баллов), ногтевые пластинки отсутствуют, на слизистых оболочках полости рта редкие эрозивные

эфлюоресценции. Отмечается периодически рвота, так как зафиксированы стриктурные аномалии пищевода, хроническая тяжёлая недостаточность питания, железодефицитная анемия, дисфункция билиарного тракта, 6.4, 7.4, 7.5 – хронический фиброзный пульпит, 5.1, 6.1 – кариес дентина, 8.1 – частичная резорбция корня. На основании полученных данных выставлен диагноз генерализованного рецессивного дистрофического ВБЭ Аллопо-Сименса.

У одиннадцатого пациента З.Р.Д. (27.05.2006 год рождения, пол женский) с клиническим диагнозом генерализованного рецессивного дистрофического ВБЭ Аллопо-Сименса были исследованы таргетные области клинического экзозема человека (панель IRN 08247536001). В экзоне 36 гена COL7A1 (OMIM 120120) выявлена мутация с.4172dup в гомозиготном состоянии, приводящий к сдвигу рамки считывания р.АG1392Rfa*10. Согласно базе данных OMIM, мутации в гене COL7A1 описаны у пациентов с различными типами буллёзного эпидермолиза, наследуемыми по аутосомно-доминантному и аутосомно-рецессивному типу (OMIM 226600, 126000, 131750, 604129, 131850). Выявлена мутация g.48621756dup в гомозиготном состоянии в гене COL7A1. Частота минорного аллеля не описана в базе данных gnomAD. Все нуклеотидные замены подтверждены методом прямого автоматического секвенирования. Тщательно изучены клиническая картина и анамнез больного. Отец и мать- дальние родственники, здоровы, семейный анамнез не отягощён. Болеет с рождения, ногти были только на кистях, которые в течение месяца отпали. На момент осмотра 100% кожного покрова вовлечены в процесс, на слизистых оболочках афты, микростомия, сращение уздечки языка, BEBS 82 балла. Выявлены сопутствующие заболевания: контрактуры коленных и локтевых суставов, сгибательная контрактура в проксимальных межфаланговых суставах, неполная псевдосиндактилия II-V пальцев, ОД дистрофия роговицы с частичным помутнением, 2.1, 4.2 кариес дентина, отложения на зубах, частичная вторичная адентия, хронические запоры, трещины ануса, стеноз пищевода (без нарушения проходимости), рефлюкс-эзофагит, гастрит, дисфункция билиарного тракта, белково-энергетическая недостаточность (Z-score рост к возрасту – 3,08, Z-score

ИМТ – 4.07) на фоне основного заболевания, железодифицитная анемия (уровень Нв 97 г/л), поливалентная пищевая аллергия, смешанный астигматизм, амблиопия обоих глаз, гепатоспленомегалия, вторичные изменения поджелудочной железы. Данные клинико-инструментального, лабораторного и молекулярно-генетического исследования позволяют выставить окончательный диагноз генерализованного рецессивного дистрофического ВБЭ Аллопо-Сименса.

Двенадцатому по списку таблицы 9 пациенту С.У.А. (16.12.2015 год рождения, пол женский) был проведен молекулярно-генетический анализ ДНК, выделенной из его крови: исследованы таргетные области клинического экзона человека (панель IRN 08247536001). В экзоне 14 гена LAMB3 (OMIM 150310) выявлена дупликация с.1969_1970dup в гомозиготном состоянии, приводящая к сдвигу рамки считывания р.L658Pfs*50. Дупликация ранее не описана. Согласно базе данных OMIM, мутации в гене LAMB3 описаны у пациентов с пограничным буллёзным эпидермолизом, наследуемым по аутосомно-рецессивному типу (OMIM 226700, 226650). Выявлена дупликация g. 209798999_209799000dup в гомозиготном состоянии в гене LAMB3. Все нуклеотидные замены подтверждены методом прямого автоматического секвенирования. Классификация патогенности установленной мутации в соответствии с базой данных HGMD professional определена как «вероятно патогенный вариант». В результате проведенного ранее комплексного обследования пациента, верифицирован тип и субтпи ВБЭ – пограничный локализованный не-Херлитца, подтвержденный ДНК исследованием. При осмотре зафиксировано 12% пораженной кожи конечностей, преимущественно кистей и стоп с тотальной анонихией (BEBS – 13 баллов), эрозивные элементы слизистой оболочки полости рта. Брак родителей близкородственный (троюродные брат и сестра), оба здоровы, семейный анамнез не отягощён. Развитие заболевания отмечается с первого дня жизни, с 6 месяцев появились запоры. Сопутствующая патология в форме белково-энергетической недостаточности (Z-score вес к возрасту – 1,82) на фоне основного заболевания, дефицит витамина D, гепатоспленомегалия, функциональные нарушения

моторики толстой кишки по гипотоническому типу, кератопатия роговицы обоих глаз, приостановившийся кариес 5.1, 5.2, 6.1, 6.2 зубов, эндемический флюороз.

Таким образом, ДНК-диагностика позволяет подтвердить генетическую природу заболевания, тип ВБЭ, а также установить форму наследования и патогенность мутации, то есть влияние на структуру и функцию белка. Высока роль комплексного клинико-инструментального лабораторного обследования и тщательного сбора семейного анамнеза в верификации типа, субтипа и клинической формы ВБЭ и их последующей корреляции с доказательной базой медико-генетического анализа. Особенно актуален этот подход при идентификации мутаций в нескольких генах, присущих различным типам ВБЭ.

Пациентке К.А.А. (28.01.2013 года рождения, пол женский) методом иммунофлюоресцентного антигенного картирования (ИКА) установлен уровень формирования пузыря в эпидермисе. Материал взят с ладонной поверхности кожи, области наиболее частого появления высыпаний. Отмечается дефицит цитокератина 14 типа, который выражается единичными гранулами и отсутствием структуры «сетки» в межклеточных промежутках, что является патологическим отклонением. Установлено свечение специфических антител в форме крупных гранул к этому белку вдоль дермо-эпидермальной границы. Таким образом, наблюдаются нарушения в характере распределения антител к цитокератину 14 типа.

Окрашивание структурных компонентов кожи и локализация специфических антител к белкам-антигенам: киндлина-1, плакофилина, кератинов 5 и 14, альфа-3, бэта-3 и гамма-2 цепей ламинина, десмоплакина, плектина, альфа-6 и бэта-4 интегринов, коллагена VII и XVII типов, не зафиксировало дефектов и отклонений от кожи здоровых лиц. Выявленные нарушения экспрессии цитокератина 14 типа соответствуют ПВБЭ. Уточнение подтипа генодерматоза проведено путем клинического осмотра и сбора анамнеза. Процесс локализован исключительно на ладонно-подошвенной поверхности, высыпания манифестировали в подростковом периоде, и с возрастом прогрессируют, VEBS соответствует 2 баллам.

Отмечается кариес, плоскостопие, деформация грудной клетки. Родители здоровы, являются дальними родственниками. На основании результатов ИКА, который был достаточно информативным, клиники и анамнеза болезни пациенту поставлен клинический диагноз локализованного ПВБЭ Вебера-Кокейна. Пациент зарегистрирован в республиканском реестре, взят на диспансерный учёт и обеспечение изделиями медицинского назначения из республиканского бюджета.

3.2. Клинические формы и тяжесть течения врождённого буллёзного эпидермолиза

В результате проведенного обследования 130 пациентов клинический диагноз установлен в пределах типа и субтипа у 129 (99,23±0,77%) из них (Таблица 10).

Таблица 10 - Клинические формы буллёзного эпидермолиза

Тип ВБЭ	Субтипы ВБЭ	Тип наследования	Количество больных ВБЭ, n=130 (100%)	
			число	%
ПВБЭ	Локализованный Вебера-Кокейна	Аутосомно-доминантный	53	40,77±4,31
	Генерализованный Кёбнера	Аутосомно-рецессивный	19	14,62±3,1
	Герпетиформный Доулинг-Меара	Аутосомно-доминантный	12	9,23±2,54
	Всего	Аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный	84	64,62±4,19
ПрВБЭ	Генерализованный среднетяжелый не-Херлитца	Аутосомно-рецессивный	3	2,31±1,32
	Локализованный не-Херлитца	Аутосомно-рецессивный	5	3,85±1,69
	Всего	Аутосомно-рецессивный	8	6,15±2,11
ДВБЭ	Доминантный Кокейна-Турена	Аутосомно-доминантный	3	2,31±1,32
	Доминантный Пазини	Аутосомно-доминантный	1	0,77±0,77
	Итого	Аутосомно-доминантный	4	3,08±1,52

Продолжение Таблицы 10

ДВБЭ	Генерализованный рецессивный Аллопо-Сименса	Аутосомно-рецессивный	30	23,08±3,7
	Генерализованный рецессивный немутилирующий	Аутосомно-рецессивный	2	1,54±1,08
	Итого	Аутосомно-рецессивный	32	24,62±3,78
	Всего	Аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный	36	27,69±3,92
Киндлер-синдром		Аутосомно-доминантный	1	0,77±0,77
Неуточненный ВБЭ		-	1	0,77±0,77

Как видно из Таблицы 10, сложилось несколько групп ВБЭ: ПВБЭ, ПрВБЭ, ДВБЭ, Киндлер-синдром, неуточненный – в пределах которых уточнены клинические формы генодерматоза. Так, простой тип (64,62±4,19%) встречается значительно чаще пограничного (6,15±2,11%) и дистрофического (27,69±3,92) ($P_1 < 0,001$ и $P_2 < 0,001$ соответственно).

Высок удельный вес локализованного подтипа ПВБЭ Вебера-Кокейна – 40,77±4,31%, а также генерализованного рецессивного ДВБЭ Аллопо-Сименса – 23,08±3,7%. Достаточно значимые группы составили также больные с простым генерализованным ВБЭ Кёбнера и простым герпетиформным Доулинг-Меара (14,62±3,1% и 9,23±2,54% соответственно), а остальные редкие клинические формы представлены 1–5 пациентами. Среди последних – пограничный среднетяжелый ВБЭ не-Херлитца и локализованный ВБЭ не-Херлитца (2,31±1,32% и 3,85±1,69% соответственно), Киндлер-синдром (0,77±0,77%), а также дистрофические формы доминантного ВБЭ Кокейна-Турена – 2,31±1,32%, доминантного ВБЭ Пазини – 0,77±0,77% и рецессивного генерализованного немутилирующего ВБЭ – 1,54±1,08%.

Аутосомно-рецессивный тип наследования установлен у 60 (46,15±4,37%) пациентов, а аутосомно-доминантный – у незначительно большого контингента – 69 (53,08±4,38%) ($P > 0,05$).

Таким образом, сформировались две приблизительно одинаковые группы пациентов с кардинально отличающимся подходом к предупреждению передачи генных мутаций потомству. В последней группе ВБЭ передается 50% потомства при заболевании одного из родителей [40, 71] и роль первичной профилактики путем консультирования семейной пары здесь ограничена, а предупреждение передачи потомству возможно лишь методом дородовой диагностики генодерматоза у плода. В то же время при аутосомно-рецессивном типе наследования ВБЭ эффективно консультирование молодой пары до вступления в брак о вероятности рождения у них детей с проявлениями этого генодерматоза.

Превалирует среди 69 больных с аутосомно-доминантным типом наследования ПВБЭ – 65(94,2±2,91%) человек и 4 (5,8±2,91%) с доминантным ДВБЭ. В группе с аутосомно-рецессивным типом наследования из 60 пациентов более половины – 32 (53,3±6,44%) составил рецессивный ДВБЭ, 19 (31,7±6,01%) – простой генерализованный ВБЭ Кёбнера, 8 (13,3±4,38%) – ПрВБЭ и 1 (1,67±1,65%) – Киндлер-синдром. В каждом подтипе мы исследовали тяжесть течения заболевания, используя Бирмингемский индекс тяжести ВБЭ [BEBS], отраженную в Таблице 11 [13].

Таблица 11 - Степень тяжести клинических форм буллёзного эпидермолиза

Клинические формы ВБЭ		Численность больных ВБЭ (абсолютный показатель/ %), n=130									
		Всего		Из них степень тяжести (показатель ВЕБС)							
				Легкая (от 0,25 до 10,0)		Средняя (от 10,1 до 25,0)		Тяжелая (от 25,1 до 45,0)		Очень тяжелая (от 45,1 до 100)	
		число	%	число	%	число	%	число	%	число	%
ПВБЭ		84	64,62±4,19	72	55,38±4,36	11	8,46±2,44	1	0,77±0,77		
Из них	Локализованный Вебера-Кокейна	53	40,77±4,31	52	40,0 ± 4,3	1	0,77±0,77				
	Генерализованный Кёбнера	19	14,62±3,1	17	13,08 ±2,96	2	1,54±1,08				
	Герпетиформный Доулинг-Меара	12	9,23±2,54	3	2,31±1,32	8	6,15±2,11	1	0,77±0,77		
ПрВБЭ		8	6,15±2,11	2	1,54±1,08	6	4,62±1,84				
Из них	Генерализованный не-Херлитца	3	2,31±1,32	1	0,77±0,77	2	1,54±1,08				
	Локализованный не-Херлитца	5	3,85±1,69	1	0,77±0,77	4	3,08 ±1,52				
ДВБЭ		36	27,69±3,92	1	0,77±0,77	4	3,08 ±1,52	10	7,69±2,34	21	16,15± 3,23
Из них	Доминантный Кокейна-Турена	3	2,31±1,32	1	0,77±0,77	1	0,77±0,77	1	0,77±0,77		
	Доминантный Пазини	1	0,77±0,77			1	0,77 ±0,77				
	Итого доминантный ДВБЭ	4	3,08±1,52	1	0,77±0,77	2	1,54 ±1,08	1	0,77±0,77		
	Генерализованный рецессивный Аллопо-Сименса	30	23,08± 3,7					9	6,92±2,23	21	16,15± 3,23
	Генерализованный рецессивный немутилирующий	2	1,54±1,08			2	1,54±1,08				
	Итого рецессивный ДВБЭ	32	24,62 ±3,78			2	1,54±1,08	9	6,92 ±2,23	21	16,15±3,23
Киндлер-синдром		1	0,77±0,77			1	0,77±0,77				
Неуточненный ВБЭ		1	0,77±0,77	1	0,77±0,77						
Итого ВБЭ		130	100	76	58,46±4,32	22	16,92±3,29	11	8,46 ±2,44	21	16,15±3,23

Среди обследованного контингента легкая степень течения ВБЭ зафиксирована у более чем половины – $58,46 \pm 4,32\%$, средняя у $16,92 \pm 3,29\%$, тяжелая у $8,46 \pm 2,44\%$, очень тяжелая у $16,15 \pm 3,23\%$. Подавляющее большинство – 72 ($55,38 \pm 4,36\%$) больных с легкой степенью течения составляют пациенты простым типом ВБЭ. В этой группе у 11 ($8,46 \pm 2,44\%$) показатели VEBS соответствуют также и средней степени тяжести, а у 1 ($0,77 \pm 0,77\%$) ребенка 7 лет с герпетиформным ПВБЭ Доулинг-Меара- тяжелой со значением - 41,13. Именно пациенты с этой клинической формой простого ВБЭ требуют пристального динамического наблюдения, симптоматической терапии педиатра и дерматовенеролога, так как у 9 ($75,0 \pm 12,5\%$) из них ($n=12$) генодерматоз характеризуется средним и тяжелым течением процесса. Причём в возрасте до 18 лет находятся 8 ($66,67 \pm 13,6\%$, $n=12$) детей, и лишь одному исполнилось 23 года. Сумма баллов Бирмингемского индекса тяжести у них определяется поражением кожи и слизистой оболочки полости рта, аномалией ногтей, а также рубцеванием кожи, рубцовой алопецией и недостаточностью питания.

Все эти параметры присутствовали и у больного 23 лет, которому своевременно не были предоставлены медицинские услуги высококвалифицированных специалистов, а также лекарственные препараты и перевязочные материалы. Поэтому для предупреждения существенного снижения качества жизни и инвалидизации больным подтипом ПВБЭ герпетиформным Доулинг-Меара должна быть с раннего детского периода обеспечена атравматичная безопасная среда проживания, регулярная наружная терапия, направленная на предупреждение инфицирования ран и их рубцевание, адаптированное питание.

Два пациента 30 и 63 лет с простым генерализованным ВБЭ Кёбнера отнесены к средней группе тяжести в связи с объёмом поражённой кожи и патологией ногтей, так как эти поражения обусловили показатель VEBS 12,75 и 14,25 соответственно. Для повышения их качества жизни лечебные мероприятия должны быть направлены на уменьшение площади поражения кожи, что учитывалось при назначении им терапии и формировании годовой заявки

республиканского Минздрава на обеспечение их изделиями медицинского назначения. Такой же подход избран и в отношении пациента 4 лет с простым локализованным ВБЭ Вебера-Кокейна, где единственной формой манифестации заболевания явилась площадь поражения кожи, соответствующая BEBS - 10,5.

Удельный вес средней степени течения ПрВБЭ составляет $4,62 \pm 1,84\%$, а легкой $1,54 \pm 1,08\%$ ($P > 0,05$). У пациентов с генерализованным ПрВБЭ не-Херлитца (3 человека/ $2,31 \pm 1,32\%$) объем поражения кожи составляет 25–59% от суммы баллов BEBS. Остальная патология обусловлена частыми буллёзными элементами слизистых оболочек полости рта и пищевода (у одного со стриктурной аномалией), которая у двоих сопровождалась недостаточностью питания. Все трое страдали хроническими (более 6 месяцев) язвенными элементами кожи (до 1% поверхности), и один- рубцовой алопецией. Итак, тяжесть течения генерализованного ПрВБЭ не-Херлитца вызвана персистенцией эффлоресценций на слизистых оболочках и длительным существованием изъязвлений кожи. Профилактика инфицирований и своевременная регенерация этих морфологических элементов повысят качество жизни и социальную интеграцию в общество больных этим субтипом ВБЭ, что особенно актуально для их детского возраста (8–12 лет).

При оценке тяжести локализованного подтипа ПрВБЭ не-Херлитца установлена, в отличие от предыдущей формы ПрВБЭ, дистрофия ногтей и тотальная анонихия у одного пациента, но не зафиксировано хронических язвенных дефектов кожи. Остальные параметры тяжести BEBS (площадь поражения кожи - 29–67%, вовлечение полости рта, пищевода, алопеция, недостаточность питания) и подходы к профилактике осложнений у исследованных типов ПрВБЭ идентичны. Мы отметили, что все 8 ($6,15 \pm 2,11\%$) пациентов- преимущественно детский контингент, так как лишь один 47-летний обследуемый относится к взрослой возрастной группе.

По данным Таблицы 11 из общего числа пациентов заболевание тяжело и очень тяжело протекает у 32 ($24,62 \pm 3,78\%$) наблюдаемых, причём 30 ($23,08 \pm 3,7\%$) – это страдающие генерализованным рецессивным ДВБЭ Аллопо-Сименса. Мы

отметили, что удельный вес группы очень тяжёлого течения заболевания в два раза выше тяжёлого ($16,15 \pm 3,23\%$ и $6,92 \pm 2,23\%$ соответственно $P < 0,05$). Среди представителей этого подтипа не зафиксировано больных с легкой и средней степенью тяжести, а диапазон BEBS составляет 31,5–82,0 балла. В этой группе 4/5 пациентов относятся к возрастной группе до 18 лет, а поэтому своевременно начатое регулярное симптоматическое лечение предупреждает развитие тяжелых структурных аномалий и увеличение площади поражения кожи. Параметры последнего у них составляли от 11,5 до 56,0 BEBS. Причем у одного ребенка уже в дошкольном возрасте (4 года), а у другого даже в первый год жизни зафиксирован объём поражения кожи на уровне соответственно 56,0 и 35,0 баллов. Площадь поражения кожи в группе больных старше 18 лет выше 40,0 баллов BEBS у всех пациентов. Среди больных данного субтипа преобладают инвалидизирующие структурные аномалии, ухудшающие прогноз качества жизни и тяжести течения ВБЭ. У подавляющего большинства из 30 (100%) больных генерализованным рецессивным ВБЭ Аллопо-Сименса высокий Бирмингемский индекс тяжести обусловлен также поражением слизистой оболочки полости рта – 28 ($93,33 \pm 4,56\%$) человек, пищевода – 26 ($86,67 \pm 6,21\%$) человек, гортани – 4 ($13,33 \pm 6,21\%$), конъюнктивы глаз – 11 ($36,67 \pm 8,8\%$), контрактурой и синдактилией пальцев – 24 ($80,0 \pm 7,3\%$), рубцовой алопецией волосистой части головы – 17 ($56,67 \pm 9,05\%$), хроническими язвами кожи – 27 ($90,0 \pm 5,48\%$), отсутствием ногтевых пластин – 28 ($93,33 \pm 4,56\%$), кахексией – 29 ($96,67 \pm 3,28\%$). Они с раннего детского возраста нуждаются в медицинской помощи и тщательном уходе. В работе со всеми больными этой формой ВБЭ нами привлечены специалисты смежных специальностей.

Таким образом, генерализованный рецессивный ДВБЭ Аллопо-Сименса – наиболее тяжелая форма ВБЭ, которая уже в первый год жизни манифестирует инвалидизирующими осложнениями кожи, слизистых оболочек и ногтевых пластин, сопровождается кахексией. Необходимо установить группы риска и проводить первичную профилактику на этапе их вступления в брак, а также активное диспансерное наблюдение больных, нуждающихся в паллиативной

терапии, обеспечение их необходимым объёмом лекарственных средств, адаптированным перевязочным материалом, питанием и комфортной безопасной средой проживания.

Доминантная форма ДВБЭ представлена 4 ($3,08 \pm 1,52\%$) пациентами, среди которых удельный вес доминантного ДВБЭ Кокейна-Турена (далее Кокейна-Турена) составляет $2,31 \pm 1,32\%$, а доминантного ДВБЭ Пазини (далее Пазини) - $0,77 \pm 0,77\%$. Процесс у них локализован на коже конечностей с вовлечением ногтевых пластин; на лице и волосистой части головы (при форме Пазини последнее не зафиксировано). Элементы регрессируют рубцеванием, осложняются контрактурами и межпальцевыми сращениями, что зафиксировано у двоих, и это определяет показатель BEBS как средний и тяжелый: у одного с формой Пазини ($BEBS=13,0$) и у другого – с Кокейна-Турена ($BEBS=30,25$). Неадекватный медицинский и домашний уход у последнего привели к вовлечению слизистой оболочки полости рта и пищевода в процесс, а также увеличению до 16 баллов объёма поражения кожи, в то время как у остальных он находился в диапазоне 3,5–9 баллов.

Несмотря на небольшую группу больных доминантным ДВБЭ, можно предположить, что при регулярном динамическом наблюдении и лечении генодерматоз протекает в легкой и средней степени тяжести. Игнорирование пациентом рекомендаций специалиста может привести и к манифестации тяжелых деформирующих рубцовых осложнений слизистой оболочки полости рта, пищевода и пальцев с контрактурой и анонихией.

Пациент с Киндлер-синдромом (возраст 11 лет) имел BEBS в 17,75 баллов, из которых очаги поражения кожи, сопровождающиеся атрофией, пойкилодермией, геморрагическими пузырями, составляли – 8, а остальную тяжесть течения обуславливали поражения полости рта и пищевода, припухание десен, а также одышка, прогрессирующее ухудшение остроты зрения, мелкоочаговое облысение, анонихия и деформация ногтей. Мы отметили существенное нарушение функции жевательного аппарата (сопровождается недостаточностью питания), которая представлена атрофией мышц, нарушением

прикуса, неровными кариозными зубами и короткой уздечкой языка [14]. Совокупность этих признаков определила среднюю степень течения патологического процесса. Таким образом, с учетом проведенного клинико-анамнестического обследования, для улучшения состояния больного с этой редкой формой ВБЭ необходим комплекс мероприятий: предупреждение инсоляции, оказание медицинской помощи детского стоматолога и офтальмолога, адаптированное питание, предупреждение травмы кожи и квалифицированная терапия кожных покровов.

Анализ анамнеза заболевания, родословной и клинический осмотр не позволили верифицировать тип ВБЭ у одного больного с легкой степенью течения (индекс VEBS – 6,75). Учитывая его возраст (35 лет), сопутствующую патологию в виде деформации ногтей 10 пальцев стоп, редкие буллёзные высыпания слизистой оболочки полости рта, а также небольшую площадь поражения кожи (5,5 баллов) с локализацией в дистальных областях конечностей, подмышечных впадинах, периорбитальной области, пациент нуждается в диспансерном наблюдении дерматовенеролога, безопасной окружающей среде и обеспечении наружными перевязочными материалами.

3.3. Сопутствующие заболевания, осложнения врождённого буллёзного эпидермолиза и организация их профилактики

У наблюдаемых нами пациентов исследована сопутствующая патология и вызванные основным заболеванием осложнения. Для этого привлекались врачи смежных специальностей. Лишь у двух пациентов с ПВБЭ Вебера-Кокейна и доминантным ДВБЭ Пазини не выявлены сопутствующие заболевания, а у большей части больных зафиксированы множественные сочетанные осложнения кожи, органов и систем (Рисунок 5) [13].

Как видно на Рисунке 5, у 105 (80,77±3,46%) из наблюдаемых 130 больных ВБЭ диагностирован кариес, у 82 (63,08±4,23%) – анемия и 60 (46,15±4,37%) человек страдали заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ):

непереносимость глютена, стеноз пищевода, хронические запоры, дисфункция билиарного тракта, рефлюкс-эзофагит, гастрит, пищевая аллергия, нарушение моторики кишечника. Высок удельный вес больных с повышенной фоточувствительностью кожи – $44,62 \pm 4,36\%$.

Таким образом, сочетанная патология в форме кариеса, анемии, патология ЖКТ и фоточувствительности кожи наряду с буллёзно-эрозивно-язвенными проявлениями могут интерпретироваться как вероятный признак ВБЭ при его верификации. С учётом этого аспекта, целенаправленные профилактические мероприятия должны проводиться педиатром и дерматовенерологом с привлечением узкоспециализированных смежных специалистов. Надо обратить внимание и на возможность развития другой достаточно тяжёлой патологии, установленной нами у больных ВБЭ (Рисунок 5): патология органа зрения – $31,54 \pm 4,08\%$, опорно-двигательного аппарата (ОДА) – $30,77 \pm 4,05\%$, анонихия и ониходистрофия – $21,54 \pm 3,61\%$ и $26,15 \pm 3,85\%$ соответственно, отставание в физическом развитии – $24,62 \pm 3,78\%$, рубцовая алопеция волосистой части головы – $23,85 \pm 3,74\%$, патология ЛОР-органов – $10,0 \pm 2,63\%$ и сердечно-сосудистой системы (ССС) – $10,0 \pm 2,63\%$, поражение ЦНС – $10,0 \pm 2,63\%$, заболевания мочеполовой системы (МПС) – $10,0 \pm 2,63\%$.

Учитывая, что вышеуказанная патология может манифестировать в том или ином сочетании у одного индивидуума и существенно снижать качество жизни больного ВБЭ, его способность к самообслуживанию, ведёт к его инвалидизации и хронической депрессии, таким пациентам необходима своевременная, регулярная и квалифицированная медицинская помощь.

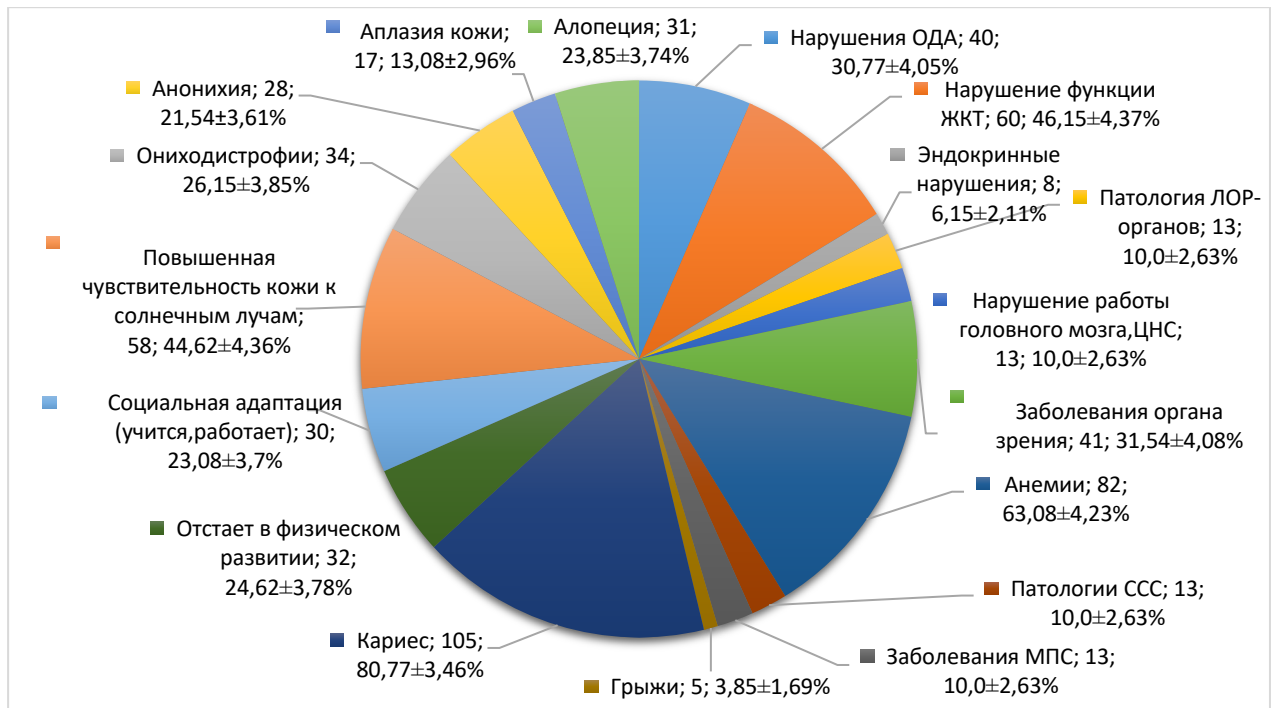


Рисунок 5 – Сопутствующая патология и осложнения, выявленные у больных буллёзным эпидермолизом, n=130 (100%)

Нами изучены сопутствующие заболевания у больных каждым типом ВБЭ. Так, при ПВБЭ превалирует та же сопутствующая патология, проявляющаяся кариесом ($78,57 \pm 4,48\%$), анемией ($57,14 \pm 5,4\%$), фоточувствительностью ($41,67 \pm 5,38\%$) и дисфункцией ЖКТ ($30,95 \pm 5,04\%$) (Рисунок 6). Эта тетрада может служить патогномичным признаком простого типа буллёзного эпидермолиза. В то же время при ПВБЭ, как следует из рисунка 6, отсутствует анонихия и аплазия кожи (последняя зафиксирована лишь у одного пациента). Значительно ниже при простом типе ВБЭ удельный вес патологии органов зрения - $17,86 \pm 4,18\%$ (рисунок 6), в то время как в общей массе больных ВБЭ она составляет $31,54 \pm 4,08\%$ (рисунок 5) ($P < 0,05$); нарушения ОДА выявлены у $17,86 \pm 4,18\%$ и $30,77 \pm 4,05\%$ соответственно ($P < 0,05$); отстаёт в физическом развитии лишь $5,95 \pm 2,58\%$ больных ПВБЭ и $24,62 \pm 3,78\%$ - при ВБЭ ($P < 0,001$); алопеция обнаружена у $9,52 \pm 3,2\%$ контингента с ПВБЭ и у $23,85 \pm 3,74\%$ - с ВБЭ ($P < 0,01$).

Таким образом, установленная патогномичная тетрада (кариес, анемия, фоточувствительность, дисфункция ЖКТ) может рассматриваться в качестве

вероятного признака ПВБЭ, а при диспансерном наблюдении необходимо проведение превентивных мероприятий по её профилактике.

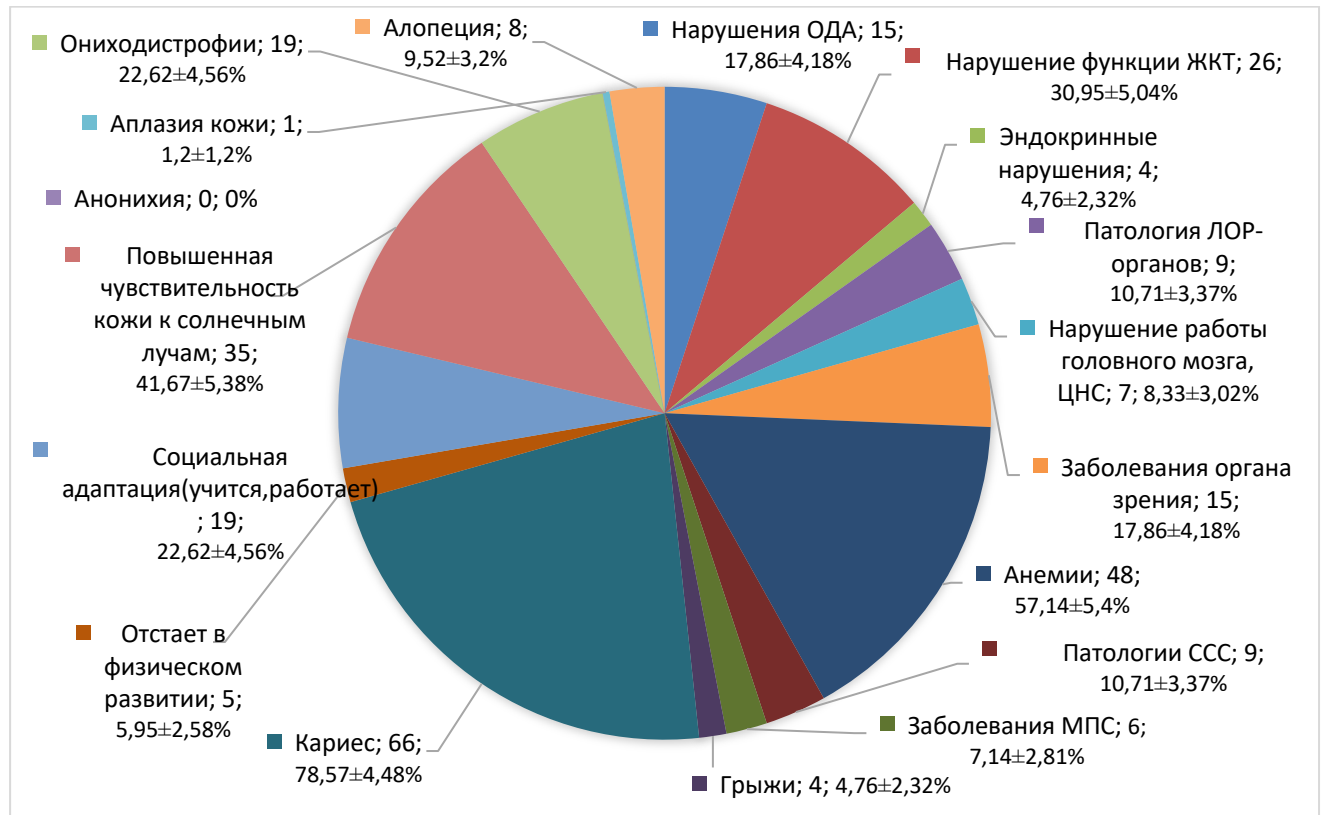


Рисунок 6 – Сопутствующая патология и осложнения, выявленные у больных простым буллёзным эпидермолизом, n=84 (100%)

Мы также изучили осложнения и сопутствующие заболевания у 8 больных ПрВБЭ (Рисунок 7). Учитывая небольшой контингент, страдающих этим типом генодерматоза, к репрезентативным показателям относить их мы не можем. Однако они могут служить ориентиром для специалистов Центра ВБЭ и врачей первичного звена. В частности, удельный вес кариеса и патологии ЖКТ при пограничной форме ВБЭ высок – 100% и 87,5±11,7% соответственно. Надо отметить, что при данном типе у 50,0±17,68% больных кожный процесс осложнился рубцовой алопецией волосистой части головы и на это надо обратить внимание в процессе диспансерного наблюдения. В то же время, как вытекает из Рисунка 7, у каждого третьего страдающего ПрВБЭ (37,5±17,12%) обнаружены нарушения в функционировании головного мозга, патология органов зрения,

анемия, отставание в физическом развитии, ониходистрофия, фоточувствительная кожа. Не выявлено нами патологии ЛОР-органов и аплазии кожи, что, возможно, объясняется небольшой выборкой группы исследования.

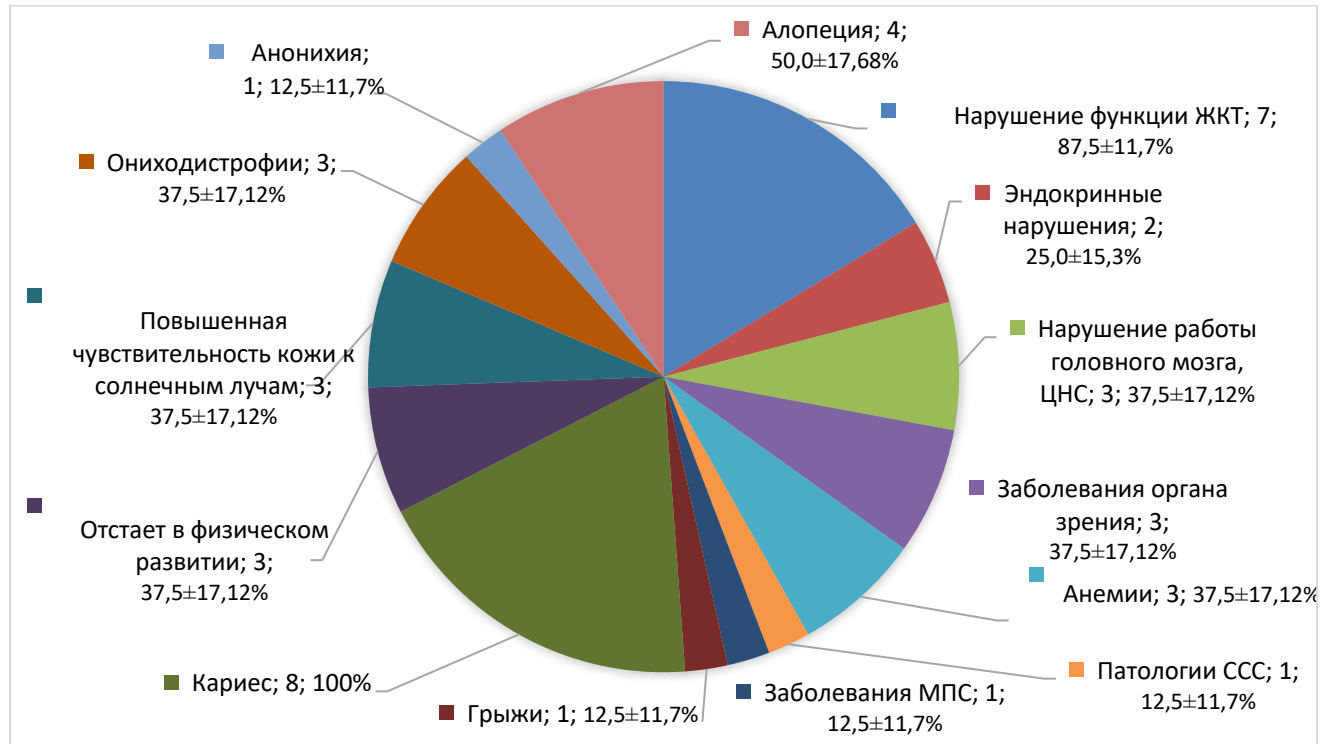


Рисунок 7 – Сопутствующая патология и осложнения, выявленные у больных пограничным буллёзным эпидермолизом, n=8 (100%)

Достаточно большую группу для орфанного заболевания составляют 36 пациентов с дистрофическим ВБЭ, которые страдают комплексом инвалидизирующих поражений - сочетанной патологией и осложнений основного заболевания (Рисунок 8). Половина и более из этого контингента (n=36) страдают анемией (86,11±8,13%), кариесом (83,33±6,21%), нарушением функции ЖКТ (75,0±7,21%), анонихией (72,22±7,47%), отстают в физическом развитии (63,9±8,0%), нарушением функции ОДА (66,67±7,86%), заболеванием органа зрения (61,11±8,13%), повышенной чувствительностью к солнечным лучам (52,78±8,32%), алопецией (50,0±8,3%).

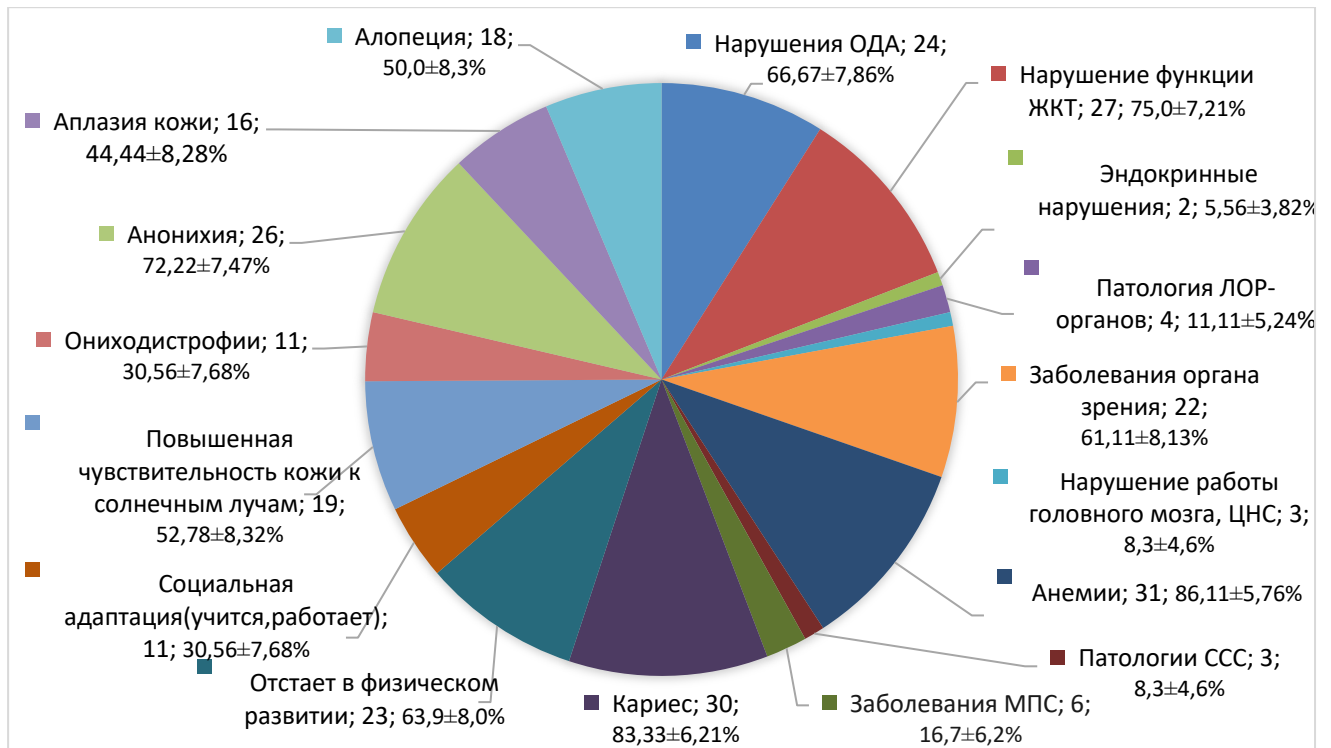


Рисунок 8 – Сопутствующая патология и осложнения, выявленные у больных дистрофическим буллёзным эпидермолизом, n=36 (100%)

Таким образом, у пациентов ДВБЭ зафиксирована преимущественно сочетанная дисфункция органов и систем. Причём анемия, кариес и поражение ЖКТ преобладают у подавляющего большинства больных, а фоточувствительность кожи и алопеция волосистой части головы у себя отмечают около половины обследуемых. Мы отметили, что контрактуры и псевдосиндактилии, снижение остроты зрения в группе ДВБЭ -достаточно частое явление, а поэтому требуют от травматологов и офтальмологов проведения динамического наблюдения и профилактических мероприятий. Настороженность специалистов первичного звена также необходима в отношении патологии сердечно-сосудистой системы (8,3±4,6%), урогенитального тракта (16,7±6,2%), эндокринной патологии (5,56±3,82%), дисфункции центральной нервной системы (8,3±4,6%) и патологии ЛОР-органов (11,11±5,24%).

Существенные отличия в проявлении сопутствующей патологии мы зафиксировали у пациентов с ДВБЭ и ПВБЭ. Так, 63,9±8,0% больных ДВБЭ отстают в физическом развитии, и лишь у 5,95±2,58% ПВБЭ имеются недостаток

в росте и весе (Рисунки 6 и 8) ($P < 0,001$). Анонихия, которая нами диагностирована у $72,22 \pm 7,47\%$ пациентов с дистрофической формой ВБЭ, не зарегистрирована ни у одного с ПВБЭ ($P < 0,001$). Высок удельный вес нарушений ОДА ($66,67 \pm 7,86\%$) и заболеваний органа зрения ($61,11 \pm 8,13\%$) в группе с ДВБЭ в сравнении с группой ПВБЭ – по $17,86 \pm 4,18\%$ ($P_1 < 0,001$, $P_2 < 0,001$). Также частота функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), проявляющихся нарушением моторики кишечника с запорами, рвотой, колитом, гастритом и стенозом пищевода, выявлена достоверно чаще при ДВБЭ – $75,0 \pm 7,21\%$, нежели при ПВБЭ – $30,95 \pm 5,04\%$ ($P < 0,001$). Эти патологические состояния могут служить дополнительными критериями в дифференциальной диагностике вышеуказанных форм ВБЭ. К стигмам ДВБЭ можно отнести и аплазию кожи, выявленную у $44,44 \pm 8,28\%$ таких пациентов, и лишь у $1,19 \pm 1,18\%$ с ПВБЭ ($P < 0,001$), а также алопецию – $50,0 \pm 8,3\%$ и $9,52 \pm 3,2\%$ соответственно ($P < 0,001$).

В отличие от ДВБЭ, ПрВБЭ не протекал с нарушением ОДА и аплазией кожи, а анонихия отмечена только у одного больного, что необходимо учитывать при дифференциальной диагностике типов ВБЭ.

У пациента с Киндлер-синдромом отмечалась атрофия кожи, пойкилодермия, алопеция волосистой части головы, анонихия, ониходистрофия, повышенная чувствительность к солнечным лучам, кариес, деформация челюсти, укороченная уздечка языка, опухание дёсен, поражение слизистой оболочки пищевода и гортани, заболевание органа зрения. Он отставал в физическом развитии, жаловался на одышку, повышенное потоотделение с неприятным запахом [14]. Пациент нуждался в постоянном медицинском сопровождении специалистами определённых специальностей – педиатром, пульмонологом, гастроэнтерологом, стоматологом, дерматовенерологом, офтальмологом, для оказания симптоматической терапии и паллиативной помощи.

С учетом осложнений и сопутствующих заболеваний больных ВБЭ из ведущих смежных специалистов практического здравоохранения Республики Дагестан создана комиссия при Центре ВБЭ ГБУ РД РКВД (приложение №2 к

приказу Минздрава РД от 17.012020 №43-Д). В её состав вошли заведующие отделениями аллергологии, гастроэнтерологии, кардиологии с палатой ОКС, нейроинфекции, оториноларингологии ГБУ РД РКБ, заместитель главного врача по хирургии ГБУ РД РКБ; врач-педиатр, врач-кардиолог, врач-хирург, врач-оториноларинголог, врач-гастроэнтеролог ГБУ РД ДРКБ; врач-стоматолог ГБУ РД РСП, врач-детский стоматолог ГБУ РД РДСП, врач-детский офтальмолог ГБУ РД РОБ, врач-генетик ГБУ РД РПЦ.

В целях своевременной профилактики осложнений и сопутствующих заболеваний на заседании этой комиссии утвержден «Алгоритм оказания медицинской помощи и профилактики осложнений у диспансерных больных ВБЭ специалистами комиссии ЦВБЭ» (Рисунок 9).

Сотрудничество заинтересованных специалистов в этом формате с координацией их взаимодействия Центром ВБЭ позволило регулярно оказывать диспансерным больным ВБЭ высококвалифицированную медицинскую помощь, что изменило качество их жизни.

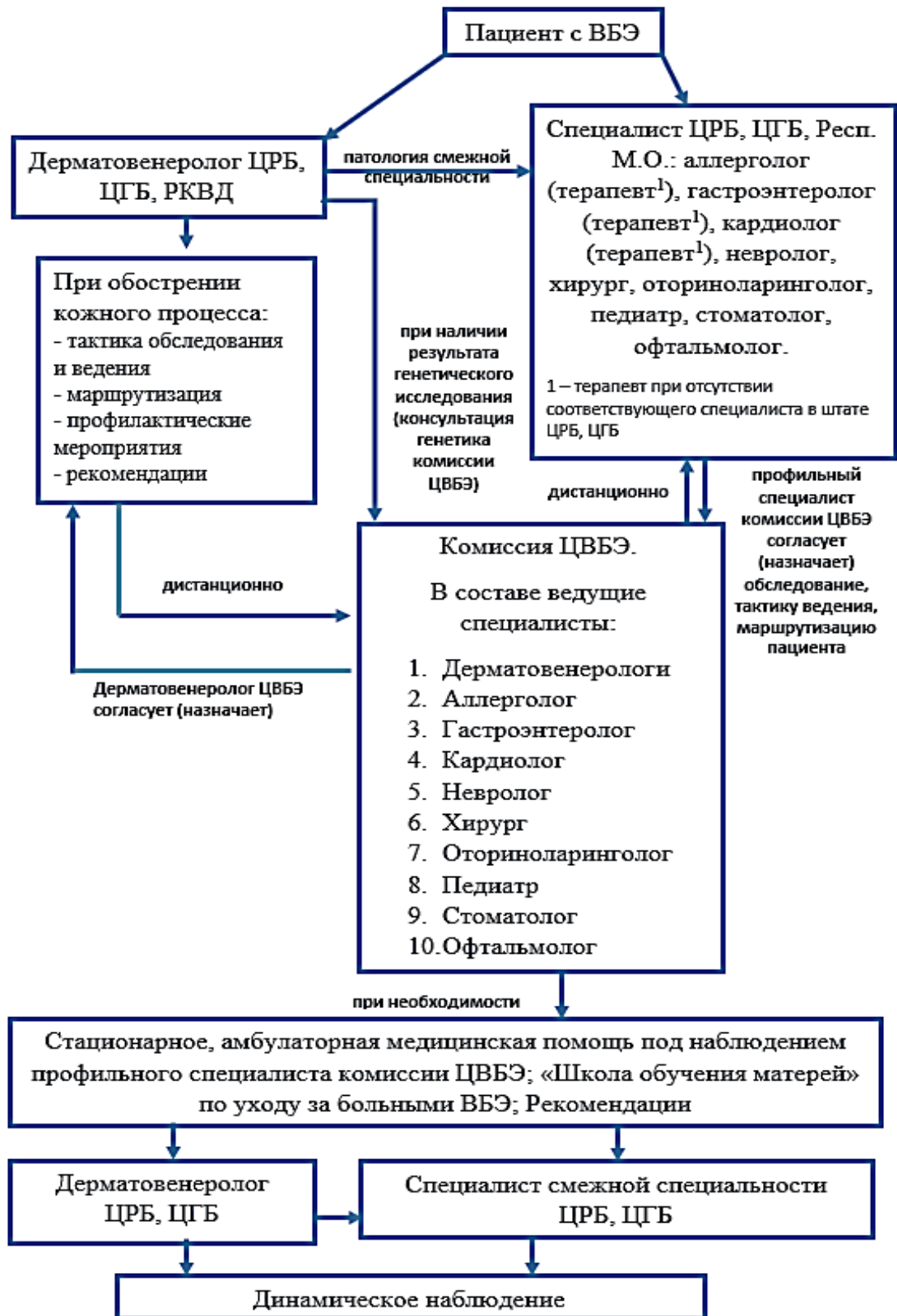


Рисунок 9 – Алгоритм оказания медицинской помощи и профилактики осложнений у диспансерных больных ВБЭ специалистами комиссии ЦВБЭ

3.4. Подход к терапии врождённого буллёзного эпидермолиза и её результаты

Нами проводилось симптоматическое и профилактическое лечение больных ВБЭ. Они были направлены на уменьшение площади и тяжести поражения кожи и слизистых оболочек, частоты сопутствующих мультиорганных заболеваний, что будет способствовать повышению качества жизни пациента. Родители прошли обучение по уходу за такими пациентами в «Школе обучения матерей», либо с ними были проведены разъяснительные беседы на эту тему. Одной из задач профилактических мероприятий являлось предупреждение образования пузырей. Для этого всему контингенту больных было рекомендовано избегать перегрева кожи, соблюдая температурный (прохладный) режим окружающей среды. Под контролем и с помощью консультаций лечащего врача для пациентов создавались условия безопасного проживания: мягкая атрауматичная мебель и игрушки, одежда из мягких хлопчатобумажных тканей со швами наружу, мягкая обувь, зубная щётка с мягкой щетиной и фторсодержащая зубная паста. Соблюдение и коррекция этих условий проводилось регулярно при динамическом наблюдении.

Для проведения полноценной симптоматической терапии все пациенты были обеспечены годовым запасом лекарственных препаратов (ЛП), перевязочного материала (ПМ), лечебных питательных смесей (ЛПС), витаминов и микроэлементов. При этом мы ориентировались на рекомендации ГБУЗ Москвы МНПЦДК ДЗМ [35]. Этот процесс нами был систематизирован. Как указывалось ранее, у всех больных была изучена тяжесть течения заболевания в соответствии с BEBS и они распределены на четыре группы. Учитывая, что степень его тяжести определяется площадью, глубиной и осложнением поражённых кожных покровов и слизистых оболочек, кахексией, мы определили для каждой группы больных ориентировочный набор ЛП, ПМ и ЛПС (Таблица 12).

Под пристальным наблюдением находились больные дистрофической формой ВБЭ, так как в этой группе течение заболевания наиболее тяжёлое. Они в обязательном порядке получали «Нутридринк» (белковое питание), который

может служить в качестве единственного источника питания, а в его состав входит также витамин D (холекальциферол), необходимый им для поддержания фосфорно-кальциевого обмена [48]. Состояние здоровья оценивалось ровно через год в тот же календарный период - при воздействии идентичных внешних факторов на организм: температуры окружающей среды, инсоляции, продолжительности светового дня. В результате наблюдения устанавливалась индивидуальная переносимость пациентов к перевязочному материалу, лекарственным препаратам и питанию. У части больных была произведена замена сухой формы белкового питания на жидкую смесь, либо одного торгового наименования на другое в связи с индивидуальными пристрастиями больного. С учётом реакции кожных покровов и макроорганизма подобные коррективы вносились в перевязочный материал и лекарственные средства, предоставляемые больным. В процессе диспансерного наблюдения были госпитализированы в Федеральные медицинские центры (г. Москва и г. Санкт-Петербург) 12 больных, а одна – в зарубежное медицинское учреждение (Австрия). Двум пациентам там было проведено хирургическое лечение псевдосиндактилии кистей, а четверым проведена дилатация пищевода.

Таблица 12 – Годичная потребность в медицинских препаратах больных ВБЭ в соответствии со степенью тяжести течения

№ п/п	Лекарственные средства, питательные смеси, витамины, перевязочный материал	Лекарственная форма	Количество медицинских препаратов на год			
			Лёгкая степень течения	Средняя степень течения	Тяжёлая степень течения	Очень тяжёлая степень течения
1	Бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммоний хлорид моногидрат 150 мл №1	флакон	6	24	120	120
2	Солкосерил мазь 20 г. №1	тюбик	6	12	24	36
3	Декспантенол мазь 100 г. №1	флакон	6	12	24	36
4	Декспантенол крем 100 г. №1	флакон	6	12	24	36
5	Декспантенол+Хлоргексидин крем 100 г. №1	флакон	-	-	-	60
6	Спрей - очиститель для кожи на силиконовой основе 50 мл №1	флакон	6	60	84	108
7	Кожный антисептик спрей 250 мл №1	флакон	6	12	24	36
8	Судокрем 125 г. №1	банка	-	6	12	24
9	Пронтосан гель 250 мг №1	флакон	-	-	12	24
10	Пронтосан раствор 350 мл №1	флакон	-	-	12	24
11	Бацитрацин+Неомицин мазь 20 г №1	тюбик	3	3	6	12
12	Гентамициновая мазь 15 г №1	тюбик	3	3	6	12
13	Облепиховое масло 100 мл №1	флакон	3	6	12	24
14	Радевит 35г. №1	тюбик	3	6	90	180
15	Депротейнизированный гемодериват крови телят мазь 20 г. №1	тюбик	-	-	24	120
16	Ибупрофен сироп 100 мл №1	флакон	-	6	12	12
17	Форлакс 10г. №20	порошок	-	-	-	6
18	Поливитамины+Минералы №30	таблетки	6	6	6	6
19	Нутридринк (Белковое питание) 322г №1	порошок	-	-	24	48
20	Малоежка 400 г. №1	порошок	-	-	24	48
21	Повязка с серебром и усиленным волокном, повязка моделируемые с мягким силиконовым покрытием, повязка раневая стерильная бактерицидная на нетканой основе гидрогелевая с ионами серебра, фиксирующая повязка с мягким силиконовым покрытием, повязка раневая	повязки	12	600	1200	2400
22	Эластичный трубчатый бинт, бинт эластичный фиксирующий, трикотажный трубчатый бинт	бинт	12	600	1200	6000
23	Стерильные салфетки	салфетки	-	720	1200	2400

Результаты терапии 33 больных ДВБЭ отражены в Таблице 13.

Таблица 13 – Результаты годовичного диспансерного наблюдения и лечения больных дистрофической формой ВБЭ

Поражение органов и систем (параметры ВЕБС)	Динамика параметров			Всего наблюдалось число / %
	Снижение показателей число / %	Без изменения показателей число / %	Рост показателей число / %	
ВЕБС	15 (45,5±8,67%)	11 (33,3±8,2%)	7 (21,2±7,11%)	33 (100%)
Площадь поражения кожи	4 (12,1±5,68%)	19 (57,6±8,6%)	10 (30,3±8,0%)	33 (100%)
Хронические язвы кожных покровов	3 (11,5±6,26%)	23 (88,5±6,26%)	-	26 (100%)
Рубцы на коже кистей	1 (3,3±3,26%)	28 (93,3±4,56%)	1 (3,3±3,26%)	30 (100%)
Рубцовая алопеция волосистой части головы	-	21 (100%)	-	21 (100%)
Поражение полости рта	4 (13,8±6,4%)	25 (86,2±6,4%)	-	29 (100%)
Поражение глаз	1 (7,7±7,39%)	12 (92,3±7,39%)	-	13 (100%)
Поражение пищевода	5 (17,9±7,24%)	23 (82,1±7,24%)	-	28 (100%)
Недостаточность питания	8 (28,6±8,54%)	18 (64,3±9,05%)	2 (7,1±4,85%)	28 (100%)

Как видно из Таблицы 13, Бирмингемский индекс тяжести буллёзного эпидермолиза (ВЕБС) удалось понизить у 45,5±8,67% больных, но у 21,2±7,11% он вырос ($P < 0,05$), а 33,3±8,2% сохранили его на том же уровне. Мы не указываем в таблице величину изменения параметров, так как она составляла во всех случаях от 1 до 3 баллов. Снизить степень тяжести течения ДВБЭ удалось за счёт регресса патологического состояния глаз, пищевода, слизистой оболочки полости рта, эпителизации язв кожи и повышения массы тела. Именно степень поражения этих органов и параметров регрессировала под воздействием целенаправленно проводимых лечебных мероприятий. Причём сохранение их состояния на том же уровне поражения в течение года мы считаем положительным результатом, так как отмечалось неуклонное ухудшение их состояния в прошлом. Лишь у одного прогрессировали рубцы на коже кистей, и у 7,1±4,85% пациентов отмечалось

снижение массы тела. Причём компенсировать недостаток питания удалось у большего количества наблюдаемых – $28,6 \pm 8,54\%$ ($P > 0,05$). Сложности нами зафиксированы в процессе терапии кожных покровов. Рост площади её поражения отмечен у $30,3 \pm 8,0\%$ наблюдаемых с ДВБЭ и всего у $12,1 \pm 5,68\%$ уменьшение ($P > 0,05$). В процессе динамического наблюдения мы отметили, что резкое прогрессирование поражения кожи отмечается в летний период. Это связано с круглосуточным жарким температурным режимом окружающей среды, продолжительность которого в Республике Дагестан составляет три-четыре месяца. В этот период появляются новые пузырьные элементы, происходит их инфицирование и изъязвление, рецидив хронических язвенных элементов. И это зафиксировано у всех 33 больных ДВБЭ. Добиться последующего регресса осложнений кожи в прохладное время года удаётся не у всех пациентов, и часто демонстрируется резистентность к проводимым мероприятиям, которые позволяют лишь предупредить дальнейшее прогрессирование. С учётом установленных фактов необходимо сохранить площадь поражения кожи в летний период, чтобы в прохладное время года способствовать уменьшению её площади поражения. Мы сделали вывод о том, что добиться этого можно, изменив температурный режим пребывания пациентов с ДВБЭ, то есть проводя в жаркое время года постоянное кондиционирование воздуха в среде пребывания больного и максимально ограничить при этом его пребывание на улице в условиях повышенной температуры окружающей среды.

Нами также наблюдался эффект проводимой терапии у больных пограничной формой ВБЭ (таблица 14). Учитывая малую выборку больных в этой группе, делать однозначные выводы преждевременно, но мы определили особенности ведения и рекомендации пациентам, страдающим ПрВБЭ. По степени тяжести заболевания (ВЕBS) больные этой формой генодерматоза отнесены к группам с лёгкой или средней степенью. В процессе динамического наблюдения было скорректировано лечебное питание в связи с индивидуальными предпочтениями: произведена замена сухой формы белкового питания на жидкую. У части больных исключены из предстоящей заявки перевязочные

бинты различных модификаций, так как отпала потребность в них, а двум назначен слабительный препарат для профилактики запоров.

Таблица 14 – Результаты годичного диспансерного наблюдения и лечения больных пограничной формой ВБЭ

Поражение органов и систем (параметры ВЕBS)	Динамика параметров			Всего наблюдалось число / %
	Снижение показателей число / %	Без изменения показателей число / %	Рост показателей число / %	
ВЕBS	3 (37,5±17,12%)	2 (25,0±15,3%)	3 (37,5±17,12%)	8 (100%)
Площадь поражения кожи	1 (12,5±11,7%)	5 (62,5±17,16%)	2 (25,0±15,3%)	8 (100%)
Хронические язвы кожных покровов	-	2 (100%)	-	2 (100%)
Рубцы на коже кистей	-	-	1 (100%)	1 (100%)
Рубцовая алопеция волосистой части головы	-	3 (100%)	-	3 (100%)
Поражение полости рта	2 (25,0±15,3%)	6 (75,0±15,3%)	-	8 (100%)
Поражение пищевода	1 (33,3±27,2%)	2 (66,7±27,2%)	-	3 (100%)
Недостаточность питания	-	5 (100%)	-	5 (100%)

Как видно из Таблицы 14, индекс тяжести ВБЭ у троих больных возрос. И причиной тому увеличение площади поражения у двух пациентов, а также прогрессирование рубцовых осложнений кожи кистей у одного. Ухудшение состояния кожного процесса отмечено у отца и сына, которые проживают в высокогорной местности с прохладной среднесуточной температурой летом. Изучение их анамнеза жизни и клиническое обследование позволили нам установить причину, которая заключается в отсутствии условий безопасной жизнедеятельности: частая механическая травматизация кожи происходит у них при выполнении сельскохозяйственных работ. У остальных пациентов поражение кожи сохранилось в тех же границах, а у одного уменьшилось. Мы изучили

влияние жаркого летнего времени года на состояние кожных покровов больных ПрВБЭ. Пациенты отмечают несколько повышенную активность образования пузырных элементов в этот период. Однако затем в прохладный временной промежуток года вновь образованные эрозивные элементы быстро регрессируют на фоне проводимой терапии. Поэтому мы не зафиксировали изменения кожного процесса у 5 ($62,5 \pm 17,16\%$) больных, а у 1 ($12,5 \pm 11,7\%$) отметили улучшение ($P > 0,05$). У последнего пациента также наблюдалось уменьшение проявления заболевания в полости рта. На прежнем уровне, как следует из таблицы 14, у всех пяти больных отмечалась кахексия. Мы связываем это, как указано выше, с предоставленной сухой формой белкового питания, которую больные не хотели употреблять. На фоне проводимой комплексной консервативной терапии одного больного прекратили беспокоить затруднения при глотании твердой пищи.

Пациент, страдающий Киндлер-синдромом, отмечает уменьшение образования пузырей и эрозивных элементов на слизистой оболочке полости рта. Площадь поражения кожи за год у него не изменилась, однако в летнее время года интенсивность манифестации высыпаний возрастает. Затем, в прохладный период, на фоне проводимой терапии, их количество регрессирует, но сохраняется на участках кожи с повышенной травматизацией. Остальные параметры (состояние пищевода, кахексия, рубцы кожи кистей) у него сохранились на прежнем уровне.

Результаты терапии больных с простой формой ВБЭ мы рассматривали в ракурсе трёх подгрупп: простой герпетиформный Доулинг-Меара, простой генерализованный Кёбнера, простой локализованный Вебера-Кокейна. В Таблице 15 отражены результаты терапии пациентов, страдающих простым герпетиформным ВБЭ Доулинг-Меара. Эта подгруппа состояла из 12 человек, что позволило нам сделать определённые выводы об особенностях ведения больных данным генодерматозом.

Таблица 15 – Результаты годичного диспансерного наблюдения и лечения больных с простым герпетическим ВБЭ Доулинг-Меара

Поражение органов и систем (параметры BEBS)	Динамика параметров			Всего наблюдалось число / %
	Снижение показателей число / %	Без изменения показателей число / %	Рост показателей число / %	
BEBS	4 (33,33±13,6%)	8 (66,67±13,6%)	-	12 (100%)
Площадь поражения кожи	3 (25,0±12,5%)	8 (66,67±13,6%)	1 (8,33±8,0%)	12 (100%)
Рубцы на коже кистей	-	4 (100%)	-	4 (100%)
Рубцовая алопеция волосистой части головы	-	3 (100%)	-	3 (100%)
Поражение полости рта	2 (25,0±15,3%)	6 (75,0±15,3%)	-	8 (100%)
Поражение пищевода	-	2 (100%)	-	2 (100%)
Недостаточность питания	2 (40,0±21,9%)	3 (60,0±21,9%)	-	5 (100%)

Как видно из Таблицы 15, площадь поражения кожи увеличилась лишь у одного пациента, несмотря на тщательно проводимую терапию, который активно занимался волейболом, что приводило к регулярной травме кожи и появлению пузырей. Однако за счёт восстановления массы тела, то есть снижения показателя «Недостаточность питания» до нуля, – не было роста показателей BEBS. У его брата, создавшего безопасную окружающую среду, поражения кожных покровов значительно регрессировали за год. Такой же положительный результат отмечают еще двое пациентов. Последние проводили регулярное местное лечение и не допускали механической травмы, и на этом фоне фиксировали регресс поражений даже в жаркое время года. Положительную динамику показателей наблюдали у двух пациентов в снижении частоты появления пузырных элементов на слизистой оболочке полости рта, а прогрессирования ни у кого в течение года не было. Способствовал этому отказ от грубой пищи и жёстких зубных щёток.

Таким образом, наблюдалась тенденция в манифестации новых буллёзных элементов, основным провоцирующим фактором которых являлась травматизация кожи. Причём при высокой температуре окружающей среды достаточно лёгкого воздействия, а в осенне-зимний период необходим жёсткий

контакт. В то же время при обеспечении безопасной окружающей среды первичные элементы не появлялись независимо от времени года. На этом фоне тщательный уход за кожей, в частности, увлажнение индивидуально подобранными кремами, приводит к полному восстановлению кожного покрова в холодное время года.

В работе с пациентами, страдающими ПVBЭ Доулинг – Меара, эффективным является раннее вскрытие пузыря, после чего разрастание элемента прекращается, а своевременная местная терапия ведёт к эпителизации независимо от температуры окружающей среды. Предпочтительным является местное лечение раны в открытой форме без перевязочных материалов, которые вызывают некоторое повышение потоотделения и, как следствие, мацерацию кожи у больных подтипом Доулинг - Меара ПVBЭ. Тщательное соблюдение пациентом этих предписаний позволило снизить ему VEBS с 9,25 до 4,25 баллов. У одного больного зафиксирована связь усиления экссудации эрозивно-язвенных элементов с острым респираторным заболеванием, и профилактика последнего является необходимой мерой в предупреждении обострений.

Наблюдение 19 пациентов с простым генерализованным ВБЭ Кёбнера отражено в таблице 16. В результате проведённых лечебно-профилактических мероприятий у $52,63 \pm 11,5\%$ больных удалось уменьшить площадь поражения кожи и индекс тяжести заболевания.

Таблица 16 – Результаты годичного диспансерного наблюдения и лечения больных с простым генерализованным ВБЭ Кёбнера

Поражение органов и систем (параметры VEBS)	Динамика параметров			Всего наблюдалось число / %
	Снижение показателей число / %	Без изменения показателей число / %	Рост показателей число / %	
VEBS	10 ($52,63 \pm 11,5\%$)	5 ($26,32 \pm 10,1\%$)	4 ($21,1 \pm 9,4\%$)	19 (100%)
Площадь поражения кожи	10 ($52,63 \pm 11,5\%$)	5 ($26,32 \pm 10,1\%$)	4 ($21,1 \pm 9,4\%$)	19 (100%)
Рубцовая алопеция волосистой части головы	-	1 (100%)	-	1 (100%)
Поражение полости рта	-	2 (100%)	-	2 (100%)

Манифестация заболевания в этой подгруппе ограничена за редким исключением кожными покровами, как правило, с локализацией на конечностях. Лишь у двоих зафиксированы пузыри слизистой оболочки полости рта и у одного- рубцовая алопеция волосистой части головы. У 5 ($26,32 \pm 10,1\%$) больных с этим подтипом ПВБЭ отмечались жалобы на зуд кожи в жаркое время года и у 4 ($21,1 \pm 9,4\%$) из них зафиксировано увеличение площади поражения кожи и ВЕБС (Таблица 10). Обширное травмирование кожи и, как следствие, появление первичных морфологических элементов происходило у этих пациентов в процессе расчёсов. Купировать зуд удавалось только в охлаждённом помещении, оснащённом системой кондиционирования воздуха. У одной из них, с лабильной психикой, зуд кожи усиливался также и на фоне нервного стресса. Ей были назначены седативные препараты – настойка пустырника и валерианы. Ещё 5 ($26,32 \pm 10,1\%$) пациентов связывают с жарой прогрессирование кожного процесса (без проявления зуда кожи), так как в летний период появляются пузырьные элементы даже в местах незначительной механической травмы. Им необходимо в это время года носить мягкую обувь, ограничить пешие прогулки, охлаждать воздух в местах пребывания и, таким образом, обеспечить безопасную окружающую среду. В то же время 9 ($47,37 \pm 11,5\%$) больных простым генерализованным ВБЭ Кёбнера указывают, что состояние кожных покровов никак не связано с жарой и в течение всего года оно определяется интенсивностью нанесённой механической травмы при работе в хозяйстве.

Следует подчеркнуть, что для всех больных генерализованным ПВБЭ Кёбнера обязательна безопасная окружающая среда, а для части из них необходимо избегать даже лёгкого воздействия на кожные покровы в летнее время года. Для последних, а также для пациентов, страдающих зудом кожи при повышении температуры воздуха, стабилизация состояния отмечается при его охлаждении.

Мы также провели симптоматическое и профилактическое лечение 53 пациентам с простым ВБЭ локализованным Вебера-Кокейна (Таблица 17).

Таблица 17 – Результаты годичного диспансерного наблюдения и лечения больных с простым локализованным ВБЭ Вебера-Кокейна

Поражение органов и систем (параметры ВЕBS)	Динамика параметров			Всего наблюдалось число / %
	Снижение показателей число / %	Без изменения показателей число / %	Рост показателей число / %	
ВЕBS	7 (13,21±4,65%)	40 (75,47±5,9%)	6 (11,32±4,35%)	53 (100%)
Площадь поражения кожи	7 (13,21±4,65%)	40 (75,47±5,9%)	6 (11,32±4,35%)	53 (100%)

Как видно из Таблицы 17, лишь у 13,21±4,65% снизился показатель площади поражения кожи на 1-2 балла, а у 75,47±5,9% он сохранился в тех же объёмах ($P < 0,001$). Очаги поражения кожи являлись единственным параметром, определяющим общее количество баллов ВЕBS при этом подтипе ПВБЭ. Сложность профилактических мероприятий и терапии определяла типичная локализация поражений в области кистей и стоп. На них попадает нагрузка при выполнении больным необходимого минимума физических движений при самообслуживании: ходьба вызывает трение кожи стоп; написание текстов - давление ручкой - травмирует кожу кистей. Результаты симптоматической терапии зависели от экспрессивности гена, ответственного за степень фенотипических проявлений ПВБЭ Вебера-Кокейна. Это определяло индивидуальный подход в лечении, профилактических мероприятиях и создании безопасной окружающей среды каждому пациенту. Подавляющее большинство больных, страдающих этим подтипом генодерматоза, отмечали обострение кожного процесса в летнее жаркое время года – 49 (92,45±3,63%) человек ($P < 0,001$). В то время как родители 2 (3,77±2,61%) детей в возрасте 5 и 7 лет утверждали, что состояние их ребёнка не зависело от времени года, а 2 (3,77±2,61%) брата 31 и 33 лет отмечали улучшение летом. Последние хоть и отмечали увеличение количества пузырей летом, но их содержимое было серозным, а зимой гнойным и эпителизация раны протекала более длительно. Надо отметить, что большую часть времени оба брата проживали в другой

климатической зоне (город Москва) и подобное течение заболевания скорее казуистическое исключение для ПВБЭ локализованного Вебера-Кокейна в условиях Республики Дагестан. Указанное выше ухудшение кожного процесса в жару у $92,45 \pm 3,63\%$ больных выразилось в увеличении количества пузырей и их нагноении, а также удлинении периода эпителизации. У 2 ($3,77 \pm 2,61\%$) больных при этом в летний период появлялся зуд кожи, а при расчёсах пузыри манифестировали также и на туловище. Шестеро ($11,32 \pm 4,35\%$) больных жаловались на нестерпимую боль, сопровождавшую образовавшийся пузырь вплоть до его вскрытия. Причём последние входят в число 8 ($11,32 \pm 4,35\%$) пациентов, у которых буллёзный элемент на кистях и стопах залегал глубоко, всегда с гнойным содержимым, но самостоятельно и при прокалывании иглой не вскрывался. Для дренирования пузырей у них 2-3 раза, в течение года, были привлечены хирурги. Мы наблюдали у этого контингента также периодически возникающие на месте трения (травмы) первичные морфологические элементы туловища, которые, однако, вскрывались очень легко – самостоятельно или при прокалывании иглой. Таким образом, привлечение хирурга необходимо только для дренирования у них ладонно-подошвенных пузырей. Как видно из Таблицы 17, рост площади поражения кожи наблюдался у 6 ($11,32 \pm 4,35\%$) больных, а обусловлен он был рядом факторов: отсутствие безопасной среды, регулярная длительная ходьба, написание объёмных текстов, активные физические упражнения в летний период. В этой группе 7 ($13,21 \pm 4,65\%$) пациентов имели положительную динамику кожного процесса в течение года в связи с тем, что они соблюдали профилактические рекомендации: резко ограничили физическую нагрузку, обеспечили безопасную среду проживания и находились в кондиционируемом помещении. В эту группу вошли два пациента, которые указывали о том, что на состояние их кожных покровов не влияет температура окружающего воздуха, а также две беременные женщины, которые в связи со своим физиологическим состоянием вынужденно ограничили физическую активность.

Проведённое наблюдение за пациентами ПVBЭ локализованным Вебера-Кокейна позволили разработать им рекомендации. Так, в летний период нужно ограничить физическую активность (ходьба, занятия писанием, спортивные игры), необходимо находиться в охлаждённом помещении, передвигаться по дому в лёгких носках, часто обрабатывать конечности холодной водой или прикладывать лёд, а в зимнее время не рекомендуется перегревать ступни чрезмерно тёплой обувью и носками. Им целесообразно проводить частую смену обуви (обязательно мягкая обувь), чтобы не допускать трения одних и тех же участков кожи. Для быстрой регенерации пузыри нужно вскрывать как можно раньше и обрабатывать регенерирующими препаратами.

Уменьшение индекса тяжести BEBS с 17,75 до 16,75 у пациента с Киндлер-синдромом произошло за счёт снижения частоты манифестации высыпаний на слизистой оболочке полости рта. Поражение кожи, пищевода, недостаточность питания сохранились у него на прежнем уровне. Зафиксировано прогрессирование кожного процесса в летнее время и ремиссия в холодное.

ГЛАВА 4. АПРОБАЦИЯ ДИСТАНЦИОННОГО ФОРМАТА ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ВРОЖДЁННЫМ БУЛЛЁЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ

Все пациенты, страдающие ВБЭ, к сентябрю 2020 года вошли в республиканский реестр и взяты под диспансерное наблюдение Центром ВБЭ ГБУ РД РКВД. Причём 40 ($31,5 \pm 4,12$) из 127 проживают непосредственно в столице республики и городе-спутнике, а для остальных осуществление очной консультации в Центре чревато необходимостью длительной транспортировки из других городов и районов региона. Это стресс для пациента и дополнительное травмирование кожи. Однако такие же проблемы испытывают и жители столицы при транспортировке по городу, а угроза инфицирования новой коронавирусной инфекцией вывела формат их дистанционного консультирования в приоритетный.

В связи с вышеизложенным мы провели апробацию программного комплекса СберЗдоровье/DocDoc, который предоставлен ГБУ РД «Республиканский кожно-венерологический диспансер» ООО «Иновационная медицина». Между руководителями учреждений заключён соответствующий договор о праве использования программного обеспечения для проведения консультаций врачами ГБУ РД РКВД с применением телемедицинских технологий, а также дистанционного медицинского наблюдения за состоянием здоровья пациентов в Республике Дагестан. Программа зарегистрирована за № 2018662414 в реестре Роспатента.

Все пациенты получили в группу WhatsApp презентацию и видеоинструкцию пользователя мобильного приложения программы СберЗдоровье/DocDoc, а также групповые консультации от специалистов отдела информационно - программного обеспечения (ИПО) ГБУ РД РКВД. Для этого по географическому принципу были созданы чаты обучения пациентов в количестве до 20 человек. В чате после инструктажа проводились индивидуальные консультации пользователей мобильного приложения.

Врачи Центра в количестве 6 человек также изучили функционал программы на дистанционном семинаре, организованном специалистами компании производителя продукта - ООО «Иновационная медицина». Программа позволяет проводить консультации в асинхронном и синхронном формате, обмениваться информацией в форме переписки. При этом автоматически фиксируется согласие пациента на обработку его персональных данных и передачу их третьим лицам при входе в функционал сервиса путём нажатия команды «Войти».

Предоставленной услугой воспользовались восемь детей больных ВБЭ: семеро страдают рецессивной дистрофической формой ВБЭ и один - простым герпетиформным ВБЭ Доулинг-Меара. Двум пациентам с жалобами на прогрессирование псевдосиндактилии рекомендовано обратиться к специалистам хирургического профиля, входящим в состав медицинской комиссии Центра ГБУ РД РКВД, что было сделано в формате очного приёма. В то же время шестерым больным с жалобами на чрезмерную сухость и зуд кожи, хронические язвы наружных покровов, распространение гнойничковых высыпаний, манифестацию новых буллёзных элементов назначена дистанционно симптоматическая терапия. У троих из них была необходимость в повторном наблюдении и коррекции лечения, которую запланировали и провели через неделю. Двоим из них требовалась ещё и третья онлайн консультация, осуществлённая через 10 дней.

Семеро из обратившихся были жителями столицы республики и города спутника и все с тяжёлой рецессивной дистрофической формой ВБЭ - индекс тяжести от 37,0 до 82,0. Для них очная консультация является стрессом: транспортировка (некоторые в инвалидной коляске), снятие одежды и повязок является болезненной процедурой. Пациент с простым герпетиформным ВБЭ Доулинг-Меара (BEBS-7,5) проживает в отдалённом районе республики и ему, таким образом, предоставлена медицинская услуга высококвалифицированного специалиста Центра.

Через месяц мы изучили мнения этих больных о результатах онлайн консультирования: семеро оценили такой формат для себя как приоритетный, а один признал его непривычным, но удобным и эффективным.

Нами проведён также устный опрос всех больных ВБЭ, о причинах по которым они не воспользовались услугой дистанционного динамического наблюдения. Ответы мы систематизировали в зависимости от подходов к их решению:

1. Дома нет качественной связи для соединения с функционалом сервиса, либо забыли о такой возможности дистанционного предоставления медицинской услуги, несмотря на потребность в ней;
2. В настоящее время не требуется медицинская помощь;
3. Нуждаемся в консультации квалифицированного специалиста, однако не получили уведомления о такой возможности;
4. Была потребность в консультации, но возникли трудности в освоении программы пользователя мобильного приложения СберЗдоровья/DocDoc.

Пациенты, отнесённые к первым двум группам, при возникшей необходимости либо изменении качества цифровой связи, технически могли обратиться с запросом через сервис для предоставления им в дистанционном формате консультации специалистом Центра ВБЭ.

Категория пациентов из третьей группы не была должным образом уведомлена о возможностях динамического наблюдения дистанционно, так как не имела WhatsApp-приложения на мобильном телефоне и, как следствие, не могли подключиться к группе пользователей этой системы. В связи с этим мы пересмотрели подходы к информированию пациентов с ВБЭ. Так, в реестр внесён их мобильный телефон с установленной программой WhatsApp на платформе мобильного телефона. Информация также дублируется через SMS (служба коротких сообщений) в виде текстового сообщения на номер мобильного телефона пациента. Из них и пациентов четвёртого ряда в течение двух недель была создана группа в мессенджере WhatsApp, где они прошли цикл обучения

пользователя мобильным приложением СберЗдоровье/DocDoc: видеолекция, инструкция пользователя и консультирование техническим персоналом ИПО ГБУ РД РКВД. Такой подход был оправдан, так как больные, отнесённые к четвёртой категории, нуждались в онлайн консультации, но не освоили на уровне пользователя программу мобильного приложения СберЗдоровье/DocDoc. Их подключение к функционалу сервиса, при необходимости, сопровождалось техническим персоналом ИПО ГБУ РД РКВД [13]. Одной из задач работы в программе являлся момент регистрации пациента на телеконсультацию. Эти данные сохранялись в электронной истории больного. Практически все законные представители больных детей указывали свои персональные данные, что затрудняло при последующей консультации идентификацию пациента. Технический персонал внёс в обучающую инструкцию пользователя мобильным приложением программы информацию о необходимости при регистрации внесении только персональных данных пациента. В то же время врачам-консультантам также было предписано вводить персональные данные пациента, если на странице больного были зарегистрированы его законные представители.

Мы провели и опрос врачей, участвовавших в апробации дистанционного формата динамического наблюдения. Все они консервативно отдавали приоритет очному формату дистанционного наблюдения пациента. В качестве аргументов приводили чёткость исследуемых клинических проявлений на личном приёме и, как следствие, адекватную тактику симптоматической терапии. При этом они отмечали возможность обмена мнениями с коллегами и вынесение коллегиального вердикта (возможность отсутствует при телеконсультировании) за достаточно короткий промежуток времени. Акцент врачи делали и на низкое качество фото и видео изображений очагов поражения, а также посторонние шумы, затруднявшие сбор анамнеза и беседу с пациентом.

Решением проблемы качества асинхронно предоставляемых фотоматериалов, обеспечения режима освещения и тишины при синхронном формате дистанционного консультирования стало включение этих требований в инструктаж пользователей мобильного приложения программы. В то же время

специалисты Центра отмечали телеконсультацию абсолютно показанной больным тяжёлыми формами ВБЭ, так как их транспортировка, снятие одежды и повязок ведёт к осложнению кожного процесса, а эти процедуры занимали много времени при очном приёме. В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции дистанционный режим, как отмечали врачи, являлся единственно возможным для пожилых и оптимальным для всех пациентов.

Остаётся нерешённым вопрос об учёте дистанционного формата работы в нагрузке врача и оплате клинике. Эта проблема поставлена нами перед руководством ГБУ РД РКВД и ТФОМС РД. Им необходимо согласовать одноканальное финансирование дистанционной работы специалистов, что стимулирует их мотивацию к адаптации этого формата диспансерного наблюдения в Центре ВБЭ ГБУ РД РКВД.

Проведённое нами исследование дистанционного режима диспансерного наблюдения продемонстрировало его эффективность и востребованность пациентами ВБЭ. Этому способствует и организация сопровождения техническим персоналом ИПО ГБУ РД РКВД на всём этапе онлайн консультирования процесса использования больным мобильного приложения программы. Последняя также обеспечивает защиту персональных данных пользователя и хранение информации о сеансе телеконсультирования. Решение нами проблем качества, предоставляемых эксперту Центра фотоматериалов, освещения и шумоизоляции устраняет технические препятствия к высокому уровню оказания медицинской помощи.

После выработки ТФОМС РД критериев страховых гарантий финансирования сеанса телеконсультирования, дистанционный формат может быть рекомендован к внедрению в рутинную практику ГБУ РД РКВД при ведении больных ВБЭ.

ГЛАВА 5. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ВРОЖДЁННОГО БУЛЛЁЗНОГО ЭПИДЕРМОЛИЗА, ВЛИЯНИЕ ЭКЗОГЕННЫХ ФАКТОРОВ НА КОЖНЫЙ ПРОЦЕСС

В результате проведённых исследований в актуализированный республиканский реестр больных ВБЭ вошло 130 человек. Таким образом, показатель его распространённости в Республике Дагестан составляет 41,5 на 1000 000 населения. Мы отметили, что распределение пациентов по городам и районам субъекта - неравномерное. Картирование ВБЭ по Республике Дагестан представлено на рисунке 10. Как видно из него, больные этим генодерматозом локализованы в 7 из 10 городов республики и в 14 из 41 районах [13].

Как видно на Рисунке 10, высок удельный вес пациентов, проживающих в городах: в Махачкале – 21 (16,15±3,23%) человек, Каспийске – 22 (16,92±3,29%), и Кизляре – 7 (5,38±1,98%), Кизлярском районе – 33 (25,38±3,82%), в Хасавюртовском районе - 9 (6,92±2,23%) и в Тарумовском районе - 5 (3,85±1,69%) [13]. Эти административно-территориальные единицы в дистанционном формате находятся под патронажем Центра ВБЭ ГБУ РД РКВД в режиме «врач – врач» и «врач – пациент». Специалисты Центра консультируют как дерматовенерологов, так и педиатров, так как на этих территориях высока вероятность рождения больных с манифестными проявлениями ВБЭ. При этом необходимо своевременно провести дифференциальную диагностику, верифицировать заболевание и начать симптоматическую терапию. И в этом основная нагрузка ложится на ведущих специалистов Центра.

Мы ранее, в разделе 2.1., описали случаи верификации и проведения терапии двум детям первого года жизни (на 17 день и на 4 месяц жизни) и девочке 7 лет, переехавшей на постоянное место жительства в Республику Дагестан. Так, новорожденному в родильном доме г. Кизляра все консультативные мероприятия проводились дистанционно в формате «врач – врач», и уже на 17 день жизни ему был выставлен клинический диагноз

генерализованного рецессивного ДВБЭ Аллопо-Сименса, начата терапия, выделен перевязочный материал из резервного фонда республиканского Минздрава. К его терапии подключены смежные специалисты комиссии Центра. Остальные два пациента вызваны и госпитализированы в Центр для верификации заболевания и проведения терапии.

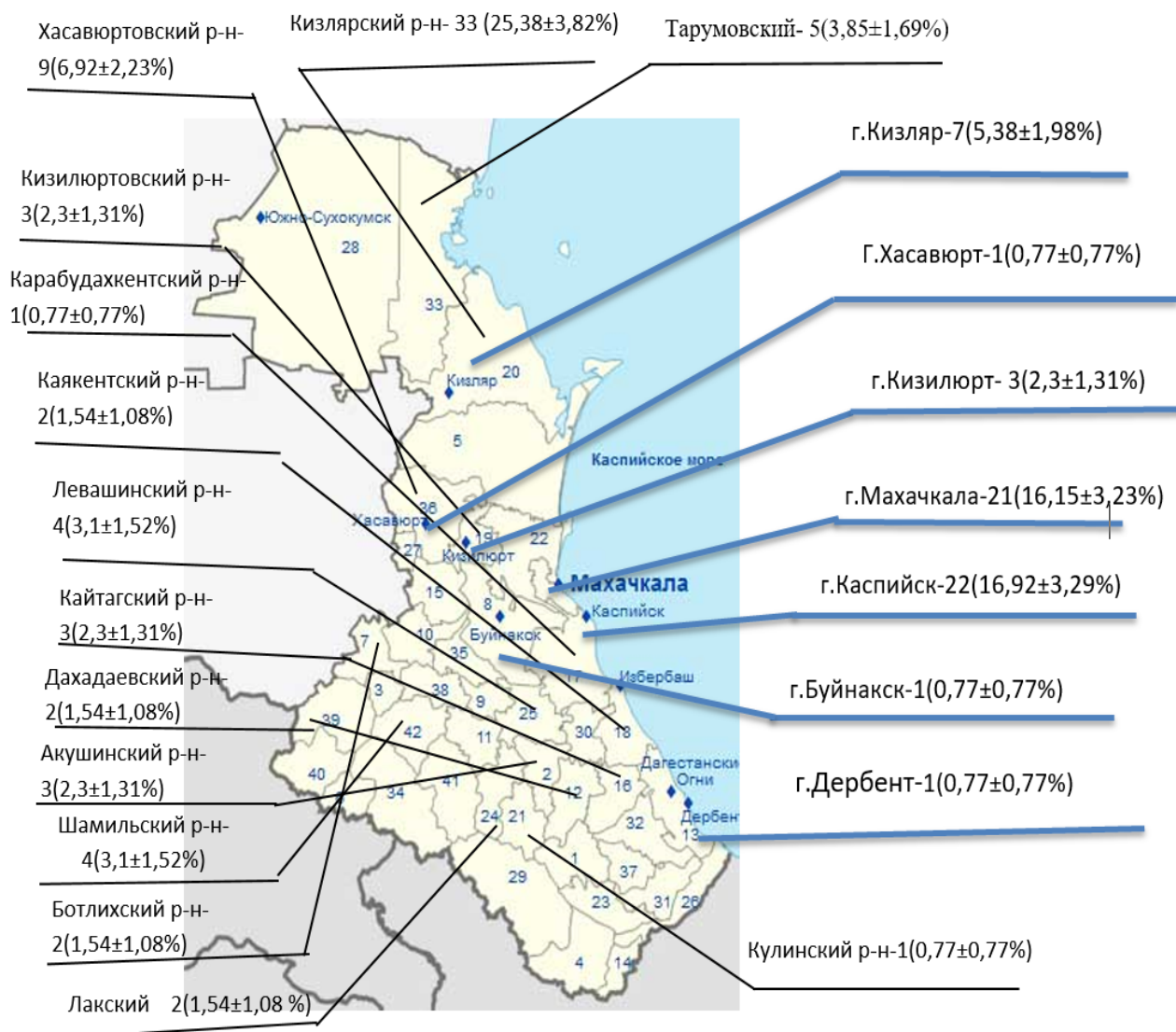


Рисунок 10 – Распределение больных врождённым буллёзным эпидермолизом по Республике Дагестан (число больных/%, при n=130)

Нами также изучено, среди каких популяций и субэтнических групп распространён ВБЭ. Так, в южной части Дагестана зарегистрирован лишь 1

(0,77±0,77%) больной (г. Дербент), выходец из Сулейман-Стальского района, и, следовательно, для проживающего там населения не характерны мутации, ассоциированные с этим генодерматозом.

Из 14 представленных на рисунке 10 районов проживания больных ВБЭ, в 12 (исключены Тарумовский и Кизлярский) коренные этнические группы населения являлись носителями патогенной мутации ВБЭ. Анализ семейного анамнеза пациентов Кизлярского и Тарумовского районов показал, что фактически все они, за исключением троих, вели своё происхождение из села Кенхи Шатойского района Чеченской Республики. Среди больных, проживавших в городах Махачкале и Каспийске, был высок удельный вес выходцев из вышеуказанных районов, причём из Левашинского района – 15 (11,54±2,8%) человек, Акушинского – 5 (3,85±1,69%), Лакского – 10 (7,69±2,34%). Остальные районы были представлены одним–двумя индивидуумами. Однако есть и по одному представителю Сергокалинского и Тляртинского районов.

Таким образом, носителями мутаций, проявлявшихся тем или иным фенотипом ВБЭ, являлись выходцы из 15 районов Республики Дагестан: Акушинского, Ботлихского, Дахадаевского, Кайтагского, Карабудахкенского, Каякентского, Кизилюртовского, Кулинского, Лакского, Левашинского, Сулейман-Стальского, Сергокалинского, Тляртинского, Хасавюртовского, Шамильского [13]. Если среди выходцев Сулейман-Стальского, Сергокалинского и Тляртинского районов было зарегистрировано по одному случаю больных ВБЭ, то в остальных 12 районах (взяты под патронаж Центра) – по два и более. Так, например, с учётом проживания в городах республики и Кизлярском районе пациентов с манифестными проявлениями ВБЭ, ведущими генеалогию из Кулинского района, составляли 4 (3,1±1,52%) человека. По этой причине дерматовенерологам уроженцев из 12 вышеуказанных районов Дагестана и села Кенхи Шатойского района Чеченской Республики необходимо направлять на консультацию генетика перед вступлением в брак. Новорожденные из таких семей с первых дней жизни должны находиться под

динамическим наблюдением дерматовенеролога и педиатра в связи с угрозой манифестации ВБЭ и необходимости своевременного проведения симптоматической терапии, а также профилактических мероприятий. Для этого необходимо изучить семейный анамнез и провести анализ родословной. Результаты этой части исследования отражены в Таблице 18. Как видно из этой таблицы, различия в удельном весе пациентов ВБЭ, родители которых находились в близкородственном браке либо не имели общих предков, были статистически не значимы: $48,46 \pm 4,38\%$ и $51,54 \pm 4,38\%$ соответственно ($P > 0,05$). Однако картина существенно различалась в семьях больных в зависимости от типа и субтипа ВБЭ. Так, среди больных ПВБЭ незначительно чаще нами был зафиксирован неродственный брак биологических родителей – $35,38 \pm 4,19\%$, нежели их близкое родство – $29,23 \pm 3,88\%$ ($P > 0,05$). У всех четырёх больных с доминантной формой ДВБЭ родители не состояли в родстве. Если $13,85 \pm 3,03\%$ пациентов с рецессивным ДВБЭ были рождены в близкородственном браке, то у $10,77 \pm 2,72\%$ этого субтипа родители не имели общего предка ($P > 0,05$). Причём из 32 больных рецессивным ДВБЭ у 26 ($72,22 \pm 7,91\%$) в семейном анамнезе не прослеживался ВБЭ, что указывало на распространённость ассоциированными с этим манифестным проявлением мутации в популяции населения Дагестана.

Таблица 18. Семейный анамнез больных врождённым буллёзным эпидермолизом

Клинические формы ВБЭ		Численность больных ВБЭ (абсолютный показатель, %), n=130									
		Близкородственный брак					Не близкородственный брак				
		Наследственность				Итого	Наследственность				Итого
		Отягощена			Не отягощена		Отягощена			Не отягощена	
По линии отца	По линии матери	По линии обоих родителей	По линии отца	По линии матери		По линии обоих родителей					
ПВБЭ		38(29,3±3,98%)					46(35,38±4,19%)				
Из них	Локализованный Вебера-Кокейна	4 (3,1±1,52%)	5 (3,85±1,69%)	6 (4,62±1,84%)	12 (9,23±2,54%)	26 (20,0±3,5%)	20 (15,38±3,16%)	4 (3,1±1,52%)		3 (2,3±1,31%)	27 (20,77±3,56%)
	Генерализованный Кёбнера	4 (3,1±1,52%)	2 (1,54±1,08%)		1 (0,77±0,77%)	7 (5,38±1,08%)	2 (1,54±1,08%)	2 (1,54±1,08%)		8(6,15±2,11%)	12 (9,23±2,54%)
	Герпетиформный Доулинг-Меара			3 (2,3±1,31%)	2 (1,54±1,08%)	5 (3,85±1,69%)		2 (1,54±1,08%)		5 (3,85±1,69%)	7 (5,38±1,08%)
ПрВБЭ		6 (4,62±1,84%)					2 (1,54±1,08%)				
Из них	Генерализованный не-Херлитца				3 (2,3±1,31%)	3 (2,3±1,31%)					
	Локализованный не-Херлитца	1 (0,77±0,77%)			2 (1,54±1,08%)	3 (2,3±1,31%)				2 (1,54±1,08%)	2 (1,54±1,08%)
ДВБЭ		18(13,85±3,03%)					18(13,85±3,03%)				
Из них	Доминантный Кокейна-Турена							1 (0,77±0,77%)		2 (1,54±1,08%)	3 (2,3±1,31%)
	Доминантный Пазини						1 (0,77±0,77%)			1 (0,77±0,77%)	
	Итого доминантный ДВБЭ									4(3,1±1,52%)	
	Генерализованный рецессивный Аллопо-Сименса			2 (1,54±1,08%)	16 (12,3±2,88%)	18 (13,85±3,03%)	2 (1,54±1,08%)	2 (1,54±1,08%)		8(6,15±2,11%)	12 (9,23±2,54%)
	Генерализованный рецессивный немутилирующий									2 (1,54±1,08%)	2 (1,54±1,08%)
Итого рецессивный ДВБЭ		18 (13,85±3,03%)					14 (10,77±2,72%)				
Киндлер-синдром										1 (0,77±0,77%)	1 (0,77±0,77%)
Неуточненный БЭ		1 (0,77±0,77%)				1 (0,77±0,77%)					
Всего ВБЭ		63(48,46±4,38%)					64(51,54±4,38%)				

По данным зарубежных источников каждый 227 житель является носителем мутации, проявляющейся тем или иным фенотипом ВБЭ [99, 156]. По всей видимости, мы наблюдаем несколько шире распространённый генетический дефект, который встречается преимущественно среди субтипов и групп жителей определённых районов и сёл. Так, больные с этим недугом зарегистрированы в пяти районах: Дахадаевском, Хасавюртовском, Акушинском, Левашинском, Кайтагском. Проживающие в городах – Махачкале, Каспийске и Кизлярском районах – являются уроженцами ещё шести районов, где соответственно присутствует вышеуказанная патологическая мутация: Карабудахкентского, Кулинского, Новолакского, Сергокалинского, Тляртинского и Шамильского. Таким образом, в одиннадцати этнически – обособленных административных районах Республики Дагестан распространена рецессивная мутация гена, обуславливающая в гомозиготном состоянии клиническое проявление рецессивного ДВБЭ. Этот фактор требует консультации генетика перед бракосочетанием выходцев из этих районов и динамического наблюдения новорожденных с акцентом на проявления этого типа орфанного генодерматоза. Превалирование близкородственных над неродственными отношениями пробандов наблюдалось и при ПрВБЭ: $4,62 \pm 1,84\%$ и $1,54 \pm 1,08\%$ соответственно ($P > 0,05$) [22]. Причём отягощённая этим заболеванием наследственность была лишь у одного пациента, а все остальные не имели родственников с проявлением ПрВБЭ. У населения определённых этнографических территорий, либо ведущих оттуда генеалогию, была распространена мутация, проявляющаяся в гомозиготе ПрВБЭ. Шестеро из этих больных вели родословную из Ботлихского района Дагестана (где двое проживают по настоящее время) и по одному из Лакского и Казбековского. Местом постоянного проживания этих шестерых пациентов являлись города республики: Хасавюрт, Кизляр, Махачкала. Учитывая ранее проведённые нами исследования, манифестация ВБЭ у больных в Республике Дагестан отмечалась в дошкольный период. Поэтому дети родителей из вышеуказанных районов должны находиться под наблюдением педиатра и дерматовенеролога для своевременной верификации генодерматоза и его терапии.

Молодожёнам, ведущим родословную из вышеуказанных административных единиц, необходимо рекомендовать молекулярно-генетическое тестирование на наличие рецессивной патологической мутации, ассоциированной с фенотипом ПрВБЭ [22].

Больной, страдающий Киндлер-синдромом, не имел среди предков ВБЭ, и родители не являлись родственниками между собой. Однако мы установили онихогрифоз у его отца, дяди и бабушки, а у матери – повышенную чувствительность к солнечным лучам. Со слов отца и дяди ребёнка, у его двоюродного брата имеется подобная патология, которая с возрастом значительно регрессировала, и он категорически отказывается от контактов с врачами, так как опасается огласки. Учитывая, что родители двоюродных братьев являлись родными братьями (отцы) и сёстрами (матери), можно предположить о наличии рецессивной мутации, кодирующей белок Kindlin-1. Семья взята на диспансерный учёт Центром ВБЭ ГБУ РД «РКВД», и им рекомендовано перед вступлением в брак членов семьи провести консультацию супружеской пары у генетика.

Больным ВБЭ избежать ухудшения процесса позволит безопасная среда пребывания как дома, так и вне его. И это не только ограждение от механической травмы. В условиях Республики Дагестан больные ВБЭ испытывают воздействие ряда внешних факторов: морские и солнечные ванны, купание в пресных водоёмах, горный климат, холодные примочки, ванны с травами. Мы провели опрос пациентов ВБЭ о влиянии этих процедур на состояние кожного процесса. Часть из них не смогли дать ответы на поставленные вопросы, так как их кожные покровы не подвергались воздействию этих факторов, либо они не прослеживали результаты этого воздействия. Остальные дали однозначные ответы о состоянии и развитии заболевания кожи после воздействия одной или нескольких из процедур (Таблица 19) [11].

Таблица 19 – Влияние экзогенных факторов на состояние кожного процесса больных буллёзным эпидермолизом

Экзогенные факторы	ПВБЭ, влияние на кожный процесс (n=84;100%)		ПрВБЭ, влияние на кожный процесс (n=8;100%)		ДВБЭ, влияние на кожный процесс (n=36;100%)		Киндлер-синдром (n=1)		Неуточненный (n=1)	
	улучшение	обострение	улучшение	обострение	улучшение	обострение	улучшение	обострение	улучшение	обострение
Солнечные ванны	2 (2,38±1,66%)	54 (64,29±5,23%)		5 (62,5±17,12%)		17 (47,22±8,32%)				1
Морские ванны	28 (33,33±5,14%)	12 (14,29±3,82%)	6 (75,0±15,31%)		9 (25,0±7,22%)	6 (16,7±6,2%)			1	
Процедуры в природных водоёмах (озеро, река)	4 (4,76±2,32%)	4 (4,76±2,32%)	1 (12,5±11,69%)			1 (2,78±2,74%)				
Ванны с настоем из трав (кора дуба, ромашка, календула, череда)	42 (50,0±5,46%) (1 грязевые ванны)	1 (1,19±1,18%)	4 (50,0±17,68%)		19 (52,78±8,32%)		1 (ванны с раствором KMnO ₄)			
Охлаждающие ванны, примочки с ледяной водой	7 (8,33±3,02%)									
Горный климат	3 (3,57±2,02%)	6 (7,14±2,81%)			3 (9,09±5,0%)	4 (12,12±5,68%)				

Как видно из Таблицы 19, положительно влияли, способствуя стабилизации и регрессу патологического процесса кожных покровов, ванны с лечебными травами (кора дуба, ромашка, календула, череда), что отметили $50,0 \pm 5,46\%$ с ПVBЭ, $57,58 \pm 8,6\%$ с ДVBЭ и $50,0 \pm 17,68\%$ с ПрVBЭ, а также больной Киндлер-синдромом (использовал ванны со слабым раствором KMnO_4). В то же время пациенты отмечали неоднозначный эффект морских ванн на состояние кожных покровов. Так, $33,33 \pm 5,14\%$ из 84 опрошенных с ПVBЭ указывали на благотворное влияние, а $14,29 \pm 3,82\%$ жаловались на обострение ($P < 0,01$). Аналогичная картина складывалась и в группе 36 больных ДVBЭ – $25,0 \pm 7,22\%$ и $16,7 \pm 6,2\%$ соответственно ($P > 0,05$). Улучшение качества жизни под действием морских процедур констатировали $75,0 \pm 15,31\%$ пациентов с ПрVBЭ.

Практически все респонденты, за исключением 2 ($2,38 \pm 1,66\%$) с ПVBЭ, давших ответ о влиянии солнечного облучения и высокой температуры окружающей среды на состояние кожного процесса, фиксировали обострение заболевания на этом фоне: $64,29 \pm 5,23\%$ - ПVBЭ, $47,22 \pm 8,32\%$ - ДVBЭ, $62,5 \pm 17,12\%$ - ПрVBЭ, а также больной с неуточнённым типом ВБЭ [22].

Ванны с холодной водой и примочки применяли для стабилизации кожного процесса в жаркую погоду $8,33 \pm 3,02\%$ больных с ПVBЭ, отмечая их эффективность.

Воздействие горного климата на состояние заболевания проследили больные ПVBЭ и ДVBЭ, и в этом случае результаты противоречивы. Так, $7,14 \pm 2,81\%$ пациентов с ПVBЭ отметили ухудшение состояния при пребывании в горной местности, а $3,57 \pm 2,02\%$ - улучшение ($P < 0,001$). Также несколько больше негативной информации об этом факторе и у больных ДVBЭ – $12,12 \pm 5,68\%$, чем положительной – $9,09 \pm 5,0\%$ ($P > 0,05$).

Противоречивые сведения о влиянии морских процедур и климата горной местности на состояние здоровья больных ВБЭ требуют дальнейшего глубокого изучения.

Полученные результаты представлены врачам первичного звена (дерматовенерологам, педиатрам, терапевтам, руководителям МО), смежным

специалистам и экспертам Центра ВБЭ ГБУ РД «РКВД» на семинаре «Организация взаимодействия смежных специалистов при диспансерном наблюдении больных врождённым буллёзным эпидермолизом» 01.12.2020 года (совместный приказ МЗ РД и ФГБОУ ВО «ДГМУ» Минздрава России №961-Л/116-к от 11.11.2020 года). Характерные и возможные для каждого типа буллёзного эпидермолиза осложнения и сопутствующая патология, а также эффект исследованных природно-климатических факторов используются ими в планировании профилактических мероприятий и рекомендаций этой категории диспансерных больных. Так, пациентам ВБЭ предписаны ванны с корой дуба, травой ромашки, календулы или череды, а также примочки из охлаждённого водного отвара этих трав на очаги поражения, с ледяной водой, а также исключить прямое воздействие солнечных лучей на кожу и пребывание в условиях высоких температур [11].

ГЛАВА 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врождённый буллёзный эпидермолиз (ВБЭ) является редким (орфанным) генетическим заболеванием, который вошёл в этот перечень Министерства здравоохранения России с мая 2014 года. Однако в перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни или инвалидности (Федеральный регистр), в целях обеспечения лекарственными препаратами, специализированными продуктами лечебного питания и перевязочными материалами больные ВБЭ не вошли. Между тем категория больных с этим генодерматозом пожизненно нуждается в обеспечении изделиями медицинского назначения. Мы изучили состояние вопроса со статистическим учётом этих больных, обеспечением их ИМН и оказанием специализированной медицинской помощи в Республике Дагестан.

Так, в ГБУ РД «РКВД» и Минздраве Дагестана не ведётся республиканский регистр больных ВБЭ. По данным первичного амбулаторно-поликлинического звена, в Дагестане на начало 2020 года числилось 146 больных ВБЭ, из которых 112 ($76,71 \pm 3,5\%$) поставлены на диспансерный учёт, $17,1 \pm 3,12\%$ не наблюдаются у специалиста первичного звена, а информация об $6,16 \pm 1,99\%$ отсутствует. В то же время в регистре республиканского генетического центра значатся 103 больных ВБЭ. Вышеизложенные противоречивые статистические данные указывают на отсутствие должного учёта больных ВБЭ в Республике Дагестан. Это требует обследования всех пациентов ВБЭ и постановки их на диспансерный учёт по месту жительства.

Не вовлечены в процесс динамического наблюдения смежные специалисты, что неминуемо ведёт к нарушению оптимальной маршрутизации, снижению уровня предоставляемой медицинской помощи и, как следствие, развитию тяжёлых осложнений, а также значительному ухудшению качества жизни этого контингента больных.

Мы также отметили, что $67,12 \pm 3,89\%$ больных состоят на диспансерном учёте с неуточнённым типом ВБЭ. По этой причине прогнозировать развитие у

них заболевания, последствия для потомства и организовывать персонализированные профилактические мероприятия не представляется возможным.

В 2019 году Минздравом Республики Дагестан для пациентов, страдающих ВБЭ, впервые централизованно закуплены и предоставлены им изделия медицинского назначения. Однако индивидуальные потребности пациентов не изучены при формировании заявки на закупку ИМН. Так, $47,24 \pm 4,43\%$ опрошенным был предоставлен невостребованный перевязочный материал, $32,28 \pm 4,15\%$ больных вообще его не получили и не были информированы о такой услуге республиканского Минздрава. Из вышеизложенного мы сделали выводы о необходимости персонализированного подхода при формировании заявки на обеспечение ИМН больных ВБЭ и качественно иного уровня организации их информирования, динамического наблюдения и адресного снабжения [11].

Мы обследовали, изучили потребность в ИМН и проводили динамическое наблюдение всех проживающих в республике больных ВБЭ. Тяжесть течения у них заболевания оценивали с помощью Бирмингемского индекса тяжести буллёзного эпидермолиза (Birmingham Epidermolysis Bullosa Severity score [BEBS]). На начальном очном этапе привлекли к обследованию 34 больных ВБЭ, а затем в дистанционном формате 93. Таким образом, в Дагестане на 2020 год зафиксировано 127 пациентов с ВБЭ и в 2021 году – ещё 3, которые вошли в актуализированный республиканский реестр больных с этим генодерматозом.

В данной работе на основании проведённых исследований был разработан поэтапный «Алгоритм верификации буллёзного эпидермолиза», а также «Алгоритм оказания медицинской помощи и профилактики осложнений у диспансерных больных ВБЭ специалистами комиссии Центра ВБЭ». Сотрудничество заинтересованных специалистов в этом формате с координацией их взаимодействия Центром ВБЭ позволило регулярно оказывать диспансерным больным ВБЭ высококвалифицированную специализированную медицинскую помощь, что изменило качество их жизни.

В исследовании установлено, что у $96,92 \pm 1,52\%$ страдающих ВБЭ пациентов проявление генодерматоза приходилось на первый год жизни ребенка. Самая поздняя манифестация генодерматоза была в дошкольном возрасте у 4 ($3,08 \pm 1,52\%$) пациентов и ни у одного из них ее не зафиксировано в подростковый период и позже. Таким образом, в возрасте до 5 лет у наблюдаемого контингента ВБЭ манифестировал на коже и слизистых оболочках. Должна быть настороженность специалистов первичного звена при обращении детей этой возрастной группы с жалобами на появление пузырей и/или эрозий на коже и слизистых оболочках. К концу дошкольного возраста у 59 ($76,62 \pm 4,82\%$, $n=77$) больных ПВБЭ происходил регресс клинических проявлений, либо состояние не менялось. Вот почему в процессе профилактических осмотров детей дошкольного возраста необходим тщательный сбор анамнеза, беседа с родителями ребенка, пристальный осмотр, так как идентификация ПВБЭ при стёртой клинической картине будет затруднена.

Анализ 8 больных пограничной формы ВБЭ показал развитие осложнений и ухудшение состояния, причём удельный вес больных с прогрессированием степени тяжести генодерматоза в дошкольный период выше, нежели на втором-третьем году – $62,51 \pm 17,12\%$ и $50,0 \pm 17,68\%$ соответственно ($P > 0,05$). Также было показано, что больные с дистрофической формой ВБЭ жалуются на увеличение площади поражения кожи и слизистых оболочек полости рта, тяжёлые осложнения органов и систем на втором-третьем годах жизни – $87,88 \pm 5,68\%$ и $69,7 \pm 8,0\%$ в возрасте 3–6 лет ($P > 0,05$).

Таким образом, раннее начало и прогрессирующее образование пузырей, субъективных ощущений и осложнений в последующие дошкольные годы при ПрВБЭ и ДВБЭ позволяет своевременно, уже в первый год жизни, поставить их на диспансерный учет и оказывать специализированную медицинскую помощь. Затем, в дошкольном возрасте, на основании зафиксированных в процессе динамического наблюдения изменений клинической картины заболевания, уточнить тип и форму ВБЭ, скорректировать прогноз, симптоматическую терапию и профилактические мероприятия.

В результате проведенного молекулярно-генетического обследования двенадцати пациентов с ВБЭ мы пришли к выводу о том, что высока роль комплексного клинико-инструментального лабораторного обследования и тщательного сбора семейного анамнеза в верификации типа, субтипа и клинической формы заболевания, которые необходимы в последующей корреляции с доказательной базой медико-генетического анализа. Такой подход позволяет методом ДНК-диагностики подтвердить генетическую природу заболевания, тип ВБЭ, а также установить форму наследования и патогенность мутации.

В результате проведенного обследования 130 пациентов клинический диагноз установлен в пределах типа и субтипа у 129 ($99,23 \pm 0,77\%$) из них: ПВБЭ, ПрВБЭ, ДВБЭ, Киндлер-синдром, в пределах которых уточнены клинические формы генодерматоза и один пациент – с неуточненным типом ВБЭ. Аутосомно-рецессивный тип наследования установлен у 60 ($46,15 \pm 4,37\%$) пациентов, а аутосомно-доминантный – у незначительно большего контингента – 69 ($53,08 \pm 4,38\%$) ($P > 0,05$). Таким образом, сформировались две приблизительно одинаковые группы пациентов с кардинально отличающимся подходом к предупреждению передачи генных мутаций потомству. В последней группе ВБЭ передается 50% потомству при заболевании одного из родителей [35, 63], и роль первичной профилактики путем консультирования семейной пары здесь ограничена, а предупреждение передачи потомству возможно лишь методом дородовой диагностики генодерматоза у плода. В то же время, при аутосомно-рецессивном типе наследования ВБЭ эффективно консультирование молодой пары до вступления в брак о вероятности рождения у них детей с проявлениями этого генодерматоза.

Клиническая оценка VEBS у обследованного контингента показала, что легкая степень течения ВБЭ зафиксирована у более чем половины – $58,46 \pm 4,32\%$ больных, средняя – у $16,92 \pm 3,29\%$, тяжелая – у $8,46 \pm 2,44\%$, очень тяжелая – у $16,15 \pm 3,23\%$. Подавляющее большинство – 72 ($55,38 \pm 4,36\%$) больных с легкой степенью течения страдают простым типом ВБЭ. В этой группе у 11 ($8,46 \pm 2,44\%$)

показатели VEBS соответствуют также и средней степени тяжести, а у 1 (0,77±0,77%) ребенка 7 лет с герпетиформным ПВБЭ Доулинг-Меара – тяжелой со значением VEBS – 41,13. Именно пациенты с этой клинической формой простого ВБЭ требуют пристального динамического наблюдения, симптоматической терапии педиатра и дерматовенеролога, так как у 9 (75,0±12,5%) из них (n=12) генодерматоз характеризуется средним и тяжелым течением процесса.

Удельный вес средней степени течения ПрВБЭ составляет 4,62±1,84%, а легкой 1,54±1,08% (P>0,05).

Заболевание тяжело и очень тяжело протекает у 32 (24,62±3,78%) наблюдаемых пациентов, причём 30 (23,08±3,7%) – это страдающие генерализованным рецессивным ДВБЭ Аллопо-Сименса. Таким образом, генерализованный рецессивный ДВБЭ Аллопо-Сименса – наиболее тяжелая форма ВБЭ, которая уже в первый год жизни манифестирует инвалидизирующими осложнениями кожи, слизистых оболочек и ногтевых пластин, сопровождается кахексией.

Несмотря на небольшую группу больных доминантным ДВБЭ, можно предположить, что при регулярном динамическом наблюдении и лечении генодерматоз протекает в легкой и средней степени тяжести. Игнорирование пациентом рекомендаций специалиста может привести и к манифестации тяжелых деформирующих рубцовых осложнений слизистой оболочки полости рта, пищевода и пальцев с контрактурой и анонихией.

У наблюдаемых нами пациентов исследована сопутствующая патология и вызванные основным заболеванием осложнения. Так, у 105 (80,77±3,46%) из наблюдаемых 130 больных ВБЭ диагностирован кариес, у 82 (63,08±4,23%) – анемия и 60 (46,15±4,37%) человек страдали заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): непереносимостью глютена, стенозом пищевода, хроническими запорами, дисфункцией билиарного тракта, рефлюкс-эзофагитом, гастритом, пищевой аллергией, нарушением моторики кишечника. Высок удельный вес больных с повышенной фоточувствительностью кожи – 4

4,62±4,36%. Таким образом, сочетанная патология в форме кариеса, анемии, патология ЖКТ и фоточувствительности кожи наряду с буллезно-эрозивно-язвенными проявлениями могут интерпретироваться как вероятный признак ВБЭ при его верификации. Надо обратить внимание и на возможность развития другой достаточно тяжёлой патологии, установленной нами у больных ВБЭ: патологии органа зрения – 31,54±4,08%, опорно-двигательного аппарата (ОДА) – 30,77±4,05%, анонихии и ониходистрофии – 21,54±3,61% и 26,15±3,85% соответственно, отставания в физическом развитии – 24,62±3,78%, рубцовой алопеции волосистой части головы – 23,85±3,74%, патологии ЛОР-органов – 10,0±2,63% и сердечно-сосудистой системы (ССС) – 10,0±2,63%, поражения ЦНС – 10,0±2,63%, заболевания мочеполовой системы (МПС) – 10,0±2,63%.

Учитывая, что вышеуказанная патология может манифестировать в том или ином сочетании у одного индивидуума и существенно снижать качество жизни больного ВБЭ, его способность к самообслуживанию, ведёт к инвалидизации и хронической депрессии, целенаправленные профилактические мероприятия должны проводиться педиатром и дерматовенерологом с привлечением узкоспециализированных врачей смежных профилей.

Также в настоящем исследовании установлена патогномоничная тетрада (кариес, анемия, фоточувствительность, дисфункция ЖКТ), которая может рассматриваться как вероятный признак простого типа ВБЭ, а при диспансерном наблюдении и проведении превентивных мероприятий необходим акцент на её профилактике.

В работе выявлены осложнения, присущие пограничной форме ВБЭ. Высок удельный вес кариеса и патологии ЖКТ – 100% и 87,5±11,7% соответственно. Надо отметить, что при данном типе у 50,0±17,68% обследуемых кожный процесс осложнился рубцовой алопецией волосистой части головы. В то же время у каждого третьего страдающего ПрВБЭ (37,5±17,12%) обнаружены нарушения в функционировании головного мозга, патология органов зрения, анемия, отставание в физическом развитии, ониходистрофия, фоточувствительная кожа, и на это надо обратить внимание в процессе диспансерного наблюдения.

Для пациентов с дистрофической формой ВБЭ присуще преимущественно сочетанная дисфункция органов и систем. Причём анемия, кариес и поражение ЖКТ превалируют у подавляющего большинства больных, а фоточувствительность кожи и алопеция волосистой части головы у себя отмечают около половины больных. Мы отметили, что контрактуры и псевдосиндактилии, снижение остроты зрения в группе ДВБЭ -достаточно частое явление, а поэтому требуют от травматологов и офтальмологов проведения динамического наблюдения и профилактических мероприятий. Настороженность специалистов первичного звена также необходима в отношении патологии сердечно-сосудистой системы ($8,3\pm 4,6\%$), урогенитального тракта ($16,7\pm 6,2\%$), эндокринной патологии ($5,56\pm 3,82\%$), дисфункции центральной нервной системы ($8,3\pm 4,6\%$) и патологии ЛОР-органов ($11,11\pm 5,24\%$).

Лечение больных ВБЭ проводилось нами симптоматическое и профилактическое, направленные на уменьшение площади и тяжести поражения кожи и слизистых оболочек, сопутствующих мультиорганных заболеваний, что способствовало повышению качества жизни пациента. Для проведения полноценной симптоматической терапии все пациенты были обеспечены персонализированным годовым запасом лекарственных препаратов (ЛП), перевязочного материала (ПМ), лечебных питательных смесей (ЛПС), витаминов и микроэлементов в соответствии с тяжестью заболевания.

Под контролем и с помощью консультаций лечащего врача для пациентов создавались условия безопасного проживания: мягкая атрауматичная мебель и игрушки, одежда из мягких хлопчатобумажных тканей со швами наружу, мягкая обувь, зубная щётка с мягкой щетиной и фторсодержащая зубная паста. Соблюдение и коррекция этих условий проводилось регулярно при динамическом наблюдении.

В результате годичного диспансерного наблюдения и лечения больных дистрофической формой ВБЭ степень тяжести течения заболевания удалось снизить за счёт регресса состояния глаз, пищевода, слизистой оболочки полости рта, эпителизации язв кожи и повышения массы тела при кахексии. Именно

степень поражения этих органов и параметров регрессировала под воздействием целенаправленно проводимых лечебных мероприятий. Сложности нами зафиксированы в процессе терапии кожных покровов. Рост площади её поражения отмечен у $30,3 \pm 8,0\%$ наблюдаемых с ДВБЭ и всего у $12,1 \pm 5,68\%$ - её уменьшение ($P > 0,05$). С учётом установленных фактов необходимо не допустить ухудшения кожного процесса прежде всего в летний период, чтобы в прохладное время года способствовать уменьшению её площади поражения. Мы сделали вывод о том, что добиться этого можно, изменив температурный режим пребывания пациентов с ДВБЭ, то есть проводя в жаркое время года постоянное кондиционирование воздуха.

В работе с пациентами, страдающими ПВБЭ Доулинг – Меара, эффективным является раннее вскрытие пузыря, после чего разрастание элемента прекращается, а своевременная местная терапия ведёт к эпителизации независимо от температуры окружающей среды. Предпочтительным является местное лечение раны в открытой форме без перевязочных материалов, которые вызывают некоторое повышение потоотделения и, как следствие, мацерацию кожи у больных подтипом Доулинг-Меара ПВБЭ.

Следует подчеркнуть, что для всех больных, генерализованных ПВБЭ Кёбнера, обязательна безопасная окружающая среда, а для части из них необходимо избегать даже лёгкого воздействия на кожные покровы в летнее время года. Для последних, а также для пациентов, страдающих зудом кожи при повышенной температуре воздуха, стабилизация состояния отмечается при его охлаждении.

Проведённое наблюдение за пациентами с ПВБЭ, локализованным Вебера-Кокейна, позволило разработать им профилактические рекомендации. Так, в летний период нужно ограничить физическую активность (ходьба, занятия писанием, спортивные игры), необходимо находиться в охлаждённом помещении, передвигаться по дому в лёгких носках, часто обрабатывать конечности холодной водой или прикладывать лёд, а в зимнее время нежелательно перегревать ступни чрезмерно тёплой обувью и носками. Им целесообразно проводить частую смену

обуви (обязательно мягкая обувь), чтобы не допускать трения одних и тех же участков кожи. Для быстрой регенерации, пузыри нужно вскрывать как можно раньше и обработать эпителизирующими препаратами.

Проведённое нами исследование дистанционного режима диспансерного наблюдения продемонстрировало его эффективность и востребованность пациентами ВБЭ. Этому способствовала и организация сопровождения техническим персоналом ИПО ГБУ РД «РКВД» на всём этапе онлайн-консультирования процесса использования больным мобильного приложения программы. Последняя также обеспечивает защиту персональных данных пользователя и хранение информации о сеансе телеконсультирования. Решение нами проблем качества, предоставляемых эксперту Центра фотоматериалов, освещения и шумоизоляции устраняет технические препятствия к высокому уровню оказания медицинской помощи.

После выработки ТФОМС РД критериев страховых гарантий финансирования сеанса телеконсультирования, дистанционный формат может быть рекомендован к внедрению в рутинную практику ГБУ РД «РКВД» при ведении больных ВБЭ.

Среди уроженцев двенадцати районов Дагестана – Акушинского, Ботлихского, Дахадаевского, Кайтагского, Карабудахкенского, Каякентского, Кизилюртовского, Кулинского, Лакского, Левашинского, Хасавюртовского, Шамильского и села Кенхи Шатойского района Чеченской Республики (проживают в Кизлярском районе Дагестана) – отмечаются по два и более случая больных ВБЭ. В одиннадцати этнически обособленных административных районах Республики Дагестан зафиксированы случаи рецессивного ДВБЭ. Имеются в виду Акушинский, Дахадаевский, Хасавюртовский, Левашинский, Кайтагский, Карабудахкентский, Кулинский, Новолакский, Сергокалинский, Тляртинский и Шамильский районы. Фенотипическую манифестацию этого заболевания обуславливает мутация гена в гомозиготном состоянии. Эти факты требуют консультации генетика перед бракосочетанием выходцев из этих районов и динамического наблюдения новорожденных в связи с

угрозой манифестации ВБЭ и необходимости своевременного проведения симптоматической терапии.

У населения определённых этнографических территорий, либо ведущих оттуда генеалогию, распространена мутация, проявляющаяся в гомозиготе пограничной формой ВБЭ. Шестеро из этих больных ведут родословную из Ботлихского района Дагестана и по одному – из Лакского и Казбековского. Молодожёнам, генеалогическое древо которых корнями уходит в вышеуказанные административные единицы, необходимо рекомендовать молекулярно-генетическое тестирование на наличие рецессивной патологической мутации, ассоциированной с фенотипом ПрВБЭ.

На основании оценки влияния экзогенных факторов на состояние кожного процесса больных буллёзным эпидермолизом в природно-климатических условиях Республики Дагестан им предписаны ванны с корой дуба, травой ромашки, календулы или череды, а также примочки из охлаждённого водного отвара этих трав на очаги поражения, с холодной водой, а также исключить прямое воздействие солнечных лучей на кожу и пребывание в условиях высоких температур [11].

Таким образом, организованная больным ВБЭ персонализированная медицинская помощь с использованием современных телемедицинских технологий позволила повысить уровень предоставляемых медицинских услуг и улучшить их качество жизни.

ВЫВОДЫ

1. Манифестация ВБЭ на коже и слизистых оболочках у всех больных в климатических условиях Республики Дагестан произошла в возрасте до 5 лет: $96,92 \pm 1,52\%$ - в первый год жизни и $3,08 \pm 1,52\%$ - позже. К концу дошкольного периода у $76,62 \pm 4,82\%$ пациентов с простым ВБЭ клинические проявления регрессируют либо состояние не меняется, а пограничный тип ВБЭ продемонстрировал развитие осложнений и ухудшение состояния тяжести клинических проявлений у наблюдаемого контингента. При дистрофической форме ВБЭ установлено увеличение площади поражения, тяжёлые осложнения органов и систем на втором-третьем году жизни у $87,88 \pm 5,68\%$, а в возрасте 3–6 лет – у $69,7 \pm 8,0\%$.

2. Разработанный алгоритм верификации буллёзного эпидермолиза продемонстрировал свою эффективность – тип/субтип установлен $99,23 \pm 0,77\%$ пациентам: $64,62 \pm 4,19\%$ - простой тип, $6,15 \pm 2,11\%$ - пограничный $24,62 \pm 3,78\%$ - дистрофический и Киндлер-синдром – $0,77 \pm 0,77\%$. Значительную долю составили редко диагностируемые формы: простой генерализованный Кёбнера – $14,62 \pm 3,1\%$, простой герпетиформный Доулинг-Меара – $9,23 \pm 2,54\%$, доминантный дистрофический – $3,08 \pm 1,52\%$. Определена также тяжесть генодерматоза VEBS: пациенты с лёгкой степенью составили $58,46 \pm 4,32\%$, средней – $16,92 \pm 3,2\%$, тяжёлой – $8,46 \pm 2,44\%$ и очень тяжёлой – $16,15 \pm 3,23\%$.

3. Пациенты, страдающие генерализованным рецессивным ВБЭ Аллопо-Сименса, имеют диапазон индекса тяжести VEBS от 31,5 по 82,0 и составляют группу риска развития в первый год жизни инвалидизирующих структурных аномалий: контрактуры, псевдосиндактилии, нарушение функции опорно-двигательного аппарата, снижение остроты зрения, сужение пищевода. Ассоциированные с этим фенотипом мутации гена распространены в одиннадцати субэтнических районах Дагестана: Акушинском, Дахадаевском, Левашинском, Кайтагском, Карабудахкентском, Кулинском, Сергокалинском,

Новолакском, Тляртинском, Хасавюртовском, Шамильском. Фактором риска является брак между представителями указанных популяций.

4. Координация и взаимодействие смежных специалистов Центром буллёзного эпидермолиза согласно утверждённому «Алгоритму оказания медицинской помощи и профилактики осложнений у диспансерных больных ВБЭ специалистами комиссии ЦВБЭ» позволило регулярно предоставлять диспансерным больным ВБЭ высококвалифицированную медицинскую помощь. Показатель VEBS удалось при этом снизить у $45,5 \pm 8,67\%$ больных с самым тяжёлым дистрофическим ВБЭ и у $33,3 \pm 8,2\%$ сохранить на том же уровне.

5. Комбинированный синхронно-асинхронный дистанционный формат диспансерного наблюдения, позволил эффективно предоставлять медицинскую услугу высококвалифицированных специалистов Центра буллёзного эпидермолиза. В условиях распространения коронавирусной инфекции, а также проживания $68,5 \pm 4,12\%$ больных ВБЭ в отдалённых городах и районах региона телеконсультирование является востребованным и приоритетным методом оптимизации лечебно-профилактической помощи больным ВБЭ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Раннее начало и прогрессирующее образование пузырей, субъективных ощущений и осложнений в последующие дошкольные годы при ПрВБЭ и ДВБЭ позволяет своевременно, уже в первый год жизни, поставить их на диспансерный учет и оказывать специализированную медицинскую помощь. Затем в дошкольном возрасте, на основании зафиксированных в процессе динамического наблюдения изменений клинической картины заболевания, уточнить тип и форму ВБЭ, скорректировать прогноз, симптоматическую терапию и профилактические мероприятия.
2. Пациенты с герпетиформным ПВБЭ Доулинг-Меара требуют пристального динамического наблюдения, симптоматической терапии педиатра и дерматовенеролога, так как у 9 (75,0±12,5%) из них (n=12) генодерматоз характеризуется средним и тяжелым течением процесса. В их терапии эффективным является раннее вскрытие пузыря, после чего разрастание элемента прекращается, а своевременная местная терапия ведёт к эпителизации независимо от температуры окружающей среды.
3. Манифестация заболевания у больных простым генерализованным ВБЭ Кёбнера ограничена, за редким исключением, кожными покровами и у 47,37±11,5% состояние никак не связано с летним повышением температуры, а в течение всего года оно определяется степенью безопасности окружающей среды. В то же время 26,32±10,1% пациентов этой подгруппы отмечают зуд кожи в жаркое время года и у них же зафиксировано увеличение площади поражения кожи и ВЕБС, которые стабилизируются при искусственном (естественном) охлаждении температуры воздуха.
4. Телеконсультация абсолютно показана больным тяжёлыми формами ВБЭ, так как их транспортировка, снятие одежды и повязок ведёт к осложнению кожного процесса, а эти процедуры занимают много времени при очном приёме. Для решения проблемы качества асинхронно предоставляемых фотоматериалов и

обеспечения режима освещения и тишины при онлайн-формате необходимо включить эти требования в инструктаж пациентов.

5. Выявлен высокий удельный вес больных ВБЭ в городах: Махачкале - $16,15 \pm 3,23\%$, Каспийске - $16,92 \pm 3,29\%$ и Кизляре – $5,38 \pm 1,98\%$, а также в Кизлярском районе – $25,38 \pm 3,82\%$, Хасавюртовском – $6,92 \pm 2,23\%$ и Тарумовском – $3,85 \pm 1,69\%$. Для повышения качества медицинской помощи, пациентов этих административно-территориальных единиц целесообразно в дистанционном формате вести под патронажем Центра ВБЭ ГБУ РД «РКВД» в режиме «врач – врач» и «врач – пациент».

6. Среди населения, ведущего генеалогию из Ботлихского, Лакского и Казбековского районов Дагестана, распространена мутация, проявляющаяся в гомозиготе пограничным ВБЭ. Перед вступлением в брак уроженцам этих районов необходимо рекомендовать консультацию генетика.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшее молекулярно-генетическое исследование одной из крупных популяций больных ВБЭ с верифицированным типом и субтипом позволит установить ранее не описанные генетические мутации и пополнить международную базу данных - Менделеевское наследие у человека (Online Mendelian Inheritance in Man – OMIM).

Целесообразно дистанционный формат динамического наблюдения и алгоритм оказания медицинской помощи адаптировать к пациентам с хроническими дерматозами.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВБЭ – врожденный буллезный эпидермолиз

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГБУ РД «ДРКБ» – Государственное бюджетное учреждение Республики Дагестан
«Детская республиканская клиническая больница им.Н.М. Кураева»

ГБУ РД «РКБ» – Государственное бюджетное учреждение Республики Дагестан
«Республиканская клиническая больница»

ГБУ РД «РКВД» – Государственное бюджетное учреждение Республики Дагестан
«Республиканский кожно-венерологический диспансер»

ГБУ РД «РОБ» – Государственное бюджетное учреждение Республики Дагестан
«Республиканская офтальмологическая больница им. Х.О. Булача»

ГБУ РД «РПЦ» – Государственное бюджетное учреждение Республики Дагестан
«Республиканский перинатальный центр»

ДВБЭ – дистрофическая форма врожденного буллёзного эпидермолиза или
дистрофический врождённый буллёзный эпидермолиз

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИАК – иммунофлюоресцентное антигенное картирование

ИМН – изделия медицинского назначения

ИМТ – индекс массы тела

ИПО – отдел информационного обеспечения

КС – Киндлер- синдром

КСА – костно-суставной аппарат

ЛП – лечебное питание

ЛПС – лечебные питательные смеси

ЛПУ – лечебно-профилактические учреждения

МП – медицинские препараты

МПС – мочеполовая система

«НМИЦ здоровья детей» – Федеральное государственное автономное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ОДА – опорно-двигательный аппарат
ПВБЭ – простой врожденный буллезный эпидермолиз
ПрВБЭ – пограничный врожденный буллезный эпидермолиз
ПМ – перевязочный материал
ССС – сердечно-сосудистая система
США – Соединённые Штаты Америки
ТЭМ – трансмиссионная электронная микроскопия
УФ – ультрафиолетовое излучение
ФГБУ ВО «ДГМУ» – Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Дагестанский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ЦГБ – Центральная городская больница
ЦРБ – Центральная районная больница
BEBS (The Birmingham Epidermolysis Bullosa Severity score) – Бирмингемский
индекс тяжести буллезного эпидермолиза
COVID-19 – коронавирусная инфекция 2019 года
DEBRA – Международная ассоциация по исследованию буллезного
дистрофического эпидермолиза
ExAc – Exome Aggregation Consortium
HGMD professional – Human Gene Mutation Database Professional
gnomAD – Genome Aggregation Database
OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альбанова, В. И. Наследственная пузырчатка (буллезный эпидермолиз) / В.И. Альбанова // РМЖ – 1997. – №11. – С. 10–17.
2. Альбанова, В. И. Лечение буллезного эпидермолиза / В. И. Альбанова, В. А. Гольченко // Российский журнал кожных и венерических болезней – 2013. – №4. – С. 21–24.
3. Альбанова, В. И. К вопросу о диагностике врожденного буллезного эпидермолиза / В. И. Альбанова, В. В. Чикин, Р. В. Епишев // Вестник дерматологии и венерологии – 2014 – №3. – С. 53– 59.
4. Альбанова, В. И. Синдром Киндлер — редкий тип врожденного буллезного эпидермолиза / В. И. Альбанова, В. А. Смольяникова, В.А. Гольченко // Вестник дерматологии и венерологии – 2015 – №4 – С. 95–104.
5. Батман, Ю. А. Врожденная ихтиозиформная эритродермия Брока у новорожденного / Ю. А. Батман, Е. А. Стрюковская, В. В. Павлюченко // Здоровье ребенка – 2010. – Том 27. – №6. – С. 85–88.
6. Бенова, Н. В. Помощь детям с буллезным эпидермолизом: паллиативные пути решения проблемы / Н. В. Бенова, К. И. Григорьев, К. В. Ковалено // Медицинская сестра – 2013. – №8. – С. 36–44.
7. Бородинов, А. Г. Поколения методов секвенирования ДНК (обзор) / А. Г. Бородинов, В. В. Манойлов, И. В. Заруцкий и др. // Научное приборостроение – 2020. – Том 30. – №4. – С. 3–20.
8. Булгакова, А. И. Распространенность, этиология и клинические проявления пузырчатки / А. И. Булгакова, З. Р. Хисматуллина, Г. Ф. Габидуллина // Медицинский вестник Башкортостана – 2016. – Том 11. – №6 (66). – С. 86–90.
9. Владзимирский, А. В. Мобильная теледерматология – доказательная эффективность. / А. В. Владзимирский // Косметика и медицина – 2015. – №4. – С. 22–26.
10. Владзимирский, А. В. Телемедицина. / А. В. Владзимирский, Г. С. Лебедев // М.: ГЭОТАР– Медиа – 2018. – 576 с.

11. Гаджимурадова, К. М. Организация диспансерного наблюдения и обеспечение изделиями медицинского назначения больных ВБЭ в городах Дагестана / К. М. Гаджимурадова, М. Н. Гаджимурадов, С. Н. Алиева // Клиническая дерматология и венерология – 2021 – Том 20. – №1. – С. 7–18.
12. Гаджимурадова, К. М. Телемедицинские технологии в диагностике и диспансерном наблюдении пациентов с врождённым буллёзным эпидермолизом / К. М. Гаджимурадова, М. А. Иванова, М. Н. Гаджимурадов, С. Н. Алиева // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики – 2021. – №2. – С. 214–234.
13. Гаджимурадова, К. М. Клинические и эпидемиологические особенности врожденного буллезного эпидермолиза в Республике Дагестан. / К. М. Гаджимурадова, М. А. Иванова, М. Н. Гаджимурадов, С. Н. Алиева // Лечащий Врач. – 2022. – Том 25. – №2. – С. 54–63.
14. Гаджимурадова, К. М. Киндлер– синдром — редкая форма врожденного буллезного эпидермолиза / К. М. Гаджимурадова, О. В. Жукова, М. Н. Гаджимурадов, С. Н. Алиева // РМЖ – 2022. – №3. – С. 59–63.
15. Гехт, М. А. Региональные особенности буллёзного эпидермолиза и подходы к его профилактике / М. А. Гехт, В. Г. Корнишева // Тезисы доклада 11 межрегионального форума дерматовенерологов и косметологов. НАДК / – Москва: издательство ООО «МЕДЭКСПОСЕРВИС», 2021. – С. 49.
16. Глушанкова, Н. А. Цитоскелет и межклеточная адгезия / Н. А. Глушанкова // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2003. – Том 14. – №3. – С. 50–58.
17. Дворянкова, Е. В. Что важно знать специалисту / Е. В. Дворянкова, О. О. Мельниченко, В. Н. Красникова и др. // Ихтиоз. РМЖ «Медицинское обозрение». – 2019. – №12. – С. 25–30.
18. Дрождина, М. Б. Клинико– морфологические и молекулярные особенности буллезного эпидермолиза, подходы к классификации / М. Б. Дрождина // Педиатрия. – 2019. – Том 98. – №3. – С. 242–252.
19. Евтушенко, Н. А. De novo мутация в гене krt14, вызывающая врожденный буллезный эпидермолиз простого типа генерализованной формы / Н. А.

- Евтушенко, Н. Н. Потекаев, Н. Г. Короткий и др. // Сборник тезисов 14 международного форума дерматовенерологов и косметологов. НАДК / – М.: издательство ООО «КСТ Интерфорум». – 2021. – С. 31–32.
20. Емельянова, Т. А. Врожденный дискератоз: клиническое наблюдение / Т. А. Емельянова, И. Г. Хмелевская, Т. А. Миненкова и др. // Курский научно–практический вестник «Человек и его здоровье». – 2018. – №2. – С. 44–48.
21. Еремина, Г. В. Буллезный эпидермолиз / Г. В. Ерёмина, В. В. Скворцова, Э. Ж. Сатуева и др. // Медицинская сестра. – 2017. – №4 – С. 11–16.
22. Жукова, О. В. Особенности региональной популяции врожденного буллезного эпидермолиза и подходы к организации профилактики. Клиническая дерматология и венерология / О. В. Жукова, К. М. Гаджимурадова, М. Н. Гаджимурадов, С. Н. Алиева // Клиническая дерматология и венерология – 2022. – Том 21. – №1. – С. 51–57.
23. Информационное письмо Международного общества ПГД от 27 мая 2019 года. Проблемы репродукции. – 2019. – Том 25. – №4. – С. 8–12.
24. Катина, М. А. Субэпидермальные буллезные дерматозы. Часть I. Герпетиформный дерматит Дюринга, линейный IgA– зависимый буллезный дерматоз / М. А. Катина, И. В. Тихоновская // Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18. – №2. – С. 7–15.
25. Ковалёва, Л. Н. Наружная бальнеотерапия в системе санаторно–курортной реабилитации в практике дерматолога и косметолога / Л. Н. Ковалёва, Я. И. Слободяник // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2015. – №3–4. – С. 89–103.
26. Короленкова, М. В. Стоматологическое лечение детей с дистрофическим буллезным эпидермолизом / М. В. Короленкова // Стоматология. – 2015. – Том 94. – №2 – С. 34–36.
27. Кузнецова, Н. П. К некоторым особенностям поздней кожной порфирии у женщин / Н. П. Кузнецова, Б. Н. Кривошеев, А. Ю. Чащин и др. // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2012. – №6. – С. 18–26.

28. Леванов, В. М. Типичные ошибки при проведении телеконсультаций / В. М. Леванов, И. С. Кирпичева, А. А. Яшин и др. // Медицинский альманах. – 2014. – Том 31. – №1. – С. 15–18.
29. Леонова, М. А. Современные представления об этиологических факторах развития задержки полового развития у детей с врожденным буллезным эпидермолизом / М. А. Леонова // Медицинский алфавит. – 2022. – №8. – С. 89–91.
30. Маковецкая, Г. А. Синдром Коккейна у ребенка 4,5 лет с развитием нефротического синдрома и острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу / Г. А. Маковецкая, Ю. Ю. Базранова, В. А. Болтовский и др. // Практическая медицина. – 2008. – Том 30. – №6. – С. 78.
31. Маньшина, Н. В. Санаторно– курортное лечение болезней кожи / Н. В. Маньшина, В. С. Севрюкова, А. М. Соловьев и др. // Медицинский совет. – 2008. – №1–2. – С. 67–75.
32. Махнева Н. В. К вопросу диагностики и лечения врожденного буллезного эпидермолиза / Н. В. Махнева // Успехи современного естествознания. – 2011. – №12. – С. 41–43.
33. Медик, В. А. Математическая статистика в медицине в 2 томах. Том 1. Учебное пособие для вузов. 2– е издание переработанное и дополненное / В. А. Медик, М. С. Токмачев. – Москва: издательство «Юрайт», 2020. – 471 с.
34. Медик, В. А. Математическая статистика в медицине в 2 томах. Том 2. Учебное пособие для вузов. 2– е издание переработанное и дополненное / В. А. Медик, М. С. Токмачев. – Москва: издательство «Юрайт», 2020. – 347 с.
35. Методические рекомендации №100 «Врожденный буллезный эпидермолиз» / Н. Н. Потекаев, О. В. Жукова, А. Н. Львов, О. В. Поршина // Департамент здравоохранения города Москвы. – Москва, 2018. – 45 с.
36. Мырзагалиев, А. К. Возможности использования t– критерия Стьюдента для анализа данных медицинских исследований / А. К. Мырзагалиев, И. В. Щербакова // Бюллетень медицинских интернет– конференций. – 2014. – Том 11. – №4. – С. 1275.

37. Новиков, Ю. А. Описание клинического случая врожденной ихтиозиформной эритродермии Брока / Ю. А. Новиков, Е. А. Зыкова, О. В. Правдина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2019. – Том 95. – №3. – С. 46–53.
38. Новосёлов, В. С. Пиодермии / В. С. Новосёлов, Л. Р. Плиева // РМЖ. – 2004. – №5. – С. 327.
39. Об утверждении требований к защите персональных данных при их обработке в информационных системах персональных данных: Постановление Правительства РФ от 1 ноября 2012 г. N 1119.
40. О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента: Постановление Правительства РФ от 26 апреля 2012 г. N 403.
41. О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения с изменениями и дополнениями от 14 февраля 2002 года: Постановление Правительства Российской Федерации от 30 июля 1994 г. № 890.
42. Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий [Зарегистрирован 09.01.2018 № 49577]. – Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30.11.2017 № 965н
43. Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями» [Зарегистрировано в Минюсте России 21 декабря 2012 г. N 26301]. – Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. N 917н
44. Попов, С. Н. Организация и проведение теледерматологических консультаций на базе центральных районных больниц Бийской медико–

- географической зоны / С. Н. Попов // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Том 25. – №1. – С. 92–93.
45. Потекаев, Н. Н. Перспективы диагностики врожденного буллезного эпидермолиза / Н. Н. Потекаев, О. М. Демина, Н. Г. Гурская // Сборник тезисов¹⁴ международного форума дерматовенерологов и косметологов. НАДК / – М.: издательство ООО «КСТ Интерфорум». – 2021. – С. 65–66.
46. Потекаев, Н. Н. Клинико– эпидемиологические особенности врожденного буллезного эпидермолиза в Москве / Н. Н. Потекаев, О. В. Жукова, О. В. Поршина и др. // Клиническая дерматология и венерология. – 2017. – Том 16. – №6. – С. 83–89.
47. Потёмкин, В. В. Глазной рубцующий пемфигоид / В. В. Потёмкин, О. А. Марченко, Е. В. Агеева и др. // Офтальмологические ведомости. – 2017. – Том 10. – №1. – С. 102–106.
48. Пронина, И. Ю. Фосфорно– кальциевый обмен у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза / И. Ю. Пронина, С. Г. Макарова, Н. Н. Мурашкин и др. // Тезисы XXXVIII научно– практической конференции Рахмановские чтения. Дерматология в России. – 2021. – Том 1 (S1). – С. 29.
49. Рахматов, А. Б. Клинический полиморфизм буллезного эпидермолиза / А. Б. Рахматов, И. Т. Карабаева, М. К. Халдарбеков // Клиническая дерматология и венерология. – 2021. – Том 20. – №4. – С. 146–151.
50. Рахматуллин, Р. Р. Эффективность нового метода восстановления дефекта кожи у больного с врожденным буллезным эпидермолизом: клиническое наблюдение / Р. Р. Рахматуллин, О. И. Бурлуцкая, Л. Р. Адельшина и др. // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Том 10. – №2. – С. 205–7.
51. Рогинский, В. В. Возможности комплексного стоматологического лечения детей с буллезным эпидермолизом / В. В. Рогинский, М. В. Короленкова, Н. В. Старикова и др. // Стоматология детского возраста и профилактика – 2018. – Том 18. – №5. – С. 50–55.

52. Российская Федерация. Законы. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: Федеральный закон от 21 ноября 2011 года N 323–ФЗ: [принят Государственной Думой 1 ноября 2011 г.: одобрен Советом Федерации 9 ноября 2011 г.]
53. Рубаненко, М. В. Буллезный эпидермолиз. Возможные методы терапии / М. В. Рубаненко, Н. Е. Мантурова, А. Ю. Устюгов, и др. // Клиническая дерматология и венерология. – 2021. – Том 20. – №4. – С. 22–32.
54. Рубаненко, М. В. Применение биотехнологий при рецессивном буллезном эпидермолизе / М. В. Рубаненко, Н. Н. Потекаев, Н. Е. Мантурова и др. // Клиническая дерматология и венерология. – 2021. – Том 20. – №5. – С. 55–59.
55. Сибгатуллина, Ф. И. Первый генетически подтвержденный случай синдрома Блума в России. / Ф. И. Сибгатуллина, Е. И. Имянитов, Е. И. Суспицин и др. // Практическая медицина. – 2016. – Том 7. – №99. – С. 102–105.
56. Смольяникова, В. А. Современные подходы к морфологической диагностике различных типов врожденного буллезного эпидермолиза. / В. А. Смольяникова // Архив патологии. – 2016. – Том 78. – №6. – С. 9–16.
57. Смольяникова, В. А. Опыт использования конфокальной лазерной сканирующей микроскопии в диагностике буллезных дерматозов / В. А. Смольяникова, М. А. Нефедова // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2017. – Том 22. – №2. – С. 35–40.
58. Сурганова, В. И. К проблеме диагностики раннего врожденного сифилиса: анализ клинического случая. / В. И. Сурганова, Н. В. Полякова, Н. К. Левчик и др. // 2021. – Том 24. – №1. – С. 20–23.
59. Тарасенко, Г. Н. Интернет– технологии в консультативной дерматологии / Г. Н. Тарасенко, В. В. Барбинов, М. Б. Паценко и др. // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2014. – № 6. – С. 37–40.
60. Телеуова, Т. С. Пигментная ксеродерма: наблюдение в динамике / Т. С. Телеуова, Н. О. Таджиметова, М. М. Таджиметов // Вестник Алматинского

- государственного института усовершенствования врачей. – 2014. – №1. – С. 70–73.
61. Теплюк, Н. П. Линейный IgA– зависимый буллезный дерматоз / Н. П. Теплюк, Т. А. Белоусова, О. В. Грабовская и др. // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2015. – №1. – С. 40–45.
62. Требунская, Н. А. Организация паллиативной терапии и обеспечения медицинскими изделиями пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом в г. Санкт–Петербурге / Н. А. Требунская, Т. В. Школьников, Я. С. Кабушка и др. // Сборник тезисов 14 международного форума дерматовенерологов и косметологов / НАДК. – Москва: издательство ООО «КСТ Интерфорум», 2021. – С. 87–88.
63. Файна, Д.– Дж., Буллезный эпидермолиз / Д.– Дж. Файна, Х. Хинтера // Перевод с английского под редакцией Ю. Ю. Коталевской. – Москва: издательство «Практика», 2014. – С. 358.
64. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с врожденным буллезным эпидермолизом. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Союз педиатров России. – Москва. – 2015. – 48 с.
65. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. ИППП. 5– е издание, переработанное и дополненное. – Москва: Деловой экспресс. – 2016. – 768 с.
66. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных врожденным буллезным эпидермолизом / В. И. Альбанова, А. Э. Карамова, В. В. Чикин и др. // Российское общество дерматовенерологов и косметологов. – Москва. – 2015. – 24 с.
67. Шустова, О. А. Врожденный буллезный эпидермолиз в практике врача–дерматовенеролога / О. А. Шустова, Н. К. Бобко // Саратовский научно–медицинский журнал. – 2014. – Том 10. – №3. – С. 553–555.

68. Юсупова, А. А. Современные особенности клиники, диагностики и терапии больных буллезным эпидермолизом / А. А. Юсупова, Е. И. Юнусова, З. Ш. Гараева и др. // *Лечащий врач*. – 2018. – №1. – С. 71–74.
69. Abahussein, A. A. Epidermolysis bullosa in the eastern province of Saudi Arabia / A. A. Abahussein, A. A. Al-Zayir // *Int J Dermatol*. – 1993. – Vol. 32. – P. 579—581.
70. Alfirevic, Z. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis / Z. Alfirevic, K. Sundberg, S. Brigham // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2003. – №3. – CD003252.
71. Almeida, H. L. Jr. Light and transmission electron microscopy of generalized dystrophic epidermolysis bullosa (Pasini's albopapuloid subtype) / H. L. Jr. Almeida, L. Nudelmann, N. M. Rocha et al. // *An Bras Dermatol*. – 2012. – Vol. 87(2). – P. 285–7.
72. Amberger, J. S. Searching Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM): A Knowledgebase of Human Genes and Genetic Phenotypes / J. S. Amberger, A. Hamosh // *Curr Protoc Bioinformatics*. – 2017. – Vol. 27;58. – P. 1.2.1– 1.2.12.
73. Anwar, M. I. Kindler's syndrome: a report of five cases in a family / M. I. Anwar, A. Rashid, R. Ghafoor et al. // *J Coll Physicians Surg Pak*. – 2014. – Vol. 24(10). – P. 763–5.
74. Arbuckle, H. A. Epidermolysis bullosa care in the United States / H. A. Arbuckle // *Dermatol Clin*. – 2010. – Vol. 28. – P. 387—389.
75. Baardman, R. Novel insights into the epidemiology of epidermolysis bullosa (EB) from the Dutch EB Registry: EB more common than previously assumed? / R. Baardman, V. K. Yenamandra, J. C. Duipmans et al. // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. – 2021. – Vol. 35(4). – P. 995– 1006.
76. Barbosa, N. M. Oral manifestations in Kindler syndrome: case report and discussion of literature findings / N. M. Barbosa, F. Visioli, M. D. Martins et al. // *Spec Care Dentist*. – 2016. – Vol. 36(4). – P. 223– 30

77. Berk, D. R. Diagnosing epidermolysis bullosa type and subtype in infancy using immunofluorescence microscopy: the Stanford experience / D. R. Berk, L. Jazayeri, M. P. Marinkovich et al. // *Pediatr Dermatol.* – 2013. – Vol. 30. – P. 226–33.
78. Bernard, P. Bullous Pemphigoid: A Review of its Diagnosis, Associations and Treatment / P. Bernard, F. Antonicelli // *Am J Clin Dermatol.* – 2017 – Vol. 18(4). – P. 513– 528.
79. Bhinder, M. A. Junctional EpidermolysisBullosa (Non– Herlitz Type) / M. A. Bhinder, M. W. Arshad, M. Y. Zahoor // *J Coll Physicians Surg Pak.* – 2017 – Vol. 27(5). – P. 308– 310.
80. Bolling, M. C. Mutations in KRT5 and KRT14 cause epidermolysis bullosa simplex in 75% of the patients / M. C. Bolling, H. H. Lemmink, G. H. Jansen // *Br J Dermatol.* – 2011. – Vol. 164. – P. 637– 644.
81. Bruckner, A. L. The challenges of living with and managing epidermolysis bullosa: insights from patients and caregivers / A. L. Bruckner, M. Losow, J. Wisk et al. // *Orphanet J Rare Dis.* – 2020. – Vol. 3;15(1). – P. 1.
82. Cabral, R. M. Whole– exome sequencing in a single proband reveals a mutation in the CHST8 gene in autosomal recessive peeling skin syndrome / R. M. Cabral, M. Kurban, M. Wajid // *Genomics.* – 2012. – Vol. 99. – P. 202– 208
83. Chiaverini, C. Hereditary epidermolysis bullosa: French national guidelines (PNDS) for diagnosis and treatment / C. Chiaverini, E. Bourrat, J. Mazereeuw– Hautier et al. // *Ann Dermatol Venereol.* – 2017. – Vol. 144(1). – P. 6– 35.
84. Chrcanovic, B. R. Dental implants in patients with epidermolysis bullosa: a systematic review / B. R. Chrcanovic, R. S. Gomez // *Oral Maxillofac Surg.* – 2019. – Vol. 23(4). – P. 389– 394.
85. Christiano, A. M. Molecular diagnosis of inherited skin diseases: the paradigm of dystrophic epidermolysis bullosa / A. M. Christiano, J. Uitto // *Adv Dermatol.* – 1996. – №11. – P. 199– 213
86. Chudner, I. Video or In– Clinic Consultation? Selection of Attributes as Preparation for a Discrete Choice Experiment Among Key Stakeholders / I.

- Chudner, M. Goldfracht, H. Goldblatt et al. // *Patient*. – 2019. – Vol. 12(1). – P. 69–82.
87. Crew, K. CD151, the first member of the tetraspanin (TM4) superfamily detected on erythrocytes, is essential for the correct assembly of human basement membranes in kidney and skin / K. Crew, N. Burton, A. Kagan // *Blood*. – 2004. – Vol. 104. – P. 2217–2223.
88. Danescu, S. Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa in Romania and genotype–phenotype correlations in patients with dystrophic epidermolysis bullosa / S. Danescu, C. Has, S. Senila et al. // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. – 2015. – Vol. 29 (5). – P. 899—903.
89. De Benedittis, M. Oro–dental manifestations in Hallopeau–Siemens–type recessive dystrophic / M. De Benedittis, M. Petruzzi, G. Favia et al. // *Clin Exp Dermatol*. – 2004. – Vol. 29(2). – P. 128–32.
90. De la Fuente Ballesteros, S. L. Telemedicine consultation as a tool to improve the demand for consultation in Primary Care / S. L. De la Fuente Ballesteros, N. García Granja, M. Hernández Carrasco et al. // *Semergen*. – 2018/ – Vol. 44(7). – P. 458–462.
91. Den Dunnen, J. T. Nomenclature for the description of human sequence variations / J. T. Den Dunnen, S. Antonarakis // *Human Genetics volume*. – 2001. – Vol. 109. – P. 121–124.
92. Den Dunnen, J. T. HGVS recommendations for the description of sequence variants: 2016 update / J. T. Den Dunnen, R. Dalgleish, D. R. Maglott et al. // *Hum Mutat*. – 2016. – Vol. 37. – P. 564–9.
93. Dharma, B. Dominant dystrophic epidermolysis bullosa presenting as familial nail dystrophy / B. Dharma, C. Moss, J. A. McGrath et al. // *Clin Exp Dermatol*. – 2001. – Vol. 26(1). – P. 93–6.
94. Eady, R. A. Transmission electron microscopy for the diagnosis of epidermolysis bullosa / R. A. Eady, P. J. Dopping-Hepenstal // *Dermatol Clin*. – 2010. – Vol. 28. – P. 211–22.

95. Fazio, M. Weary hereditary sclerosing poikiloderma / M. Fazio, S. Lisi, A. Amantea et al. // *Ann Dermatol Venereol.* – 1995. – Vol. 122(9). – P. 618– 20.
96. Feijoo, J. F. Inherited epidermolysis bullosa: an update and suggested dental care considerations / J. F. Feijoo, J. Bugallo, J. Limeres et al. // *J Am Dent Assoc.* – 2011. – Vol. 142(9). – P. 1017– 25.
97. Fine, J. D. Cause– specific risks of childhood death in inherited epidermolysis bullosa / J. D. Fine, L. B. Johnson, M. Weiner et al. // *J Pediatr.* – 2008. – Vol. 152 (2). – P. 276– 280.
98. Fine, J. D. Gastrointestinal complications of inherited epidermolysis bullosa: cumulative experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry / J. D. Fine, L. B. Johnson, M. Weiner // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2008. – Vol. 46 (2). – P. 2147– 158.
99. Fine, J. D. Premature death in epidermolysis bullosa: editors, diagnosis, multidisciplinary care and therapy / J. D. Fine // 1st ed. Wien: Springer– Verlagio – 2009. – P. 197– 203.
100. Fine, J. D. Inherited epidermolysis bullosa: past, present and future / J. D. Fine // *Ann NY Acad Sci.* – 2010. – Vol. 1194. P. 213—222.
101. Fine, J. D. Epidemiology of Inherited Epidermolysis Bullosa Based on Incidence and Prevalence Estimates From the National EpidermolysisBullosa Registry / J. D. Fine // *JAMA Dermatol.* – 2016. – Nov 1. – Vol. 152(11). – P. 1231– 1238.
102. Firing, C. Epidermolysis bullosa / C. Firing, A. Bugum // *Ugeskr Laeger.* – 2017. – Nov. 20. – Vol. 179(47). – V07170568
103. Fivenson, D. P. Graftskin therapy in epidermolysis bullosa / D. P. Fivenson, L. Scherschun, M. Choucair // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2003. – Vol. 48(6). – P. 886—92.
104. Fischer, I.A. Kindler syndrome: a case report and proposal for clinical diagnostic criteria / I. A. Fischer, J. Kazandjieva, S. Vassileva // *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* – 2005. – Vol. 14 (2). – P. 61—67.

105. Gómez Arias, P. J. Medical and Legal Aspects of the Practice of Tele dermatology in Spain / P. J. Gómez Arias, E. Abad Arenas, M. C. Arias Blanco, // *Actas Dermosifiliogr.* – 2020. – 6:S0001– 7310(20)30374– 4.
106. Groves, R. W. A homozygous nonsense mutation within the dystonin gene coding for the coiled– coil domain of the epithelial isoform of BPAG1 underlies a new subtype of autosomal recessive epidermolysis bullosa simplex / R. W. Groves, L. Liu, P. J. Dopping– Hepenstal // *J Invest Dermatol.* – 2010. – Vol. 130. – P. 1551– 1557.
107. Hachisuka, H. Proteoglycans in albedo– papuloid lesions of the Pasini form of dominant dystrophic epidermolysis bullosa / H. Hachisuka, N. Yamamoto, H. Sakihama // *Kurume Med J.* – 1995. – Vol. 42(1). P. 1– 8.
108. Has, C. The genetics of skin fragility / Has C, Bruckner-Tuderman L. // *Annu Rev Genomics Hum Genet.* – 2014. – Vol. 15. – P. 245–68.
109. Has C. Research techniques made simple: immunofluorescence antigen mapping in epidermolysis bullosa / C. Has, Y. He // *J Invest Dermatol.* – 2016. – Vol. 136. – P. 65–71.
110. Has, C. The Position of Targeted Next– generation Sequencing in Epidermolysis Bullosa Diagnosis / C. Has, J. Küsel, A. Reimer et al. // *Acta Derm Venereol.* – 2018. – Vol. 16;98(4). – P. 437– 440.
111. Has, C. Integrin alpha3 mutations with kidney, lung, and skin disease / C. Has, G. Sparta, D. Kiritsi // *N Engl J Med.* – 2012. – Vol. 366. – P. 1508– 1514.
112. Has, C. Clinical practice guidelines for laboratory diagnosis epidermolysis bullosa / C. Has, L. Liu, M. C. Bolling et al. // *Br J Dermatol.* – 2020. – Vol. 182(3). – P. 574– 592.
113. Haynes, L. Nutrition for children with epidermolysis bullosa / L. Haynes // *Dermatol Clin.* – 2010. – Vol. 28(2). – P. 289– 301.
114. Hérissé A. L. Genotypic and phenotypic analysis of 34 cases of inherited junctional epidermolysis bullosa caused by COL17A1 mutations / A. L. Hérissé, A. Charlesworth, N. Bellon, // *British Journal of Dermatology.* – 2021. – Vol. 184(5). – P. 960– 962.

115. Hernandez– Martín, A. Prevalence of dystrophic epidermolysis bullosa in Spain: a population– based study using the 3– source capture–recapture method. Evidence of a need for improvement in care / A. Hernandez– Martín, B. Aranegui, M. J. Escámez et al. // *Actas Dermosifiliogr.* – 2013. – Vol. 104 (10). – P. 890—896.
116. Horn, H. M. The prevalence of epidermolysis bullosa in Scotland / H. M. Horn, G. C. Priestley, R. A. Eady // *Br J Dermatol.* – 1997. – Vol. 136 (4). – P. 560– 564.
117. Ishida– Yamamoto, A. Inflammatory peeling skin syndrome caused by homozygous genomic deletion in the PSORS1 region encompassing the CDSN gene / A. Ishida– Yamamoto, L. Furio, S. Igawa // *Exp Dermatol.* – 2014. – Vol. 23. – P. 60– 63.
118. Jonkman, M. F. Dominant dystrophic epidermolysis bullosa (Pasini) caused by a novel glycine substitution mutation in the type VII collagen gene (COL7A1) / M. F. Jonkman, G. Moreno, F. Rouan // *J Invest Dermatol.* – 1999 – Vol. 112(5). – P. 815– 7.
119. Jonkman, M. F. Loss of desmoplakin tail causes lethal acantholytic epidermolysis bullosa / M. F. Jonkman, A. M. Pasmooij, S. G. Pasmans // *Am J Hum Genet.* – 2005. – Vol. 77. – P. 653– 660.
120. Kho, Y. C. Epidemiology of epidermolysis bullosa in the antipodes: the Australasian Epidermolysis Bullosa Registry with a focus on Herlitz junctional epidermolysis bullosa / Y. C. Kho, L. M. Rhodes, S. J. Robertson // *Arch Dermatol.* – 2010. – Vol. 146. – P. 635—640.
121. Kiritsi, D. Acral peeling skin syndrome with TGM5 gene mutations may resemble epidermolysis bullosa simplex in young individuals / D. Kiritsi, I. Cosgarea, C.– W. Franzke // *J Invest Dermatol.* – 2010. – Vol. 130. – P. 1741– 1746.
122. Kiritsi, D. Laminin 332 in junctional epidermolysis bullosa / D. Kiritsi, C. Has, L. Bruckner– Tudeman // *Cell Adh Migr.* – 2013. – №7. – P. 135– 141.
123. Koytc, S. J. Tele dermatology: from historical perspective to emerging techniques of the modern era: part I: History, rationale, and current practice / S. J. Koytc, J. Kvedar, R. D. Granstein // *J Am Acad Dermatol.* – 2015 – Vol. 72(4). – P. 563– 74.

124. Lai– Cheong, J. E. Kindler syndrome / J. E. Lai– Cheong, J. A. McGrath // *Dermatol Clin.* – 2010. – Vol. 28. – P. 119– 124.
125. Li, J.– G. A new mutation in the linker 12 domain of keratin 5 in a Chinese family with Weber– Cockayne epidermolysis bullosa simplex / J.– G.Li, J. Feng, S.– X. Xiao // *Clin Exp Dermatol.* – 2004. – Vol. 29(5). – P. 539– 41.
126. Liu, L. Mutations in EXPH5 result in autosomal recessive inherited skin fragility / L. Liu, J. E. Mellerio, A. E. Martinez // *Br J Dermatol.* – 2014. – Vol. 170. – P. 196– 199.
127. Lucky, A. W. A comprehensive next– generation sequencing assay for the diagnosis of epidermolysis bullosa / A. W. Lucky, N. Dagaonkar, K. Lammers et al. // *Pediatr Dermatol.* – 2018. – Vol. 35(2). – P. 188– 197.
128. Mariath, L. M. Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects / L. M. Mariath, J. T. Santin, L. Schuler– Faccini et al. // *An Bras Dermatol.* – 2020. – Vol. 95(5). – P. 551– 569.
129. Marras, A. Pathogenesis of atresia of the pylorus in patients with epidermolysis bullosa / A. Marras, C. Dessì, A. Macciotta // *Pediatr Med Chir.* – 1984. – Vol. 6(6). – P. 839– 42.
130. Matthijs, G. Guidelines for diagnostic next-generation sequencing / G. Matthijs, E. Souche, M. Alders et al. // *Eur J Hum Genet.* – 2016. – Vol. 24. – P. 2–5.
131. Mayer, B. A unique LAMB3 splice-site mutation with founder effect from the Balkans causes lethal epidermolysis bullosa in several European countries / B. Mayer, P. Silló, M. Mazán et al. // *Br J Dermatol.* – 2016. – Vol. 175. – P. 721–7.
132. McKenna, K. E. Epidermolysis bullosa in Northern Ireland / K. E. McKenna, M. Y. Walsh, E. A. Bingham // *Br J Dermatol.* – 1992. – Vol. 127 (4). – P. 318– 321.
133. McLean, W. H. Loss of plectin causes epidermolysis bullosa with muscular dystrophy: cDNA cloning and genomic organization / W. H. McLean, L. Pulkkinen, F. J. Smith // *Genes Dev.* – 1996. – Vol. 10. – P. 1724– 1735.
134. McGrath, J. A. A novel genodermatosis caused by mutations in plakophilin 1, a structural component of desmosomes / J. A. McGrath // *J Dermatol.* – 1999. – Vol. 26. – P. 764– 769.

135. Medvecz, M., Kárpáti S. Epidermolysis bullosa care in Hungary. *Dermatol Clin* 2010; 28: 421—423.
136. Mellado, F. Ophthalmologic Approach in Epidermolysis Bullosa: A Cross-Sectional Study With Phenotype-Genotype Correlations / F. Mellado, I. Fuentes, F. Palisson et al. // *Cornea*. – 2018. – Vol. 37(4). – P. 442– 447.
137. Morand, J. J. Teleconsultation in dermatology: lessons from 13 cases / J. J. Morand // *Med Trop (Mars)*. – 2008. – Vol. 68(6). – P. 569– 74.
138. Naka, F. Teledermatology: Kids are not just little people / F. Naka, H. Makkar, J. Lu // *Clin Dermatol*. – 2017. – Vol. 35(6). – P. 594– 600.
139. Nanda, A. Clinical subtypes and molecular basis of epidermolysis bullosa in Kuwait / A. Nanda, L. Liu, H. Al- Ajmi // *Int J Dermatol*. – 2018. – Vol. 57(9). – P. 1058– 1067.
140. Nofal, E. Kindler syndrome: a study of five Egyptian cases with evaluation of severity / E. Nofal, M. Assaf, K. Elmosalamy // *Int J Dermatol*. – 2008. –Vol. 47(7). – P. 658– 62.
141. Nomura, K. Clinical criteria for differentiating between recessive and dominant forms of dystrophic epidermolysis bullosa, elaborated from an analysis of 119 cases / K. Nomura, T. Imaizumi, T. Sato et al. // *J Dermatol*. – 1993. – Vol. 20(5). – P. 269– 75.
142. Pavčić, Z. Occurrence of hereditary bullous epidermolyses in Croatia / Z. Pavčić, P. Kmet- Vizintin, A. Kansky // *Pediatr Dermatol*. – 1990. – Vol. 7 (2). – P. 108—110.
143. Pfenninger, E. G., Lucky A. W. Dystrophic Epidermolysis Bullosa. 2006 Aug 21 [updated 2018 Sep 13]. In: Adam MP, Ardinger H. H., Pagon R. A., Wallace S. E., Bean L. J. H., Mirzaa G., Amemiya A., editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. 1993–2021.
144. Pigors, M. Lack of Plakoglobin leads to lethal congenital epidermolysis bullosa: a novel clinico-pathologic entity / M. Pigors, D. Kiritsi, S. Krumpelmann // *Hum Mol Genet*. – 2011. – Vol. 20. – P. 1811– 1819.

145. Pohla-Gubo, G. Immunofluorescence mapping for the diagnosis of epidermolysis bullosa / G. Pohla-Gubo, R. Cepeda-Valdes, H. Hintner // *Dermatol Clin.* – 2010. – Vol. 28. – P. 201–10.
146. Pohla– Gubo, G. Epidermolysis bullosa care in Austria and the Epidermolysis Bullosa House Austria / G. Pohla-Gubo, H. Hintner // *Dermatol Clin.* – 2010. – Vol. 28. – P. 415—420.
147. Pohla-Gubo, G. Antigen mapping. In: *Life with Epidermolysis Bullosa (EB): Etiology, Diagnosis, Multidisciplinary Care and Therapy* (Fine JD, Hintner H, eds) / G. Pohla-Gubo, E. Nischler, H. Hintner // New York: Springer. – 2009. – P. 35–42.
148. Prodinger, C. EB (epidermolysis bullosa)– House Austria: Pioneering work for the care of patients with rare diseases / C. Prodinger, M. Laimer, J. W. Bauer et al. // *J Dtsch Dermatol Ges.* – 2020. – Nov., Vol. 18(11). – P. 1229– 1235.
149. Pulkkinen, L. Mutation analysis and molecular genetics of epidermolysis bullosa / L. Pulkkinen, J. Uitto // *Matrix Biol.* – 1999. – Vol. 18(1). – P. 29– 42.
150. Richards S. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology / S. Richards, N. Aziz, S. Bale et al. // *Genet Med.* – 2015. – Vol. 17. – P. 405–24.
151. Rodermund, O. E. Verrucous type of Thomson. A contribution to the congenital poikilodermias / O. E. Rodermund, D. Hausmann // *Hautarzt.* – 1977. – Vol. 28(6). – P. 308– 13.
152. Romero, G. Practice Models in Teledermatology in Spain: Longitudinal Study, 2009– 2014 / G. Romero, D. de Argila, L. Ferrandiz // *Actas Dermosifiliogr.* – 2018. – Vol. 109(7). – P. 624– 630.
153. Rottman, S. J. The use of biologic tissue matrix (Integra™ bilayer matrix wound dressing) in the treatment of recessive dystrophic epidermolysis bullosa pseudosyndactyly deformity / S. J. Rottman, P. M. Glat // *Wounds.* – 2006. – Vol. 18(11). – P. 315—22.

154. Ruttanajit, T. Detection of chromosomal mosaicism in human blastocysts using copy number variation sequencing / T. Ruttanajit, S. Chanchamroen, D. S. Cram et al. // *Prenat Diagn.* – 2016. – Vol. 36(2). – P. 154– 162.
155. Ruzzi, L. A homozygous mutation in the integrin alpha 6 gene in junctional epidermolysis bullosa / L. Ruzzi, L. Gagnoux– Palacios, S. Belli et al. // *J Clin Invest.* – 1997. – Vol. 99. – P. 2826– 2831.
156. Sawamura, O. Overview of epidermolysis bullosa / O. Sawamura, H. Nakano, V. Matsuzaki // *J Dermatol.* – 2010. – Vol. 37(3). – P. 214—219
157. Schumann, H. Phenotypic spectrum of epidermolysis bullosa associated with alpha6beta4 integrin mutations / H. Schumann, D. Kiritsi, M. Pigors // *Br J Dermatol.* – 2013. – Vol. 169. – P. 115– 124.
158. Sharma, R.C. Kindlersyndrome / R. C. Sharma, V. Mahajan, N. L. Sharma, A. K. Sharma // *Int J Dermatol.* – 2003. – Vol. 42(9). – P. 727– 32.
159. Shimizu, H. Immunohistochemical, ultrastructural, and molecular features of Kindler syndrome distinguish it from dystrophic epidermolysis bullosa / H. Shimizu, M. Sato, M. Ban et al. // *Arch Dermatol.* – 1997. – Vol. 133. – P. 1111–17.
160. Tachakra, S. Level of diagnostic confidence, accuracy, and reasons for mistakes in teleradiology for minor injuries / S. Tachakra // *Telemed. J. E. Health.* – 2002. – Vol. 8 (1). – P. 111– 121
161. Takeichi, T. Whole– exome sequencing improves mutation detection in a diagnostic epidermolysis bullosa laboratory / T. Takeichi, L. Liu, K. Fong et al. // *Br J Dermatol.* – 2015. – Vol. 172(1). – P. 94– 100.
162. Shin, K. C. The use of cultured allogenic keratinocyte grafting in a patient with epidermolysis bullosa simplex / K. C. Shin, B. Y. Park, H. K. Kim et al. // *Ann. Dermatol.* – 2011. – Vol. 23(3). – P. 393—7.
163. Szeverenyi, I. Human Intermediate Fiber Database: Comprehensive information on the gene family involved in many human diseases / I. Szeverenyi, A. J. Cassidy, W. C. Cheuk et al. // *Hum Mutat.* – 2008. – Vol. 29. – P. 351 – 60.

164. Vaccaro, M. Dominant pretibial dystrophic epidermolysis bullosa in an Italian family / M. Vaccaro, C. Guarneri, F. Guarneri et al. // *Pediatr Dermatol.* – 2020. – Nov., Vol. 37(6). – P. 1207– 1209.
165. Vahidnezhad, H. Multigene next-generation sequencing panel identifies pathogenic variants in patients with unknown subtype of epidermolysis bullosa: subclassification with prognostic implications / H. Vahidnezhad, L. Youssefian, A. H. Saeidian et al. // *J Invest Dermatol.* – 2017. – Vol. 137. – P. 2649–52.
166. Vahlquist, A. Epidermolysis bullosa care in Scandinavia / A. Vahlquist, K. Tasanen // *Dermatol Clin.* – 2010. – Vol. 28. – P. 425—427.
167. Van den Akker, P. C. International Epidermolysis Bullosa Patient Registry: An online database of epidermolysis bullosa patients and their COL7A1 mutations / P. C. Van den Akker, M. F. Jonkman, T. Rengaw et al. // *Hum Mutat.* – 2011. – Vol. 32. – P. 1100–7.
168. Vidal, F. Integrin b 4 mutations associated with junctional epidermolysis bullosa with pyloric atresia / F. Vidal, A. D. Aberdam, A. M. Christiano // *Nat Genet.* – 1995. – №10. – P. 229– 234.
169. Warshaw, E. M. Teledermatology for diagnosis and management of skin conditions: a systematic review / E. M. Warshaw, Y. J. Hillman, N. L. Greer et al. // *J Am Acad Dermatol.* – 2011. – Vol. 64(4). – P. 759– 72.
170. Watson, R. Care of epidermolysis bullosa in Ireland / R. Watson // *Dermatol Clin.* – 2010. – Vol. 28. – P. 397—399.
171. Whited, J. D. Quality of life: a research gap in teledermatology / J. D. Whited // *Int. J. Dermatol.* – 2015. – Vol. 54(10). – P. 1124– 8.
172. Wootton, R. Estimating travel reduction associated with the use of telemedicine by patients and healthcare professionals: proposal for quantitative synthesis in a systematic review / R. Wootton, K. Bahaadinbeigy, D. Hailey // *BMC Health Serv. Res.* – 2011. – №11. – P. 185.
173. Yancey, K. B. Non– herlitz junctional epidermolysis bullosa / K. B. Yancey, H. Hintner // *Dermatol Clin.* – 2010. – Vol. 28(1). – P. 67– 77.

174. Yasukawa, K. Epidermolysis bullosa simplex in Japanese and Korean patients: genetic studies in 19 cases / K.Yasukawa, D. Sawamura, M. Goto et al. // *Br J Dermatol.* – 2006. – Vol. 155(2). – P. 313– 7.
175. Yenamandra, V. K. Application of whole exome sequencing in elucidating the phenotype and genotype spectrum of junctional epidermolysisbullosa: A preliminary experience of a tertiary care centre in India / V. K. Yenamandra, S. K. Vellarikkal, M. Kumar et al. // *J Dermatol Sci.* – 2017. – Vol. 86(1). – P. 30– 36.
176. Yiasemides E, Walton J, Marr P et al. A comparative study between transmission electron microscopy and immunofluorescence mapping in the diagnosis of epidermolysis bullosa / E. Yiasemides, J. Walton, P. Marr et al. // *Am J Dermatopathol.* – 2006. – Vol. 28. – P. 387–94
177. Yuen W. Y. Junctional epidermolysis bullosa of late onset explained by mutations in COL17A1 / W. Y. Yuen, H. H. Pas, R. J. Sinke // *Br J Dermatol.* – 2011. – Vol. 164. – P. 1280– 1284.
178. Zidorio, A. P. Nutritional aspects of children and adolescents with epidermolysis bullosa: literature review / A. P. Zidorio, E. S. Dutra, D. O. Leão et al. // *An Bras Dermatol.* – 2015. – Vol. 90(2). – P. 217– 23
179. Zidório, A. P. Nutritional outcomes in children with epidermolysis bullosa: long-term follow-up / A. P. Zidório, D. O. D. Leão, K. M. B. De Carvalho et al. // *Nutr Hosp.* – 2018. – Vol. 19;35(2). – P. 265– 270.

ПРИЛОЖЕНИЕ А. Дерматологический опросник «Качество жизни больных буллёзным эпидермолизом»

ФИО больного с врожденным буллезным эпидермолизом (ВБЭ) _____, дата заполнения: _____, тел. контактный _____		
1	Район (откуда родом): сам пациент-1, отец-2, мать-3	1: 2: 3:
2	Село (откуда родом): сам пациент-1, отец-2, мать-3	1: 2: 3:
3	Постоянное место проживания. Указать р-он, село (город), почтовый адрес.	
4	Пол (м/ж)	
5	Дата рождения	
6	Месяц рождения	
7	Год рождения	
8	Вес/ рост	
9	Характер брака родителей: неродственный-1, родственный-2, сибсы двоюродные-3, троюродные-4, дальние родственники-5 (указать цифру)	
10	В семье страдает ВБЭ: отец-1, мать-2, брат-3, сестра-4 (указать цифру)	
11	В семье страдает другим генодерматозом: отец-1, мать-2, брат-3, сестра-4 (указать цифру); указать каким генодерматозом	
12	Какими сопутствующими наследственными заболеваниями страдает пациент	
13	При осмотре: кариес-1, ладонно-подошвенный гиперкератоз-2, наличие волос в подмышечной области-3, на лобке-4, наличие алопеции на вчг-5, алопеция других участках _____ - 6, наличие белых атрофических полос на туловище-7, на верхних конечностях-8, другое-9	
14	Наличие анемии-1 да/нет, почечная недостаточность -2 да/нет, эпилептические припадки-3 да/нет, заболевание сердца-4 да/нет, опухоли кожи-5 да/нет,	
15	Наличие заболевания ВБЭ в родословной: да-1, нет-2, не знаю-3	
16	Боли в полости рта: да-1, нет-2	
17	Приём пищи затруднён: да-1, нет-2 (если да, то почему)	
18	Дыхание затруднено: да-1, нет-2 (если да, почему)	
19	Первые пузыри появились в возрасте: с рождения-1, в период ползания-2, в подростковом возрасте-3, в зрелом возрасте-4 (указать цифру)	
20	Содержание пузырей: серозное-1, геморрагическое-2	
21	Симптом Никольского: да-1, нет-2	
22	Развитию пузырей способствовала травма: да -1, нет-2	
23	Где появились пузыри: стопы-1, колени-2, другое (укажите где) -3	
24	Наличие эрозий на слизистой: язык-1, по краям десен-2, красной каймы губ-3, красной каймы губ с переходом эрозии на слизистую преддверия ротовой полости-4, ЖКТ-5, влагалища-6	

25	Если наблюдается поражение слизистой оболочки полости рта имеется ли: анемия-1, затруднение питания-2, отставание в физ. развитии-3, мышечно-скелетная деформация-4	
26	Если наблюдается поражение слизистой оболочки ЖКТ имеется ли: анемия-1, затруднено питание-2, отставание в физ. развитии-3, мышечно-скелетная деформация-4	
27	Течение заболевания после достижения возраста 1 год: агрессивно-1, ослабевает-2	
28	С возрастом выраженность поражения уменьшалась -1, становилась больше локально-2, приурочивалась к кистям и стопам-3, высыпания становились редкими-4, увеличивалась-5, не изменялась-6	
29	К высыпаниям присоединяются вторичные инфекции да-1, нет-2	
30	Если присоединяются вторичные инфекции, то: в местах с наибольшим давлением-1, в теплое время года-2, в местах с повышенным потоотделением-3, другое-4 ()	
31	Процесс эпителизации кожи: медленно-1, с рубцом-2, без рубца-3, с мутиляцией рубцы-4, формируются милиум-подобные кисты-5, дистрофия ногтей-6	
32	Рубцы на коже: гипертрофические-1, нормотрофические-2, атрофические-3	
33	Процесс эпителизации эрозии слизистой: медленно-1, с рубцом-2, со стриктурой -3	
34	По мере увеличения стажа болезни (болеет ____ лет) появились: очаги ладонно-подошвенного гиперкератоза-1, ониходистрофии -2, дисхромии ногтей -3	
35	В дистальном отделе верхних и нижних конечностей: формируются контрактуры-1, мутиляции-2, синдактилии-3, ампутация пальцев кистей -4, ампутация пальцев стоп -5	
36	Нарушение пигментации кожи: гиперпигментация-1, гипопигментация-2, депигментация-3	
37	Редкие признаки ВБЭ: алопеция-1, гипер-гипогидроз-2, в полости рта эрозии, пузыри-3, кариес-4, микростомия-5, затруднено глотание-6, рвота-7, запоры, понос-8	
38	Наличие грануляционной ткани в местах механического воздействия: вокруг рта-1, в крупных складках-2, на ногтевых валиках-3, нет-4	
39	Образование новых пузырей в жаркую погоду: да-1, нет-2	
40	Гипоплазия зубной эмали (точечные углубления на поверхности зуба): да-1, нет-2	
41	Наличие осложнений ВБЭ: сращение век-1, эктропион-2, поражение мочеполовой системы-3 (в чем выражается: стриктура да/нет, другое _____), анемия-4, сепсис-5, обструкция дыхательных путей-6, задержка роста-7, микростомия-8, анкилоглоссия-9, псевдосиндактилия-10, хроническая почечная недостаточность-11, дилатационная кардиомиопатия-12, повышенная чувствительность к свету-13, атрофия и депигментация кожи (пойкилодермия)-14, дистрофия ногтей-15, колит, гастрит, эзофагит-16	
42	Аплазия кожи конечностей: да-1, нет-2	

43	Клинический диагноз: простой ВБЭ-1, пограничный ВБЭ-2, дистрофический ВБЭ-3, Киндлер-синдром-4. Выставлен на основе: анамнеза-5, клиники-6, другое _____ (указать)-7	Указать развернутый диагноз:
44	Родители обучены правилам перевязки: да-1, нет-2	
45	Обучен ли младший мед. персонал уходу за больными ВБЭ: да-1, нет-2	
46	Качество ухода за больным: предупреждение травм кожи-1, устранение боли-2, устранение зуда-3, уход за эрозированными участками-4, адаптивное питание -5, психосоциальная поддержка (консультация психолога)-6	
47	Реабилитация: ЛФК регулярно-1, ЛФК изредка-2, ЛФК не проводится-3	
48	Социальная интеграция в общество: учится в школе-1, работает-2	
49	Санитарно-курортное лечение проводится: на море (где?)-1, горная местность (где?)-2 Наблюдается: улучшение-3, без изменений-4, ухудшение-5	
50	Какие физиопроцедуры проводились больному: морские ванны-1, загар-2, грязелечение-3, купание в пресном водоёме-4, ванны с травами-5 (какими травами _____), другое-6 (указать что _____)	
51	Какие процедуры улучшали состояние больного: морские ванны-1, загар-2, грязелечение-3, купание в пресном водоёме-4, ванны с травами -5, (какими травами _____), отдых в горной местности (гипокситерапия в каком районе) -6 другое-7 (указать что _____)	
52	Какие процедуры ухудшали состояние больного: морские ванны-1, загар-2, грязелечение-3, купание в пресном водоёме-4, ванны с травами -5 (какими травами _____), отдых в горной местности (гипокситерапия в каком районе) -6 другое-7 (указать что _____)	
53	Климат в местности постоянного проживания: влажный-1, сухой-2, ветренный-4, (солнечных дней в году- _____)	
54	В местности проживания родителей в период беременности: повышенная радиация (облучение)-1, наличие вредных токсических и химических веществ-2, инфекционные заболевания -3, вышеуказанные факторы отсутствуют-4	
55	Внутри семейное сходство клинической картины и течения: да-1, нет-2, нет больных в семье-3	
56	Инвалидность: 1-да (указать группу инв _____) 2-нет (почему _____)	

ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Рекомендации по фотофиксации участков тела больного

Сделать фото больного:

1. Лицо с охватом губ
2. Зубы, слизистая оболочка полости рта
3. Глаза, уши
4. Ногти все
5. Пузыри или эрозии с нескольких участков
6. Волосы головы
7. Ладони, стопы
8. Тыл кистей и стоп
9. Складки кожи (подмышечные, паховые, под молочными железами у женщин)
10. Рубцы

ПРИЛОЖЕНИЕ В. Патология систем и органов у больного ВБЭ

Патология систем и органов	Да	Нет	Не изучен (не обследован)
1. Опорно-двигательного аппарата			
2. Функции ЖКТ			
3. Эндокринные нарушения			
4. Патология ЛОР-органов			
5. Нарушения работы головного мозга, ЦНС			
6. Заболевания органа зрения			
7. Анемия			
8. Патология ССС			
9. Стоматологические заболевания, поражение ротовой полости			
10. Заболевания мочеполовой системы			
11. Небуллезные дерматозы и заболевания придатков кожи			
12. Грыжи белой линии живота, пупочная			

ПРИЛОЖЕНИЕ Г. Бермингемский индекс тяжести буллезного эпидермолиза

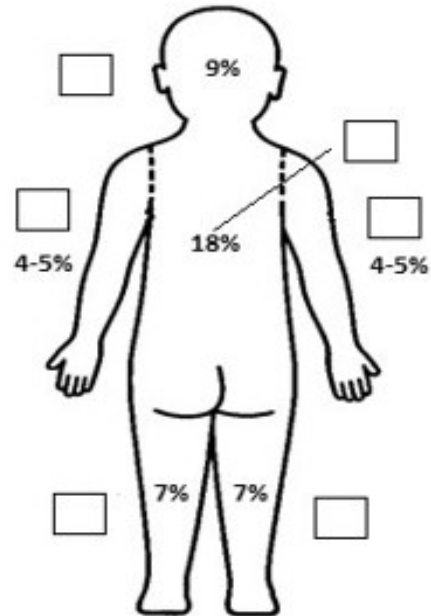
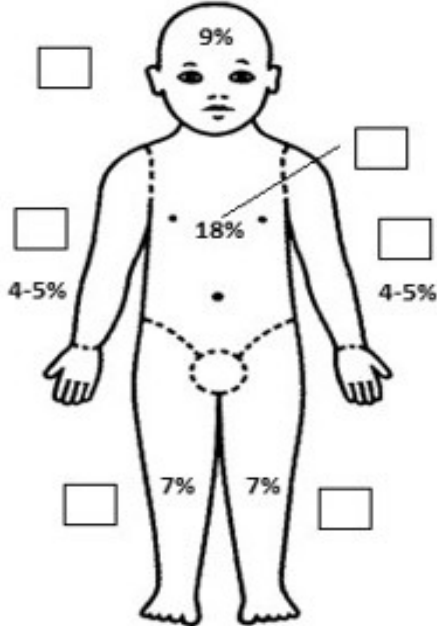
ФИО пациента Тип ВБЭ	Дата рождения Дата осмотра	Максимально возможный балл	Фактические баллы пациента
Параметры	Оценка параметров		
Ногти	Потеря ногтей ÷ 4 Дистрофия ногтей ÷ 8	5	
Очаги поражения	1/2 x % поражения кожи: пузыри, эрозии, корки, заживающие очаги, эритема, атрофические рубцы, не учитывается диспигментация и хорошо зажившие рубцы	50	
Полость рта	0 — слизистые не поражены 1 — редкие пузыри/эрозии	5	
Глаза	2 — частые пузыри 3 — персистирующие симптомы, ранние структурные аномалии	5	
Гортань	4 — умеренные структурные аномалии 5 — тяжелые структурные аномалии (см. ниже детализацию баллов для каждого участка)	5	
Пищевод		5	
Рубцы на коже кистей	0 — нет рубцевания 1 — милиумы и/или атрофические рубцы 2 — имеющиеся контрактуры или межпальцевые сращения 3 — явные контрактуры или проксимальные сращения 4 — между 3 до 5 5 — слияние всех пальцев в виде варежки	5	
Рак кожи (плоскоклеточная карцинома)	Количество злокачественных очагов +1 для метастазов в локальные/региональные лимфоузлы +2 для отдаленных метастазов, (максимум 5 баллов)	5	
Хронические язвы наблюдаются более 6/12 мес.	0 — нет 1 — < 1 % поверхности кожи (1 % — размер ладони) 2—1–2 % 3—2–5 % 4—5–10 % 5 — > 10 %	5	
Рубцовая алопеция вследствие БЭ	0 — алопеция отсутствует 1 — поражение 1–19 % волосистой части кожи головы 2—20–39 % 3—40–59 % 4—60–79 % 5—80–100 %	5	
Недостаточность питания	0–5 (где 0 — норма и 5 — кахексия)	5	
Общее количество баллов		100	

ПРИЛОЖЕНИЕ Д. Пример подсчета баллов при буллезном эпидермолизе

1. **Ногти.** Внесите число, соответствующее количеству пораженных или утраченных ногтей в каждую клетку и сложите сумму по горизонтали

параметры	правая кисть	Левая кисть	правая стопа	Левая стопа	итого А	итого В	Общее количество баллов
Отсутствие ногтей	+	+	+	+	=	$\div 4 =$	} =
Дистрофия ногтей	+	+	+	+	=	$\div 8 =$	
Нормальные ногти							
Итого	5	5	5	5			

2. **Площадь поражения.** Заштрихуйте зоны поражения на схеме, затем определите процент для каждого участка и внесите полученные значения в соответствующие клеточки. Например, если поражена половина туловища спереди, внесите 9% в соответствующую клеточку. Площадь ладони пациента соответствует 1% от общей площади поверхности его тела.



Площадь поражения спереди (%)
 Площадь поражения сзади (%)
 Спереди + сзади (%)

$\div 2$ — площадь поражения