

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На ПРАВАХ РУКОПИСИ

Пильгуй Элеонора Игоревна

**ПРОФИЛАКТИКА ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ
БУЛЛЁЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ**

3.1.21 – Педиатрия

3.1.23 – Дерматовенерология

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук Макарова Светлана Геннадиевна

доктор медицинских наук, профессор Мурашкин Николай Николаевич

Москва - 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1. Врождённый буллёзный эпидермолиз – история изучения, эпидемиология, молекулярно-генетические основы и клинические формы заболевания.....	12
1.2. Инфекционные осложнения кожного процесса и их профилактика при врожденном буллезном эпидермолизе	24
1.3. Ветряная оспа и опоясывающий герпес – эпидемиология, клинические разновидности и особенности кожного синдрома.....	26
1.4. Принципы профилактики вакциноуправляемых инфекций у детей с врожденным буллезным эпидермолизом.....	32
1.5. Поражения кожного покрова и риски развития полиорганных осложнений у детей с врождённым буллёзным эпидермолизом при инфицировании вирусом ветряной оспы.....	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Объём исследования.....	40
2.2. Дизайн исследования.....	41
2.3. Анализируемые параметры.....	41
2.4. Характеристика вакцины от ветряной оспы и противопоказания для вакцинации.....	45
2.5. Статистические методы исследования.....	46
ГЛАВА 3. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ВАКЦИНАЛЬНЫЙ АНАМНЕЗ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЁННЫМ БУЛЛЁЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ, ВКЛЮЧЁННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ	
3.1. Географическая характеристика обследованной группы больных.....	48
3.2. Распределение пациентов по формам врождённого буллёзного эпидермолиза и частота осложнений у данной категории больных.....	50

3.3. Вакцинальный анамнез пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом.....	52
--	-----------

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ БУЛЛЕЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ.....

4.1. Результаты оценки тяжести течения ветряной оспы у детей с врожденным буллезным эпидермолизом.....	55
---	-----------

4.2. Результаты анализа иммунного ответа у пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом.....	56
---	-----------

ГЛАВА 5. ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКЦИНАЦИИ ОТ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ БУЛЛЕЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ.....

5.1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом, направленных на вакцинацию.....	59
---	-----------

5.2. Результаты оценки безопасности вакцинации от ветряной оспы детей с врожденным буллезным эпидермолизом.....	63
--	-----------

5.3. Оценка эффективности вакцинации от ветряной оспы детей с врожденным буллезным эпидермолизом.....	66
--	-----------

5.4. Анализ корреляционных связей между уровнем <i>IgG</i> к <i>VZV</i> и рядом лабораторных показателей.....	68
--	-----------

ГЛАВА 6. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ.....72

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....79

ВЫВОДЫ..... 85

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... 87

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... 89

ПРИЛОЖЕНИЕ..... 103

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БЭН - белково-энергетическая недостаточность

ВБЭ – врождённый буллёзный эпидермолиз

ВИЧ – вирус иммунодефицита

ВО – ветряная оспа

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГНЦДК Минздрава России – ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России

ДБЭ – дистрофический буллёзный эпидермолиз

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови

ЖДА – железодефицитная анемия

НКПП РФ – Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации

НИР – научно-исследовательская работа

ОПН – отделение патологии новорождённых

ПБЭ – простой буллёзный эпидермолиз

ПогрБ – пограничный буллёзный эпидермолиз

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» - федеральное государственное автономное учреждение «Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФО – Федеральный округ

ХИБ-инфекция – гемофильная инфекция

IgG VZV – иммуноглобулин G к вирусу ветряной оспы

Varicella Zoster Virus (VZV) – вирус ветряной оспы

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Врожденный буллезный эпидермолиз – это группа редких наследственных заболеваний, патогенетической основой которых является несостоятельность межклеточных связей в эпидермисе и дермально-эпидермальном соединении, а клиническим проявлением – образование пузырей на коже и/или слизистых оболочках как самопроизвольно, так и вследствие минимального физического и/или химического воздействия [9,66,79,122]. Тяжесть патологического процесса разных форм ВБЭ не одинакова и зависит от генетически обусловленного молекулярного дефекта [90,102,126]. Возникающие при тяжелых формах заболевания поражения кожного покрова в виде персистирующих эрозивных дефектов, приводящих к аномальному заживлению ран и хроническому рубцеванию, мультисистемность процесса с вовлечением внутренних органов и систем существенно влияют на качество и продолжительность жизни пациентов с ВБЭ [55,76].

В настоящее время не разработано патогенетических методов терапии ВБЭ, поэтому целью ведения пациентов является облегчение симптомов заболевания и профилактика осложнений [56,64].

Одним из наиболее серьезных осложнений ВБЭ являются кожные инфекции, риск присоединения которых увеличен в виду тяжелого распространенного поражения кожи [9,106]. Дисфункция эпидермального барьера при всех формах заболевания, белково-энергетическая недостаточность и иммунологические отклонения при тяжелом течении ВБЭ способствуют колонизации кожи патогенными микроорганизмами, приводят к инфицированию раневых поверхностей и замедляют репаративные процессы [73,101]. Сепсис, возникающий как осложнение кожной инфекции, является одной из частых причин смертности пациентов раннего возраста с ВБЭ [74].

Особую опасность для детей с ВБЭ представляет вирус ветряной оспы (VZV) [109]. Ветряная оспа является острым, высококонтагиозным заболеванием, характеризующимся появлением на коже распространенной зудящей везикулярной сыпи, сопровождающейся лихорадкой, общим недомоганием [24,44]. Несмотря на то, что ветряная оспа является относительно доброкачественным детским заболеванием, течение ее может осложняться вирусной пневмонией или энцефалитом особенно у лиц с иммунодефицитными состояниями. Формирование обезображивающих рубцов нередко является следствием вторичного инфицирования везикул. У 10-20 % лиц, перенесших ветряную оспу, возможны рецидивы опоясывающего герпеса, характеризующегося болезненными высыпаниями и в 15% случаев постгерпетической невралгией [19,21,107]. У детей с тяжелыми формами ВБЭ инфекция, вызванная вирусом *Varicella zoster*, может оказаться смертельным осложнением [125].

В настоящее время во многих странах ветряная оспа и опоясывающий герпес переходят в категорию вакциноуправляемых заболеваний [83,85]. Результаты зарубежных исследований по эффективности и безопасности вакцины от ветряной оспы представлены экспертами ВОЗ. Анализ обоснованности затрат на массовую иммунизацию подтвердили целесообразность внедрения вакцинопрофилактики ветряной оспы в программы иммунизации детей [103,108].

Степень разработанности темы

Согласно современным международным экспертным рекомендациям врожденный буллезный эпидермолиз не является противопоказанием для вакцинации. Наоборот, дети с ВБЭ имеют совокупность причин, увеличивающих риск развития вакциноконтролируемых инфекций, что требует проведения своевременной иммунизации [9,12]. В Российской Федерации вакцинация детей с ВБЭ затруднена в связи с редкой встречаемостью генодерматоза и дефицитом опыта специалистов в ведении

пациентов, а также распространенным среди врачей «настороженным» отношением к вакцинации данной категории больных.

Обзор современной мировой и отечественной литературы подтвердил отсутствие исследований по оценке эффективности и безопасности вакцины от ветряной оспы у детей с врожденным буллезным эпидермолизом. Это обусловило актуальность, научную и практическую значимость диссертационной работы. Результаты исследований способствовали разработке рекомендаций по вакцинации детей с ВБЭ.

Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность вакцинации против ветряной оспы у детей с врожденным буллезным эпидермолизом.

Задачи исследования:

1. Провести анализ вакцинального статуса у детей с врожденным буллезным эпидермолизом
2. Оценить тяжесть течения ветряной оспы у детей с врожденным буллезным эпидермолизом
3. Провести анализ показателей иммунного ответа у детей с врожденным буллезным эпидермолизом, перенёсших ветряную оспу
4. Оценить переносимость вакцины от ветряной оспы пациентами с врожденным буллезным эпидермолизом
5. Оценить уровень защитных антител у пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом после введения первой и второй дозы вакцины на основании лабораторных показателей
6. На основании полученных данных разработать рекомендации по вакцинации от ветряной оспы детей с врожденным буллезным эпидермолизом

Научная новизна

Впервые в России проведено изучение охвата иммунизацией детей с врожденным буллезным эпидермолизом в соответствии с национальным календарём профилактических прививок.

Впервые у детей с врождённым буллёзным эпидермолизом выполнено изучение уровня *IgG* к *VZV* после перенесённой ветряной оспы.

Впервые на основании регистрации поствакцинальных реакций проведена оценка безопасности вакцины от ветряной оспы у детей с различными формами врождённого буллёзного эпидермолиза.

Впервые проведено изучение уровней антител у детей с врождённым буллёзным эпидермолизом после вакцинации от ветряной оспы

Полученные результаты позволили разработать рекомендации по иммунопрофилактике ветряной оспы у детей с врождённым буллёзным эпидермолизом.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты, полученные в ходе исследовательской работы, свидетельствуют о низком охвате иммунизацией детей с врождённым буллёзным эпидермолизом. Установлено, что у детей с ВБЭ ветряная оспа имеет склонность к осложнённому течению. Выполненное исследование показало хороший профиль безопасности и эффективности вакцины от ветряной оспы у детей с ВБЭ. Таким образом, своевременная иммунизация данной категории пациентов снижает риск развития вакциноуправляемых заболеваний и кожных инфекций, осложняющих течение ВБЭ. На основании полученных данных разработаны рекомендации по вакцинопрофилактике от ветряной оспы детей с врождённым буллёзным эпидермолизом.

Методология и методы исследования

Проведено одномоментное ретроспективное и проспективное исследование, в ходе которого был изучен вакцинальный статус детей с ВБЭ. Детям, перенесшим ветряную оспу, выполнен анализ иммунного ответа по уровню антител. Всем пациентам, направленным на вакцинацию, дана клинико-лабораторная характеристика, а также определены уровни защитных антител у этой группы пациентов после введения первой и второй дозы вакцины. Проведена оценка безопасности вакцины от ветряной оспы и разработаны рекомендации по иммунизации данной категории больных.

Статистические методы использовались в соответствии с принципами доказательной медицины.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Охват иммунизацией детей с врождённым буллёзным эпидермолизом характеризуется низкими показателями в связи с частыми медицинскими отводами от вакцинации, которые выдают педиатры и дерматологи, курирующие данную категорию пациентов.

2. Ветряная оспа у детей с врождённым буллёзным эпидермолизом имеет склонность к среднетяжелому и тяжелому развитию, осложняющему течение основного заболевания и, зачастую, сопровождается вторичным инфицированием раневых поверхностей.

3. Результаты лабораторных исследований свидетельствуют о достаточной степени напряжённости иммунного ответа после перенесённой ветряной оспы у детей с врождённым буллёзным эпидермолизом.

4. Вакцина от ветряной оспы показала хороший профиль безопасности у детей с врождённым буллёзным эпидермолизом: не было зарегистрировано острых аллергических реакций, ухудшения основного заболевания, появления высыпаний, свойственных ветряной оспе у всех участников исследования; минимальные поствакцинальные реакции в виде покраснения, болезненности и субфебрилитета отмечены у малого процента участников.

5. Дети с врождённым буллёзным эпидермолизом продемонстрировали высокую степень иммунологической эффективности вакцинации от ветряной оспы: у 88,5% детей после введения первой дозы и у 94% детей после введения второй дозы сформировался достаточный уровень защитных антител.

6. Тяжёлое поражение кожного покрова, наличие отклонений лабораторных показателей не должны являться показанием к медицинским отводам от вакцинации детей с врождённым буллёзным эпидермолизом, иммунизацию которых необходимо проводить, учитывая противопоказания и все правила техники вакцинации данной категории больных.

Внедрение результатов исследования в практическую деятельность

Рекомендации используются в федеральном государственном автономном учреждении «Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, государственном автономном учреждении здравоохранения «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Татарстан, государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Краевой клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края, государственном бюджетном учреждении Ростовской области «Областная детская клиническая больница».

Материалы диссертационного исследования внедрены в учебный процесс ординаторов 1 года обучения федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается использованием достаточного количества пациентов в группах с учетом орфанного характера патологии. В ходе работы проведен необходимый объем клинических и лабораторных исследований. Для обработки полученных данных задействованы современные статистические методы.

Апробация работы

Материалы диссертации были представлены в рамках I научно-практической конференции Южного федерального округа

«Дерматологические чтения в педиатрии» (Краснодар, 2021), IV Всероссийской научно-практической конференции «Осенние Филатовские чтения – важные вопросы детского здоровья» (Смоленск, 2022), образовательного проекта: Школа здоровья детей: эксперты о вакцинопрофилактике (Москва, 2023).

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе 3 работы в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикаций результатов диссертационных исследований, в том числе в одном журнале, цитируемом международной базой данных Scopus.

Личный вклад автора

Автором проведён обзор литературы по данной научной проблеме, определены цель и задачи научного исследования, положения, выносимые на защиту, разработан дизайн, сформированы группы для каждого этапа работы, выполнена клиническая работа с пациентами, проведены создание, обработка, анализ базы данных и интерпретация полученных результатов с написанием публикаций.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 104 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания методов и объёма проведенных исследований, 3 глав собственных исследований, заключения, основных выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 130 источников, среди которых 60 отечественных и 70 иностранных, приложения. Диссертационная работа иллюстрирована 28 рисунками и 6 таблицами.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Буллезный эпидермолиз — история изучения, эпидемиология, молекулярно-генетические основы и клинические формы заболевания

Врождённый буллезный эпидермолиз (ВБЭ) включает четыре формы заболеваний – простую, дистрофическую, пограничную и синдром Киндлер [9,89].

ВБЭ представляет собой совокупность редких генетически и фенотипически неоднородных форм заболевания, характерным клиническим симптомом которых является спонтанно, а иногда и в результате минимального воздействия, образование пузырей и эрозий на коже и/или слизистых оболочках [18,79].

«Для ВБЭ свойственно непрерывное течение заболевания, дебют которого наблюдается с рождения или с первых месяцев жизни. Тяжелое поражение кожного покрова обуславливает высокую смертность детей уже в период новорожденности или в первые месяцы жизни» [51]. Пациенты, выжившие в детстве, имеют высокие показатели летальности во взрослом возрасте от злокачественных новообразований или от явлений полиорганной недостаточности» [75,76].

Вехи изучения буллезного эпидермолиза берут начало со второй половины XIX в., когда впервые в 1870 г. австрийский дерматолог F. Hebra описал детей с пузырями на коже, развившимися с рождения, и назвал болезнь «наследственной пузырьчаткой». Термин «наследственный буллезный эпидермолиз» предложен в 1886 г. представителем немецкой дерматологической школы H. Kobner и используется по настоящее время. На дерматологической секции Международного съезда врачей 1897 г. проведена демонстрация пациента с состоянием, названным «врожденный буллезный акантолиз», впоследствии описанным F. Weber (в 1926 г.) и E. Cockayne (в 1938 г.) как локализованная форма ВБЭ и выделением самостоятельного синдрома, получившего название по авторам – Weber-Cockayne.

Еще в 1903 г. отечественный дерматолог В. Станиславский обнаружил выраженные изменения эластических волокон дермы и рассматривал это состояние как вариант атрофий и дистрофий кожи, а в 1928 г. Л. Машкиллейсон, описывая пациентов с характерными пузырьными элементами с рождения, назвал эти явления «врожденной буллезно-атрофической дистрофией».

Поражение кожи при ВБЭ с преимущественным поражением кистей и стоп было названо герпетиформным буллезным эпидермолизом Dowling-Meera, описавшими состояние в 1954 г.

Молекулярная основа ВБЭ впервые определена в 1991 г. J. Bonifas и соавт., которые обнаружили доминантное наследование простой формы ВБЭ в двух семьях и определили мутации в генах *KRT5* и *KRT14*, ответственных за кодирование спаренных кератинов. Впоследствии в 1993-1994 гг. путем секвенирования по Сэнгеру было подтверждено доминантное и рецессивное наследование мутации гена *COL7A1*, что определило генетический дефект дистрофического ВБЭ. Мутации в гене *KIND1*, свойственные пациентам с синдромом Киндлер (пузыри в различных слоях эпидермиса, пойкилодермия и фоточувствительность) описаны в 2003 г.

В целях улучшения понимания патогенеза ВБЭ и оптимизации терапевтических стратегий изучение генетических модификаций болезни продолжается по настоящее время.

Согласно обзору мировой литературы долгие годы частота встречаемости ВБЭ была неизвестна. После формирования в США в 1986 г. Национального регистра больных с ВБЭ аналогичные документы стали формироваться в странах Европы, Азии и Австралии [69,80,100,113,122]. Так, в Италии по состоянию на 2002 г. общая распространенность заболевания составила 10,1 на 1 млн. чел, а частота 20,1 на 1 млн. новорожденных [123]. По данным национальной базы больных ВБЭ в Великобритании около 5000 человек имеют различные формы ВБЭ [105]. Информация о пациентах с ВБЭ постоянно обновляется в базе данных Международной ассоциации больных

ВБЭ – DEBRA (Distrophic Epidermolysis Bullosa Research Association) [70]. Медицинские центры, курирующие пациентов с ВБЭ, находятся на территории Австрии, Венгрии, Румынии, Хорватии, России и ряда других стран.

«Имеющиеся данные свидетельствуют о значительной неоднородности заболеваемости ВБЭ в разных странах, например, в Северной Ирландии она составляет 1,4 на 1 млн. рожденных живыми в год, в США – 19,6, а в Румынии 25 на 1 млн. рожденных живыми в год» [81]. Распространенность ВБЭ (на 1 млн. населения) также имеет значительную региональную вариабельность: от 3,8 в Дании до 49,0 в Шотландии[96].

Выявленная гетерогенность территорий по распространенности ВБЭ может быть обусловлена частотой встречаемости мутации в популяции, наследуемой от одного предка, или же быть ошибочной в связи с дефектом охвата популяции и гиподиагностикой редкого заболевания [9,13,41].

В Российской Федерации централизованный статистический учет больных не ведется. Согласно исследованиям, проведенным на базе ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения России в 2017 г. средний показатель распространенности ВБЭ по 70 субъектам РФ составлял 3,64 на 1 млн. населения с вариабельностью показателей от 0 до 19,73 на 1 млн. населения. Наибольшие значения отмечены в двух субъектах Северо-Кавказского ФО (Республика Дагестан и Чеченская Республика) и субъекте Сибирского ФО (Томская область) [26]. Однако эти данные сформированы на основании фенотипической диагностики и не могут создать представлений об истинной распространенности ВБЭ в РФ.

Гендерных различий в распространенности ВБЭ по отдельным регионам также не выявлено [9,18].

По данным клинико-эпидемиологического исследования, проведенного сотрудниками ГБУЗ «Московского научно-практического центра дерматологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы за

период 2013-2017 гг. был отмечен низкий показатель распространенности ВБЭ в столице, который составил 0,4 случая на 100 тыс. населения [43].

Согласно наблюдениям специалистов отделения дерматологии с группой лазерной хирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» отмечена широкая региональная вариабельность заболевания (рисунок 1). За период 2015-2019 гг. в отделении прошли лечение и реабилитацию свыше 480 пациентов с ВБЭ из 81 региона РФ в возрасте от 2 мес. до 17 лет.

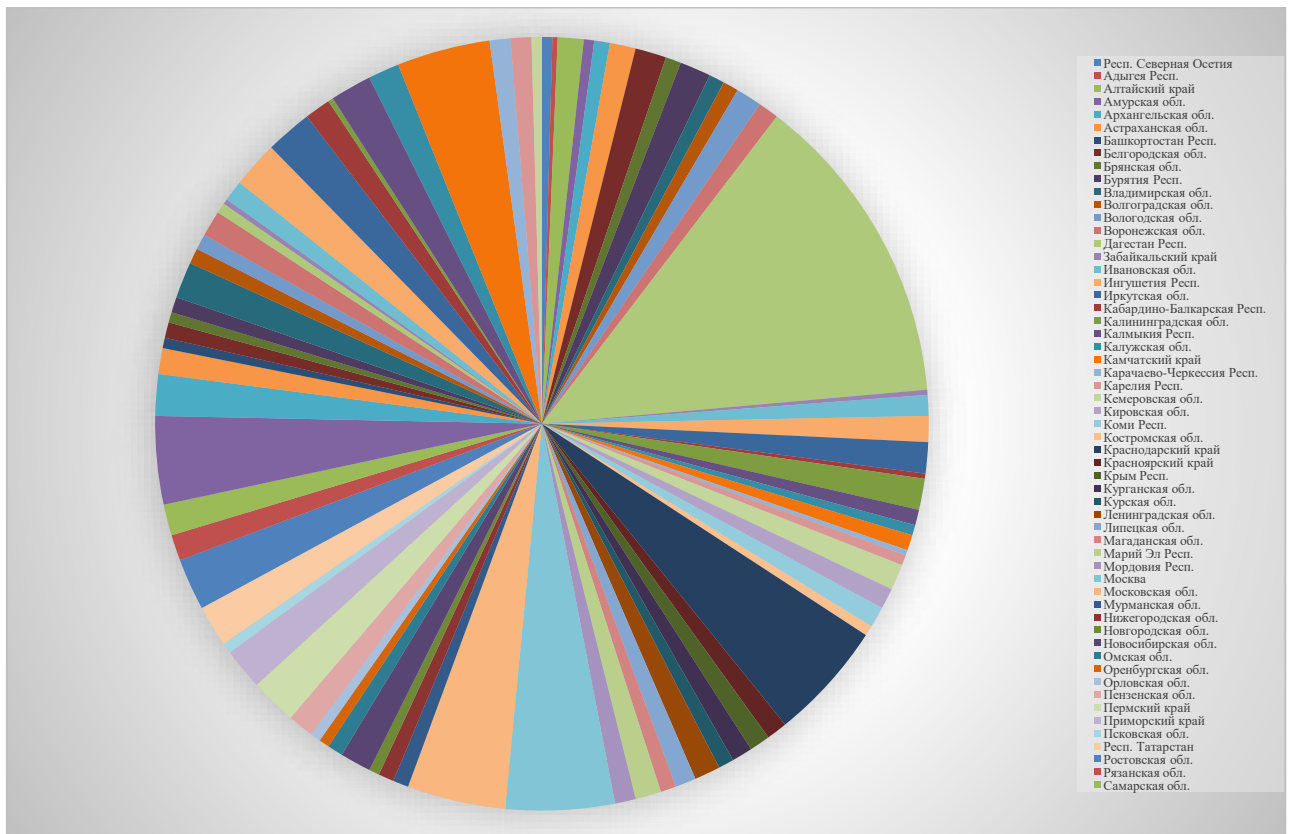


Рисунок 1. Распределение детей с врождённым буллёзным эпидермолизом по субъектам Российской Федерации в соответствии с их количеством по регионам [9]

В целом «показатели распространенности ВБЭ в России совпадают с данными стран Европы и США с преобладанием пациентов младшего возраста, что объясняется высокой смертностью этих больных» [9], не доживающих до старшего возрастного периода. Ориентировочная частота встречаемости ВБЭ колеблется от 3,8 до 20,1 на 1 млн. живых новорожденных во всем мире.

«В соответствии с Федеральным законом «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», орфанными заболеваниями являются те, распространенность которых не превышает 10 случаев на 100 тыс. населения» [43]. Таким образом, ВБЭ можно отнести к группе орфанных заболеваний, требующих совершенствования комплекса лечебно-диагностических мероприятий и профилактики осложнений [68].

Все формы ВБЭ развиваются в результате молекулярных дефектов в генах, ответственных за структурные белки в коже, уменьшение или полное отсутствие продукции которых приводит к разделению слоев кожного покрова и клинически выражается появлением пузырей и эрозий [126].

ВБЭ — заболевание с аутосомно-доминантным или аутосомно-рецессивным типом наследования. При условии болезни у одного из родителей доминантный ген обеспечивает передачу дефектной информации с 50%-ой вероятностью в каждом поколении и со 100%-ой, если поражены и мать, и отец. В последние годы наблюдается появление случаев *de novo* без наследственной отягощенности. При аутосомно-рецессивном типе манифестация заболевания совершится в том случае, если каждый родитель является носителем дефектного гена, при этом отмечается только 25%-ая вероятность дебюта заболевания у ребенка. Наиболее тяжелые формы ВБЭ имеют рецессивный тип наследования и сопровождаются, помимо поражений кожи, другими полиорганными осложнениями. В настоящее время не существует скрининговых систем, позволяющих выявить данную генетическую мутацию в антенатальном периоде [92,127].

Клиническая форма заболевания и тяжесть патологического процесса при разных формах ВБЭ полиморфны и зависят от дефектов генов, кодирующих структурные белки и их локализации. В настоящее время база OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man — Менделеевское наследование у человека) содержит описания 24 генов, мутации которых определяют фенотипы ВБЭ.

В классификацию ВБЭ согласно консенсусу Третьего международного согласительного совещания 2014 г. включены 4 основных типа ВБЭ, каждый из которых имеет подтипы (таблица 1):

1. «ПБЭ — простой буллезный эпидермолиз (формирование пузыря на уровне базального слоя эпидермиса и супрабазально) развивается вследствие мутаций в 13 различных генах

2. ПгрБЭ — пограничный буллезный эпидермолиз (формирование пузырей на уровне светлой пластинки (*lamina lucida*) и базальной мембраны) развивается в результате мутаций в 8 разных генах

3. ДБЭ - дистрофический буллезный эпидермолиз (формирование пузырей на уровне плотной пластинки (*lamina densa*) и базальной мембраны) развивается в результате мутации гена *COL7A1*

4. Синдром Киндлер, при котором пузыри формируются на разных уровнях в эпидермисе, вызывается мутациями в гене *FERMT1*»

Каждый из перечисленных типов ВБЭ представлен несколькими подтипами с характерными клиническими, генетическими, гистологическими и биохимическими признаками. При этом для всех вариантов ВБЭ характерна механическая «хрупкость» кожи, приводящая к формированию пузырей и эрозий. В большинстве случаев наблюдается аномальное заживление эрозивных дефектов с формированием гипертрофической грануляционной ткани и рубцевания, а в старшем возрасте в 44% случаев, развитие базальноклеточной карциномы [73].

Специфическими поражениями кожи и ее придатков при вариантах тяжелого течения ВБЭ являются контрактуры, псевдосиндактилии, дистрофия или полное отсутствие ногтевых пластин. Реже встречаются такие кожные симптомы, как кератодермия ладоней и подошв, дисхромия, алопеция, гипо- или гипергидроз.

Таблица 1. Основные типы и подтипы врождённого буллёзного эпидермолиза по J.Fine соавт., 2014 [79]

Основной тип ВБЭ	Основной подтип ВБЭ	Дефектный белок-мишень
I Простой буллёзный эпидермолиз (ПБЭ)	1. Супрабазальный: • синдром отслаивания кожи	Трансглутаминаза 5
	• поверхностный	Данные отсутствуют
	• акантолитический	Десмоплакин Плакоглобин
	• синдромы хрупкости кожи - с дефицитом десмоплакина - с дефицитом плакоглобина - с дефицитом плакофиллина	Десмоплакин Плакоглобин Плакофиллин
	2. Базальный: • локализованный	K5, K14
	• генерализованный тяжёлый	K5, K14
	• генерализованный среднетяжелый	K5, K14
	• с пятнистой пигментацией	K5
	• кольцевидный мигрирующий	K5

Таблица 1. Основные типы и подтипы врождённого буллёзного эпидермолиза по J.Fine соавт., 2014 [79] (продолжение)

Основной тип ВБЭ	Основной подтип ВБЭ	Дефектный белок-мишень
I Простой буллёзный эпидермолиз (ПБЭ)	<ul style="list-style-type: none"> • аутосомно-рецессивный K14 	K14
	<ul style="list-style-type: none"> • с мышечной дистрофией 	K14
	<ul style="list-style-type: none"> • с атрезией пилорического отдела желудка 	Плектин, $\alpha\delta\beta 4$ -интегрин
	<ul style="list-style-type: none"> • ПБЭ-Огна 	Плектин, K14
	<ul style="list-style-type: none"> • аутосомно-рецессивный с дефицитом ВР 230 	Антиген буллёзного пемфигоида (ВР 230)
	<ul style="list-style-type: none"> • аутосомно-рецессивный с дефицитом экзофиллина-5 	Экзофиллин-5
II Пограничный буллёзный эпидермолиз (ПгрБЭ)	1. Генерализованный: <ul style="list-style-type: none"> • тяжёлый генерализованный 	Ламинин-332
	<ul style="list-style-type: none"> • средне-тяжёлый генерализованный: <ul style="list-style-type: none"> - с атрезией пилоруса - с поздней манифестацией - с поражением органов дыхания и почек 	Ламинин-332, коллаген XVII типа $\alpha\delta\beta 4$ -интегрин Коллаген XVII типа
	2. Локализованный: <ul style="list-style-type: none"> • локализованная форма 	Интегрин $\alpha 3$ субъединица Коллаген XVII типа $\alpha\delta\beta 4$ -интегрин
	<ul style="list-style-type: none"> • инверсная форма 	Ламинин-332
<ul style="list-style-type: none"> • ЛОК-синдром (ларинго-онихо-кожный) 	Ламинин-332 альфа-3 цепь	

Таблица 1. Основные типы и подтипы врождённого буллёзного эпидермолиза по J.Fine соавт., 2014 [79] (продолжение)

Основной тип ВБЭ	Основной подтип ВБЭ	Дефектный белок-мишень
<p>III Дистрофический буллёзный эпидермолиз (ДБЭ): A. Доминантный дистрофический буллёзный эпидермолиз</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ДДБЭ, генерализованная форма • ДДБЭ, акральная форма • ДДБЭ, узловатая форма (претибиальный) • ДДБЭ, пруригинозная форма • ДДБЭ с поражением только ногтевых пластин • ДДБЭ, буллёзный эпидермолиз новорожденных 	<p>Коллаген VII</p>
<p>B. Рецессивный дистрофический буллёзный эпидермолиз (РДБЭ)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • РДБЭ, тяжёлая генерализованная форма • РДБЭ, среднетяжелая генерализованная форма • РДБЭ, инверсная форма • РДБЭ, узловатая форма (претибиальный) • РДБЭ, пруригинозная форма • РДБЭ, центростремительная форма • РДБЭ, буллезный эпидермолиз новорожденных • РДБЭ, локализованная форма 	<p>Коллаген VII</p>
<p>IV Синдром Киндлер</p>		<p>Киндлин -1</p>

Помимо поражения кожного покрова и слизистых оболочек различные типы и подтипы буллезного эпидермолиза могут характеризоваться мультисистемными осложнениями [75,76].

Поражение органа зрения при ВБЭ может сопровождаться рядом симптомов, варьирующих от слабовыраженной инъекции конъюнктивы до тяжелых рубцовых изменений век, с вовлечением роговицы, конъюнктивы. Признаки поражения органа зрения могут дебютировать в разном возрасте и выражаться слезотечением, светобоязнью, глазной болью, эктропионом, везикулезом, эрозиями и язвами роговицы, кератопатией и другими осложнениями. Патология глаз может носить как острый, так и хронический характер и требует регулярного офтальмологического наблюдения [86].

Легкая ранимость слизистой оболочки полости рта, невозможность полноценного его открытия из-за рубцов в периоральной области приводит к бактериальной контаминации и, как следствие, прогрессированию кариеса, а при тяжелых формах - постепенной потере зубов [25].

Пациенты с ВБЭ, особенно при пограничном и дистрофическом вариантах болезни, подвержены более высокому риску развития кардиомиопатии. Дефицит микроэлементов, хроническая анемия, персистирующие вирусные и бактериальные инфекции, генетические мутации способствуют развитию и прогрессированию этого осложнения [82,118].

Гастроинтестинальные осложнения — одни из наиболее распространенных внекожных поражений при различных формах ВБЭ. В патологический процесс может быть «вовлечена слизистая оболочка полости рта, глотки, пищевода тонкого и толстого кишечника, что сопровождается нарушением процессов репарации с формированием грубой рубцовой ткани, нарушением структуры и функций органов и систем, например, развитием микростомии, анкилоглоссии, формированием стриктур пищевода, дисфагии, гастроэзофагального рефлюкса, хронических запоров» [54,79,117].

Молекулярные дефекты, приводящие к поражению кожного покрова, в ряде случаев могут способствовать поражению почечной ткани в виду единства структурных белков, присутствующих в обоих органах. Вовлечение почек и мочевыводящих путей описывается при различных формах ВБЭ и, особенно, при дистрофическом его варианте. Почечная недостаточность может явиться причиной смерти при рецессивном типе ВБЭ. Таким образом, нефроурологическое обследование должно относиться к рутинным методам диагностики пациентов с раннего детского возраста [71,78,91,130].

Важной составляющей ведения пациентов с ВБЭ является оценка нутритивного статуса и его оптимизация. Хроническое эрозирование и рубцевание слизистой оболочки органов желудочно-кишечного тракта, дисфагия, стриктуры пищевода, гастроэзофагальный рефлюкс, а также тяжелый кариес способствуют развитию недостаточности питания, которая наиболее выражена при генерализованных формах рецессивного дистрофического и пограничного ВБЭ и коррелирует с тяжестью кожного процесса. Недостаточное питание сопровождается белково-калорийным и микронутриентным дефицитом, приводящим к гиповитаминозам, неадекватному поступлению эссенциальных микроэлементов, ответственных за реализацию иммунных функций, что определяет высокую подверженность этих пациентов к инфекционным заболеваниям [14,129]. Хронические отклонения в нутритивном статусе постепенно приводят к нарушению всех видов обмена веществ. На первых этапах формируется истощение депо гликогена и жира, приводящие к снижению концентрации белков сыворотки крови. Нарушенный белковый метаболизм способствует снижению синтеза иммуноглобулинов, приводя к иммунным сдвигам, изменению активности ферментов, а также уменьшению синтеза фибриногена и факторов свертываемости крови [30,93]

Усиленный катаболизм на фоне хронического воспаления, потеря крови и серозной жидкости в открытых ранах при тяжелых формах ВБЭ,

риск присоединения вторичной инфекции увеличивают потребности организма пациентов в нутриентах [9,110].

«Недостаточное поступление витаминов запускает каскад метаболических отклонений, которые приводят сначала к функциональным, а затем и к морфологическим изменениям в органах и тканях. Нутриентный дефицит способствует снижению ферментативной активности, нарушению процессов переваривания и всасывания и, как следствие, ослаблению барьерной функции кишечника и снижению местного иммунитета» [31,39].

«Таким образом, при тяжелых формах ВБЭ развивается порочный круг», когда имеющиеся проявления болезни приводят к отклонению в нутритивном статусе, что способствует утяжелению клинических симптомов самого заболевания» [110].

Одной из сложных и распространенных проблем ведения пациентов с ВБЭ является коррекция железодефицитной анемии. На сегодняшний день, очевидно, что генез данного осложнения имеет полиэтиологический характер [120]. Согласно основным положениям, ЖДА, отчасти, связана с недостаточностью питания и развивается в результате нарушения процессов глотания и всасывания, а также потери форменных элементов крови из-за аплазии кожи и повреждения слизистых оболочек. Также имеет место теория возникновения ЖДА, как аутоиммунного расстройства вследствие хронического воспаления, персистирующей инфекции, которые ведут к изменениям нормального метаболизма эритроцитов [73,84,114].

Многие из пациентов с тяжелыми формами ВБЭ находятся в состоянии хронической гипоксии, связанной с потерей белка, железа и форменных элементов крови. Выраженность гипоксии зависит от характера и площади поражения, что жизненно важно для детей раннего возраста, кожный покров которых участвует в процессах дыхания. Хроническое воспаление и непрерывная потеря белка у таких пациентов приводят к вторичным иммунопатиям, определяющим хроническое инфицирование и зачастую

хроническое носительство вирусов, что может в дальнейшем способствовать злокачественному перерождению [75].

Учет всех вышеперечисленных факторов при оценке статуса пациента требует разработки схемы восполнения дефицита питания и коррекции ЖДА, которая в большинстве случаев сопутствует всем пациентам с тяжелыми формами ВБЭ [110].

Таким образом, учитывая тяжелое непрерывное течение кожного процесса, зачастую, наличие полиорганной патологии, пациенты с ВБЭ требуют мультисистемного и персонифицированного терапевтического подхода, совершенствования комплекса мер по оптимизации диагностики и реабилитации [129].

1.2. Инфекционные осложнения кожного процесса и их профилактика при врожденном буллезном эпидермолизе

Обширное поражение кожного покрова у детей с ВБЭ приводит к нарушению его барьерных функций, тем самым способствует высокому риску присоединения кожных инфекций. Значительные потери белка, макро- и микроэлементов через раневые поверхности, иммунологические и гематологические отклонения, в том числе лейкопения и анемия ослабляют сопротивляемость организма и определяют развитие инфекционных осложнений у детей с ВБЭ. Наиболее частыми возбудителями являются *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, возможно присоединение грамотрицательной флоры, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* [14,72,106].

Новорожденные и дети младшего возраста значительно подвержены риску смерти в результате присоединения инвазивных форм инфекционных осложнений. В частности, именно сепсис часто является причиной смертности пациентов с ВБЭ, особенно в период новорожденности при пограничной и рецессивно-дистрофической форме заболевания. В ходе крупного эпидемиологического исследования, проведенного на территории США в период с 1986 по 2002 гг. ($n = 3\ 280$), среди основных причин смерти

у детей с ВБЭ в порядке убывания были: сепсис, задержка физического развития, и дыхательная недостаточность [74].

Специфические особенности течения патологического процесса при ВБЭ обуславливают высокую подверженность инфекциям и их тяжелым осложнениям [9,112]. Этими особенностями являются:

- длительное и вялотекущее воспаление, обусловленное потерей рогового слоя на обширной раневой поверхности, накопление лимфы и межтканевой жидкости в ранах способствуют бактериальной колонизации;

- потеря биохимических компонентов крови, витаминов и микроэлементов через обширные эрозивные поверхности приводят к вторичному общему и местному иммунодефицитному состоянию;

- частое системное и местное назначение антибактериальных препаратов способствует повышенному риску развития резистентных бактериальных инфекций;

- иммунные нарушения в виде снижения фагоцитарной функции лимфоцитов и продукции иммуноглобулина, изменения соотношения T4+/T8+ лимфоцитов и уменьшение выработки интерлейкина 2 отягощают иммунный статус пациентов с ВБЭ. Тяжелые формы ВБЭ, в частности, пограничный генерализованный подтип, коррелируют со снижением продукции лимфоцитов;

- частые госпитализации с многочисленными инвазивными процедурами повышают риск инфицирования и бактериальных осложнений.

На сегодняшний день еще не создано эффективных методов лечения ВБЭ, однако, в ходе продолжающейся исследовательской деятельности, направленной на поиски новых подходов к лечению ВБЭ, особого прогресса достигли методы клеточной терапии с использованием аутологичных и аллогенных фибробластов, мезенхимальных стромальных клеток, а также генно-заместительная терапия с возможностью замены белка путем введения рекомбинантного коллагена VII, способного уменьшить «хрупкость» кожи [64,97].

Среди важных перспектив в терапии ВБЭ является совершенствование методов заживления ран. В этой связи предложено применение эндогенных антимикробных пептидов, подавляющих инфекции и стимулирующих активность адаптивной иммунной системы[66].

Наряду со всесторонним развитием экспериментальных методов лечения на сегодняшний день одним из основных терапевтических подходов к ведению пациентов с ВБЭ продолжает оставаться профилактика инфекционных осложнений [112,113].

Основополагающие профилактические мероприятия заключаются, прежде всего, в регулярном осмотре кожного покрова и правильном ведении наружного ухода за очагами поражения у пациентов с ВБЭ. Антисептическая обработка поверхностей, где проходит перевязка, и рук ухаживающего персонала, кварцевание, использование бактерицидных ламп позволяют снизить загрязненность воздуха помещений и возможность бактериальной контаминации раневых поверхностей [9,72].

Кроме того, важным аспектом профилактики инфекционной угрозы является своевременная иммунизация, препятствующая развитию вакциноуправляемых инфекций у детей с ВБЭ [27,125].

1.3. Ветряная оспа и опоясывающий герпес — эпидемиология, клинические разновидности и особенности кожного синдрома

Особую опасность для пациентов с ВБЭ представляют заболевания, сопровождающиеся эфлоресценциями, приводящими к нарушению целостности и без того уязвимого кожного покрова. Одним из таких заболеваний является ветряная оспа.

Ветряная оспа (В01.9 по МКБ-10) — это острое высококонтагиозное вирусное заболевание с повсеместным распространением, восприимчивость к которому составляет 95-100%. В то время, как в детстве ветряная оспа имеет относительно легкое течение, во взрослом возрасте она принимает более тяжелые формы. В период новорожденности и для лиц с иммунодефицитным

состоянием ветряная оспа может оказаться смертельным заболеванием [62,83,88].

Согласно эпидемиологическим данным до введения плановой вакцинации в странах с высокими доходами населения и умеренным климатом более 90% больных составляли дети до 10-летнего возраста. Во многих тропических странах чаще болеют люди старшего возраста. «Причины различий могут быть связаны со свойствами вируса ветряной оспы, климатическими особенностями и плотностью населения. В условиях как умеренного, так и тропического климата отмечается четкая сезонность с пиком заболеваемости в осенне-зимний период. Наблюдаются периодические крупные вспышки заболеваемости с цикличностью в 2-5 лет» [83]. Сельское население подвержено заболеваемости в меньшей степени, чем городское [67]. Согласно данным ВОЗ, смертность от ветряной оспы значительно ниже, чем от других инфекционных болезней, таких как малярия, ротавирусная инфекция, коклюш и пневмококковая инфекция, тем не менее, бремя заболеваемости ветряной оспой включает 4,2 млн. тяжелых осложнений, приводящих к госпитализации и более 4-ем тыс. смертельных исходов в год, способствуя значительным медицинским и социальным затратам. К факторам, определяющим тяжесть течения болезни и ее исходы, относятся возраст, беременность, отклонения в иммунном статусе [104,115].

В Российской Федерации на фоне снижения инфекционной заболеваемости значимость ветряной оспы остаётся высокой. Согласно рейтинговой оценке инфекционных болезней (без туберкулеза и ВИЧ-инфекции) ветряная оспа занимает второе место по величине экономического ущерба за период 2010–2020 гг. [3,10,60]. Данные, опубликованные в 2019 году, свидетельствуют, что заболеваемость ветряной оспой составила 559.1 случаев на 100 000 населения, а всего в России в 2019 году зафиксировано 820 тысяч случаев ветряной оспы. В структуре инфекционных болезней (исключая туберкулёз и ВИЧ) ветряная оспа продолжает сохранять лидирующие позиции, находясь на 2-3 месте после ОРВИ и острых

кишечных инфекций неустановленной этиологии. Заболевание регистрируются по всей территории России, причем в 48 регионах заболеваемость выше, чем в среднем по стране [4,34]. Основное число заболевших составляют дети, где наибольшая доля случаев заболевания приходится на период от одного года до 6 лет. Заболеваемость детей дошкольного возраста в 2021 г. по-прежнему занимает высокие показатели: «в возрастной группе 3–6 лет она составила более 4 тыс. на 100 тыс. детей, в группе детей 1–2 лет – 2 тыс. на 100 тыс. данного возраста. Вместе с тем в динамике заболеваемости детей дошкольного возраста, которая определяет многолетнюю цикличность эпидемического процесса ветряной оспы, наметились признаки очередного циклического подъема, что позволяет прогнозировать рост заболеваемости в последующие годы» [11,15].

Возбудителем ветряной оспы (*Herpesvirus varicella-zoster, VZV*) является ДНК-содержащий вирус, представитель семейства *Herpesviridae*. Известен единственный серотип, способный инфицировать только человека. Заражение ветряной оспой происходит воздушно-капельным и контактным путем. Проникая через слизистую верхних дыхательных путей, вирус размножается в ротоглотке, вызывая первичную вирусемию. В дальнейшем происходит активное размножение вирусных частиц в клетках ретикулоэндотелиальной системы с формированием вторичной вирусемии. Гематогенным путем вирус попадает в кожу и слизистые оболочки, где, оседая в клетках базального эпителиального слоя, приводит к вакуолизации, баллонной дистрофии, нарастающему отеку эпителия [44,83].

Общепринятой классификации ветряной оспы нет. В настоящее время более часто применяется классификация, предложенная Тимченко В.Н. (2001 г.) [20].

Классификация ветряной оспы.

По типу: 1. Типичные формы. 2. Атипичные формы: — рудиментарная; — пустулезная; — буллезная; — геморрагическая; — гангренозная; — генерализованная (висцеральная).

По тяжести: 1. Легкая форма. 2. Среднетяжелая форма. 3. Тяжелая форма. Критерии тяжести: — выраженность синдрома интоксикации; — выраженность местных изменений.

По течению (по характеру): 1. Гладкое. 2. Негладкое: — с осложнениями; — с наслоением вторичной инфекции; — с обострением хронических заболеваний

Инкубационный период, в среднем, составляет 14 суток (10-23 суток). Для продромального периода свойственны явления недомогания, субфебрильная или фебрильная лихорадка, возможно головные боли и боли в животе, которые бывают более выражены у людей старшего возраста и исчезают через 2-3 дня после появления сыпи.

Ветряная оспа характеризуется распространенными везикулярными высыпаниями и зудом с волнообразным их появлением. Возникновение первичных элементов, в большинстве случаев, начинается с волосистой части головы и лица, с дальнейшим распространением сыпи на кожу туловища и конечностей. Ладони и подошвы обычно не поражены.

Возбудитель, обладая тропностью к эпителию кожи и слизистых оболочек, вызывает локальное расширение кровеносных капилляров, серозный отёк, отслоение эпидермиса и обуславливает формирование характерных пятнисто-папулезно-везикулёзных элементов. Свежие везикулы напоминают мелкие капли воды, определяя симптом «росы на лепестке розы». Через 24-48 часов элементы покрываются корками, после отторжения которых, в ряде случаев, формируются поверхностные атрофические рубцы. Учитывая волнообразное появление высыпаний в течение 5-7 дней, можно говорить о полиморфизме клинической картины с одновременным наблюдением первичных и вторичных морфологических элементов сыпи — папул, везикул, корок [24,62]

На слизистых оболочках неба, носа, глотки, гортани, трахеи, ЖКТ, мочевыводящих путей и влагалища также возможно появление везикул с последующим образованием эрозий диаметром 2-3 мм.

Клинический диагноз ветряной оспы может быть выставлен при наличии распространенных поверхностных везикул на коже головы, туловища и конечностей. Симптомы недомогания, лихорадка не всегда сопутствуют развитию заболевания у детей, но имеют яркую картину во взрослом возрасте. Лабораторная диагностика ветряной оспы основывается «на выявлении ДНК вируса методом полимеразной цепной реакции или выделением VZV в культуре клеток из содержимого везикул, слюны, цереброспинальной жидкости». Менее чувствительным является метод прямой иммунофлюоресценции. Серологический скрининг для выявления специфических антител класса IgG используется для оценки специфического иммунитета в отношении ветряной оспы [15].

У детей, не страдающих хроническими заболеваниями, ветряная оспа представляет собой самокупирующееся заболевание. Однако, у иммунокомпроментированных лиц, имеющих онкопатологию, отклонения иммунного статуса, ВИЧ-инфицированных, получающих иммуносупрессивную или химиотерапию, возможно гематогенное распространение и диссеминация вирусной инфекции [27,46]. В США летальность составляет 1:50 тыс. населения, ежегодно до 6500 тыс. больных ветряной оспой госпитализируются [115].

Наиболее частым осложнением ветряной оспы является вторичная бактериальная стафилококковая и/или стрептококковая суперинфекция с развитием импетиго, фурункулеза, флегмоны и гангрены. В редких случаях возможна манифестация геморрагической формы ветряной оспы с кровоизлияниями в первичные элементы сыпи и осложнением в виде ДВС-синдрома. Гангренозная форма ветряной оспы характеризуется некротизацией элементов сыпи и свойственна для пациентов с лейкозом и другими иммуносупрессивными состояниями. Диссеминация вирусной инфекции способствует генерализации высыпаний, при этом везикулы и пузыри разрешаются с образованием глубоких язв, элементов, напоминающих эктиму с более длительным периодом заживления [19,65,83].

Иммунодефицитное состояние у заболевших ветряной оспой может способствовать вовлечению в инфекционный процесс внутренних органов. Из внекожных поражений наиболее часты вирусная пневмония, а также поражения головного мозга, варьирующие от мозжечковой атаксии до энцефалита, при котором прогноз неблагоприятный [63,83]. К другим осложнениям относят гепатит с высокой летальностью, артрит, увеит, конъюнктивит и кардит. Лечение тяжелых форм ветряной оспы у детей с иммунной патологией включает обязательные внутривенные инфузии противовирусных и антибактериальных препаратов [4,19].

Varicella-Zoster является также этиологическим фактором развития опоясывающего герпеса. После перенесенной ветряной оспы вирус из эпидермиса и дермы внедряется в нервные окончания и транспортируется по аксонам в черепно-спинно-мозговые ганглии, оставаясь в латентном состоянии. У переболевших ветряной оспой формируется слабый гуморальный и клеточный иммунитет, снижение которого способствует реактивации вируса и его перемещению в обратном направлении. Клинически это выражается болью по ходу нервного окончания и болезненными сгруппированными везикулезными высыпаниями на коже в области соответствующего дерматома [83].

Заболеваемость и тяжесть течения опоясывающего герпеса значительно увеличиваются с возрастом и у лиц с отклонениями иммунитета. Эпидемиологическое исследование, проведенное с участием 27 стран Европы показало, что заболеваемость опоясывающим герпесом составляла 2,0-4,6 на 1000 человек без четкой географической привязанности [109]. В США ежегодно регистрируют около 500 тыс. случаев опоясывающего герпеса, контагиозность которого по сравнению с ветряной оспой значительно ниже [115]. Заражение вирусом *Varicella-zoster* происходит воздушно-капельным путём при контакте с больным человеком. Частым осложнением опоясывающего герпеса является постгерпетическая невралгия, характеризующаяся длительными мучительными болями по ходу дерматома.

В основе процесса лежит не только воспаление, но и рубцовая деформация пораженного нерва [19].

Лечение опоясывающего герпеса у детей с иммунодефицитным состоянием также, как и при осложненных формах ветряной оспы, подразумевает обязательное системное применение противовирусных средств [4,52].

На сегодняшний день высокая экономическая значимость инфекционной патологии, обусловленной вирусом *Varicella-zoster*, в значительной мере определена затратами, связанными с лечением опоясывающего герпеса [116,121].

Во многих странах ветряная оспа и опоясывающий герпес переходят в категории инфекций, управляемых вакцинопрофилактикой [65,87].

В Российской Федерации подавляющее большинство регионов наращивает объемы иммунизации детей за счет включения вакцинации от ветряной оспы в свои программы иммунизации в связи с высоким медико-социальным и экономическим бременем этой инфекции [8,36,37].

1.4. Принципы профилактики вакциноуправляемых инфекций у детей с врожденным буллезным эпидермолизом

Согласно данным ВОЗ, вакцинация ежегодно предотвращает до 4,5 млн. смертей в мире, продолжая оставаться самым эффективным и экономически выгодным профилактическим мероприятием. Так, в «период 2000-2014 гг. вакцинация от кори способствовала снижению заболеваемости на 79%, что позволило предотвратить в мире 17,1 млн. случаев смерти. Введение в календарь вакцинации от дифтерии в 1974 г. позволило уменьшить число случаев дифтерии более, чем на 90% в период 1980-2000 гг., а в конце 2010 г. падение заболеваемости отмечено до 0,01 случая на 100 тыс. населения» [8,53,83].

«Вакцинация оказывает не только индивидуальную защиту, но и формирует популяционный иммунитет, снижая распространенность

заболеваний, что особенно важно для уязвимых групп населения, которые по тем или иным причинам не могут быть привиты» [58,61].

Несмотря на очевидные успехи и значимые достижения системы вакцинопрофилактики, отмечается падение приверженности населения к вакцинации, что приводит к значимому снижению охвата прививками. Исследование, проведенное на базе отделения вакцинопрофилактики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, показывает, что более половины опрошенных родителей плохо ориентируются в вопросах вакцинопрофилактики. Согласно результатам другого исследования ряд врачей узких специальностей (неврологи, аллергологи-иммунологи, хирурги, дерматологи, кардиологи) наиболее часто дают медицинские отводы без видимых на то показаний [17,33].

В соответствии с современными международными экспертными рекомендациями, врожденный буллезный эпидермолиз не является противопоказанием для вакцинации. Однако иммунизация детей в РФ затруднена, что объясняется редкой встречаемостью данной нозологии и отсутствием у врачей достаточного опыта курации пациентов с ВБЭ.

Учитывая особенности течения кожного патологического процесса и, нередко, наличие полиорганных осложнений, именно своевременная вакцинопрофилактика является наиболее предпочтительной тактикой снижения риска инфекционных осложнений [9,12].

Следуя рекомендациям специалистов ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, вакцинация детей с ВБЭ должна проводиться согласно Национальному календарю профилактических прививок РФ (Приказ №125н от 21 марта 2014 г.).

При составлении схемы вакцинации требуется персонифицированный подход к пациенту, учитывающий распространенность и тяжесть течения заболевания. Противопоказано проведение вакцинации при генерализованном поражении кожного покрова, соответственно иммунизация БЦЖ противопоказана новорожденным с рецессивной

дистрофической формой и с генерализованными проявлениями пограничной и простой формы ВБЭ.

Для сокращения болевой и травматической нагрузки, а также расширения спектра защиты от дополнительных инфекций, следует отдавать предпочтение комбинированным вакцинам, особенно в условиях «догоняющей» вакцинации. Пациентам с ВБЭ показана дополнительная вакцинация от пневмотропных инфекций (гемофильная инфекция типа b, пневмококк, менингококк), являющихся возбудителями инвазивных тяжелых форм болезней, таких как пневмония, бактеремия, сепсис, менингит [22,23]. Особо опасны эти инфекции для пациентов с тяжелым течением ВБЭ, в частности, с кардиомиопатией. Иммунизация таких пациентов проводится при минимальной нормализации гемодинамических нарушений на фоне приема кардиологических препаратов [9].

Учитывая частые медицинские отводы и отклонения от графика вакцинации важным условием профилактики инфекционных заболеваний, передающихся воздушно-капельным путем (коклюш, ветряная оспа, корь, пневмококк, вирус гриппа) является коконная иммунизация членов семьи, а также медицинского персонала, имеющего контакт с пациентами с ВБЭ.

Согласно положению календаря профилактических прививок, экстренная вакцинопрофилактика должна быть проведена непривитым детям, имевшим контакт с больными/носителями вирусного полиомиелита, вирусных гепатитов А и В, дифтерией, менингококковой инфекцией, кори, ветряной оспы и эпидемического паротита. При невозможности проведения вакцинации в случае тяжелого течения ВБЭ постэкспозиционная иммунизация может быть осуществлена пассивным путем с использованием иммуноглобулина.

Особого внимания требует категория пациентов с тяжелыми формами ВБЭ и длительно получающая различные виды иммуносупрессивной терапии - цитостатики, глюкокортикостероиды, а также иммунобиологические препараты и моноклональные антитела. Данной группе пациентов возможно

введение инактивированных вакцин после отмены или на фоне снижения глюкокортикостероидного лечения [57,58].

Заместительная терапия препаратами сыворотки крови может способствовать появлению специфических донорских антител, что требует соблюдения временного интервала между введением препаратов крови и вакцинацией от таких инфекций, как корь краснуха, эпидемический паротит и ветряная оспа.

Ряд особенностей имеют правила и техника вакцинации детей с ВБЭ, требующие минимальной степени травматизации при выполнении инвазивных манипуляций.

Таким образом, каждому пациенту с ВБЭ необходима персонализированная схема иммунизации с целью своевременного предотвращения развития вакциноуправляемых инфекций.

Следуя «приказу МЗ РФ от 21 марта 2014 г. №125н «Об утверждении регионального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемиологическим показаниям» специалисты Союза педиатров России разработали «Идеальный календарь профилактических прививок для детей» [9,36]. Согласно рекомендациям, сформированным сотрудниками отделения дерматологии и вакцинопрофилактики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России иммунизация детей с ВБЭ имеет ряд особенностей и должна проводиться с их учетом:

1. При отборе новорожденных для вакцинации БЦЖ-М необходимо учитывать распространенность и тяжесть кожного патологического процесса, что может явиться отводом от вакцинации.

2. Вакцинация против вирусного гепатита В проводится независимо от сроков начала по стандартной схеме 0-1-6 мес. Пациентам из групп риска следует проводить вакцинацию по схеме 0-1-2-12 мес.

3. К вакцинации против пневмококковой инфекции необходимо приступить как можно в более ранние сроки, начиная с 2-месячного возраста

конъюгированной пневмококковой вакциной широкой валентности. Учитывая наличие обширных эрозированных поверхностей у детей с ВБЭ, частое применение антибактериальных препаратов и возможное развитие резистентности к ним, увеличивается риск серьезных осложнений при присоединении *Streptococcus pneumoniae*.

4. Вакцинация против ротавирусной инфекции должна проводиться своевременно, начиная с возраста 6-12 нед жизни трехкратной серией с завершением не позднее 32-недельного возраста.

5. Вакцинация против коклюша, дифтерии, столбняка и полиомиелита проводится согласно национальному календарю профилактических прививок в 3, 4, 5 и 6 мес с последующей ревакцинацией через 1 год и второй ревакцинацией только против полиомиелита через 2 мес. инактивированной вакциной в составе комбинированных вакцин.

6. Детям с ВБЭ необходимо проведение иммунизации против гемофильной инфекции типа b, схема которой имеет свои возрастные особенности.

7. Против менингококковой инфекции в России используется конъюгированная четырехвалентная вакцина, введение которой осуществляется детям от 9 мес до 2ух лет двукратно, начавшим иммунизацию после 2ух лет однократно.

8. Вакцинация против вирусного гепатита А показана детям с ВБЭ, особенно в качестве экстренной профилактики в зонах эндемичных по заболеваемости.

9. Начиная с 6 -месячного возраста детям с ВБЭ показана вакцинация от гриппа, при этом к иммунизации следует приступить в более ранние сроки. Если ребенок не достиг 6-месячного возраста, необходима «коконная» вакцинация всех контактирующих лиц.

10. При посещении районов, отличающихся высокой заболеваемостью клещевым энцефалитом, следует вакцинировать ребенка против данной инфекции, соблюдая стандартный режим.

11. Дети с ВБЭ не имеют противопоказаний для вакцинации против папилломавирусной инфекции, проведение которой возможно по стандартной схеме.

12. Особую важность имеет вакцинация детей с ВБЭ против ветряной оспы, реализация которой возможна с 12 мес. в виде введения 2ух доз вакцины с не менее 6-недельным интервалом. Актуальны исследования для изучения напряженности поствакцинального иммунного ответа у детей с ВБЭ при нарушенных схемах иммунизации. Также необходимо помнить о постэкспозиционной вакцинации пациентов с ВБЭ, эффективность которой сохраняется при ее проведении в первые 72 часа после контакта с больным.

1.5. Поражения кожного покрова и риски развития полиорганных осложнений у детей с ВБЭ при инфицировании вирусом ветряной оспы

«В ходе иммунизации детей от вакциноуправляемых инфекций важное значение имеет как можно более ранняя профилактика ветряной оспы, заражение которой имеет особую опасность для детей с ВБЭ. Обязательная вакцинация необходима всем пациентам независимо от формы ВБЭ» [9,12].

Инфицирование вирусом *Varicella-Zoster* значительно утяжеляет течение основного заболевания за счет выраженного зуда, лихорадки, усиливающейся экскероз, высокого риска бактериальных осложнений. Наиболее частыми из них являются суперинфекции, вызванные *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, в виде импетиго, фурункулеза, вплоть до развития эктимы [20,52,83].

Нередко сопутствующее иммунодефицитное состояние создает условия для усиленной репликации вируса и развитию массивной вирусемии. Клинически это сопровождается диссеминированными везикулезными высыпаниями, эрозиями различной локализации, включая ладони и подошвы. Число элементов может достигать нескольких сотен. Процесс появления

новых эффоресценций и период их заживления значительно увеличиваются до нескольких недель (рисунок 2).

При инфицировании вирусом ветряной оспы пациента с тяжелой формой ВБЭ и иммунодефицитом возрастает вероятность полиорганных поражений, с возможным развитием гепатита, энцефалита, пневмонии, геморрагических осложнений и смертности вследствие фатальной пурпуры, злокачественной ветряной оспы [19,63].

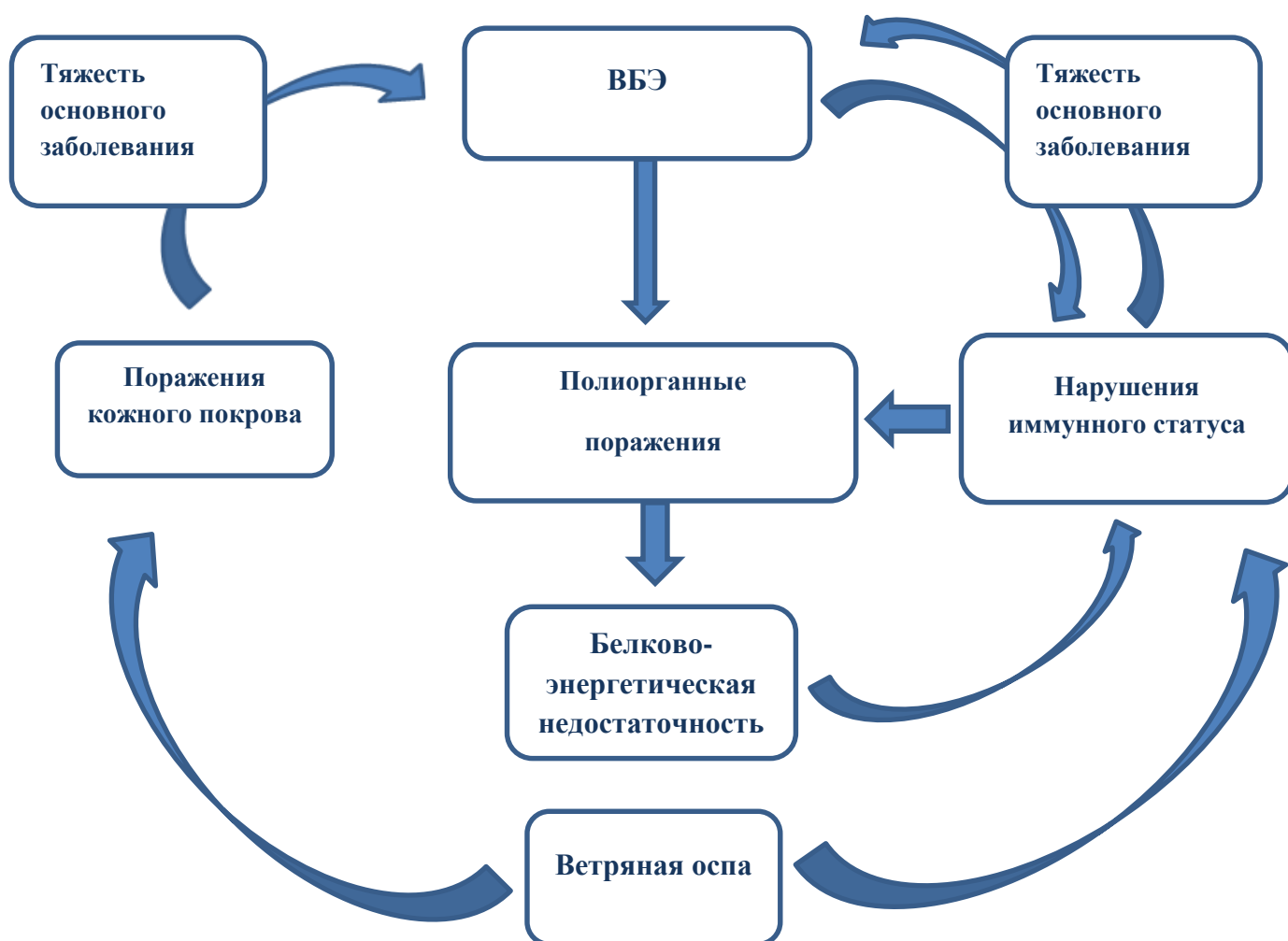


Рисунок 2. «Порочный круг» - взаимное утяжеление течения ВБЭ и ветряной оспы

Возможным осложнением ветряной оспы у иммунокомпроментированных пациентов детского возраста является также синдром Рейе, характеризующийся печеночной недостаточностью и энцефалопатией. Ветряночная пневмония может развиваться на 1-6 сут. после появления

высыпаний. Риск развития гепатита с высокой летальностью возрастает у пациентов с ветряной оспой с различными отклонениями иммунного статуса. На фоне сочетания иммунодефицитного состояния и системной стероидной терапии возможна генерализация инфекции с гепатитом, энцефалитом и ДВС-синдромом. Высокая вероятность развития данных осложнений правомочна и для пациентов с тяжелыми формами ВБЭ, имеющих в большинстве случаев нарушения иммунного ответа.

Лечение осложненных форм ветряной оспы является длительным, многокомпонентным процессом с обязательными включениями инфузий специфических противовирусных, антибактериальных и ряда других препаратов [20].

Согласно данным мировой литературы в настоящее время наиболее эффективным профилактическим мероприятием является вакцинация против ветряной оспы. Она обязательна для серонегативных взрослых, не болевших ветряной оспой, пациентов с гематоонкологическими заболеваниями, злокачественными новообразованиями, ВИЧ-инфицированных и другими иммунодефицитными состояниями [5,21,27]. Установлено, что после вакцинации формируется не только клеточный иммунитет, но и начинается продукция антител к вирусу *Varicella-zoster*. Исследования длительности персистенции иммунитета после вакцинации демонстрировали долговременную, возможно, пожизненную защиту от вируса. Согласно результатам проведенных исследований, вакцины против ветряной оспы, обладая высокой степенью инфекционной защиты и низкой реактогенностью, должны быть рекомендованы для иммунизации групп риска, к которым относятся пациенты с ВБЭ [12,103,128].

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объём исследования

Работа проводилась в период с декабря 2020 г. по ноябрь 2022 г. в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – д.м.н., профессор А.П. Фисенко).

Выполнение исследования осуществлялось в отделении дерматологии с группой лазерной хирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» (заведующий отделением - д.м.н., профессор Н.Н. Мурашкин).

В исследование были включены дети в возрасте от 12 мес. до 17 лет 11 мес. с установленным диагнозом: врожденный буллёзный эпидермолиз. Диагноз выставлялся на основании жалоб, данных анамнеза и клинической картины (локального статуса кожного патологического процесса). Верификация клинической формы ВБЭ проводилась с использованием генетического исследования.

В соответствии с дизайном исследования был проведен анализ 150 историй болезни пациентов с ВБЭ (82 девочки и 68 мальчиков). Возраст детей варьировал от 12 мес. до 17 лет 8 мес. (средний возраст - $6,7 \pm 4$). В исследовании приняло участие 130 пациентов из регионов Российской Федерации, 20 - из стран ближнего зарубежья.

В ходе ретроспективного этапа исследования на основании анализа вакцинального статуса участников были сформированы две группы. Группа 1 ($n=16$) - дети с ВБЭ, перенесшие ветряную оспу в анамнезе. Группа 2 ($n=51$) – участники проспективного этапа исследования, получившие вакцину от ветряной оспы. В процессе работы группа 2 разделена на две подгруппы: группа 2А ($n=51$) - пациенты, получившие сначала одну дозу вакцины; группа 2Б ($n=49$) – пациенты, получившие две дозы вакцины.

С учётом поставленных задач научной работы проведена оценка вакцинального анамнеза пациентов с ВБЭ; течения ветряной оспы и особенностей иммунного ответа у детей, перенесших её в анамнезе; переносимости и эффективности вакцины от ветряной оспы; разработаны рекомендации по иммунопрофилактике детей от ветряной оспы с ВБЭ.

Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы «Оптимизация подходов к вакцинопрофилактике у детей» (АААА-А19-119012590180-7)

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (протокол №13 от 20.11.2020 г.). Перед началом исследования родители детей и дети в возрасте 14 лет и старше подтверждали участие письменным информированным согласием.

2.2. Дизайн исследования

Проведено одномоментное ретроспективное и проспективное исследование (рисунок 3).

2.3 Анализируемые параметры

Вакцинальный статус пациентов с врождённым буллёзным эпидермолизом

Охват вакцинацией определяли по двум показателям: полноте и своевременности вакцинации. Вакцинацию считали проведенной в полном объеме, если ребенок на момент госпитализации был привит против всех инфекций в соответствии с национальным календарём профилактических прививок России. Для жителей Азербайджана, Казахстана, Таджикистана и Узбекистана проводилась оценка вакцинального статуса в соответствии с национальными календарями этих стран. В остальных случаях вакцинацию считали неполной. Своевременной считали вакцинацию, выполненную в срок или в течение 6 мес. от рекомендованного национальными программами иммунизации. В противном случае отмечали отставание от графика.

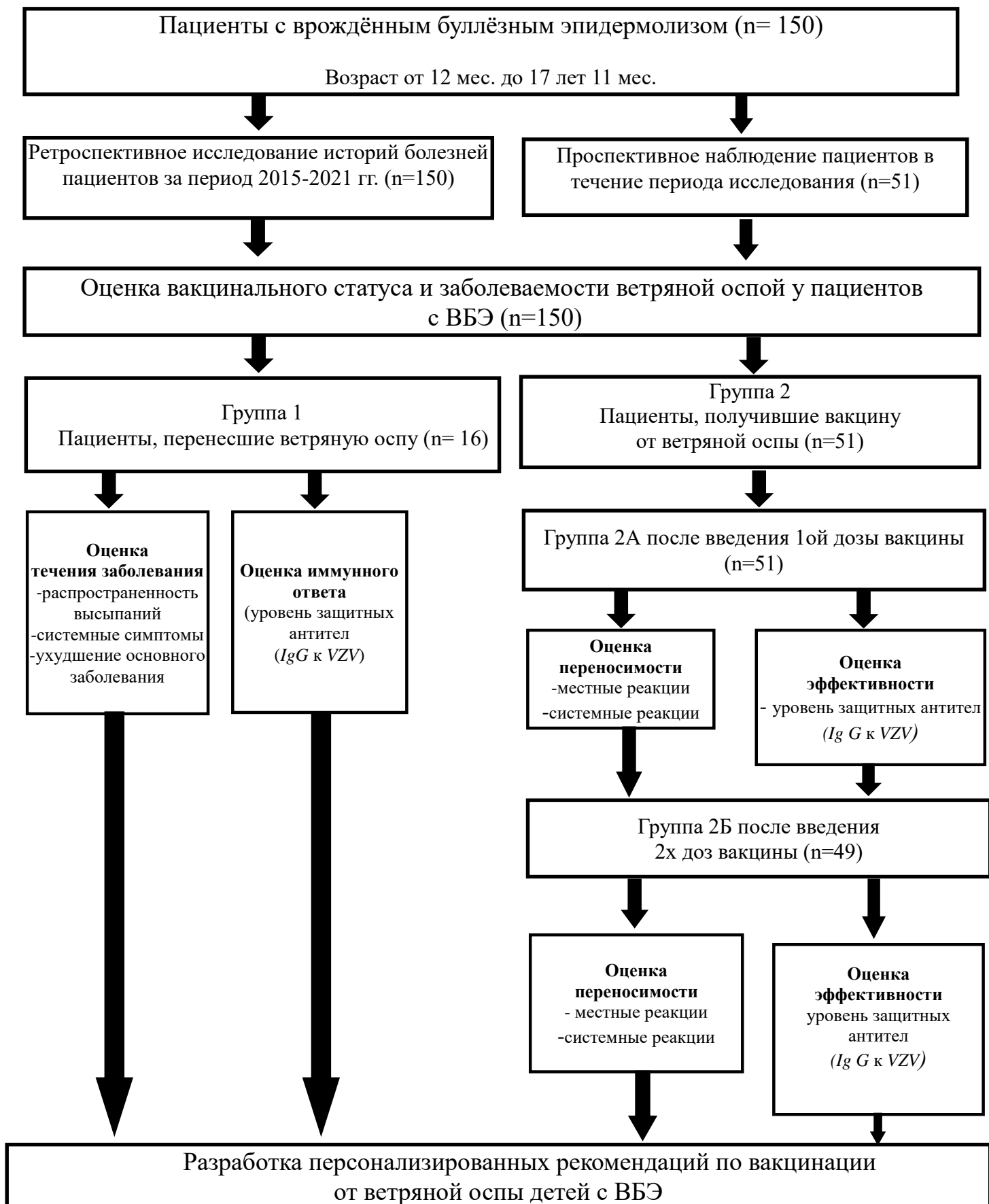


Рисунок 3. Дизайн исследования

Факт и сроки проведения вакцинации определяли на основании анамнестических сведений, приведенных в истории болезни или иной медицинской документации, а также полученных со слов родителей.

Оценка тяжести ветряной оспы у пациентов с врождённым буллёзным эпидермолизом

Оценка тяжести ветряной оспы проводилась исходя из анамнестических данных, собранных со слов родителей. Согласно критериям оценки степени тяжести ветряной оспы по клиническим признакам [21,44] выделялись три формы течения заболевания:

Легкая форма – температура тела 37,5-38,5°C, симптомы интоксикации отсутствуют или выражены незначительно. Высыпания небольшие, исчезают бесследно.

Среднетяжелая форма – температура 38,6-39,5°C, симптомы интоксикации выражены умеренно, высыпания обильные, в том числе на слизистых оболочках.

Тяжелая форма – температура выше 39,6°C, высыпания крупные, обильные с поражением слизистых оболочек, ладоней и подошв, после разрешения высыпаний остаются рубцы. Характерно развитие осложнений, обострения хронических заболеваний пациента.

Оценка тяжести течения врождённого буллёзного эпидермолиза у пациентов, направленных на вакцинацию

При осмотре кожных покровов, их придатков и слизистых оболочек учитывалось наличие характерных для буллезного эпидермолиза высыпаний. Оценивались локализация высыпаний (пузыри, эрозии), их размер, форма, цвет, консистенция, границы, взаимное расположение, содержимое пузырей. Производился осмотр ногтевых пластин с выявлением их характерных изменений или ногтевого ложа при отсутствии ногтевых пластин при дистрофической форме ВБЭ. Тяжесть клинических проявлений оценивалась

в соответствии со шкалой Бирмингемского индекса тяжести буллёзного эпидермолиза (Birmingham Epidermolysis Bullosa Severity score, BEBS) [1,98].

Анализ лабораторных показателей сыворотки крови пациентов, направленных на вакцинацию от ветряной оспы

Взятие крови для определения лабораторных показателей осуществляли в плановом порядке при выполнении стационарного плана обследования, без дополнительной венепункции. Забор образцов крови для исследования проводился в условиях процедурного кабинета отделения.

В ходе исследования у детей группы 2 ($n=51$) оценивались показатели клинического анализа крови – гемоглобин и скорость оседания эритроцитов. Для определения уровней альбумина, с-реактивного белка, железа использована аппаратура UniCel DxС 800 Synchron Clinical Systems (Beckman Coulter, USA), определение уровня ферритина проводилось на аппарате Architect i100SR (Abbott, USA).

Оценка безопасности иммунизации вакциной от ветряной оспы

В соответствии с методическими рекомендациями по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации [28,29,49,50], оценку нежелательных явлений после вакцинации от ветряной оспы у пациентов с ВБЭ проводили в определённые временные интервалы для своевременной регистрации поствакцинальных реакций:

- в первые 30 мин. после вакцинации для выявления острых аллергических реакций (отёк Квинке, крапивница, бронхообструкция, падение артериального давления, обморок).

- с 1 по 5 сутки для регистрации обычных местных реакций (болезненность, отёк, покраснение, не превышающее 8 см в диаметре в месте инъекции)

- с 5 по 15 сутки для регистрации системных реакций (появление элементов, характерных для ветряной оспы, повышение температуры, мышечная и головная боль, ухудшение основного заболевания).

Определение иммуноглобулинов класса G к вирусу ветряной оспы у детей с врождённым буллёзным эпидермолизом, переболевших и получивших вакцину от ветряной оспы

Иммунологические исследования проводились в лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Образцы сывороток забирались в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА). Сыворотки крови хранились при температуре -75°C .

Концентрацию *IgG* к *VZV* в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с помощью набора *Liaison VZV IgG*, где нижний порог чувствительности теста равен 150 мМЕ/мл.

У пациентов с ВБЭ, перенесших ветряную оспу в анамнезе и у пациентов, прошедших вакцинацию не ранее, чем через 6 недель после введения вакцины, проводилось определение уровней сывороточных антител *IgG* к *VZV*.

2.4. Характеристика вакцины от ветряной оспы, противопоказания к вакцинации

Иммунизация детей осуществлялась на базе отделения вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья и семейной вакцинации ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

В одной прививочной дозе (0,5 мл) вакцины для профилактики ветряной оспы в качестве действующего вещества содержится живой аттенуированный вирус *Varicella Zoster* (штамм *Oka*) в количестве $\geq 10^{3,3}$ БОЕ³, вспомогательные вещества: лактоза – 32 мг, сорбитол – 6 мг, маннитол – 8 мг, аминокислоты – 8 мг. Вакцина содержит следовые количества неомицина сульфата (не более 25 мкг/дозу). Вакцина предназначена для подкожного и внутримышечного введения в область дельтовидной мышцы или переднебоковую поверхность бедра. Вакцинация включает введение двух доз вакцины с интервалом не менее 6 недель между введениями.

В нашем исследовании введение живой аттенуированной вакцины против вируса ветряной оспы проводилось всем участникам исследования двукратно с интервалом более 6 недель между введениями глубоко подкожно в дозе 0,5 мл в область дельтовидной мышцы или переднебоковую область бедра.

Противопоказания для вакцинации от ветряной оспы детей с врождённым буллёзным эпидермолизом:

1. Системные реакции гиперчувствительности к компонентам вакцины в анамнезе
2. Выраженная общая и местная реакция (температура выше 40 С, отёк, гиперемия более 8 см в диаметре в месте введения) на предыдущее введение вакцины
3. Острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний
4. Лимфопения менее 1200/мм³
5. Пациенты перед началом или после (не ранее, чем через 2 нед.) баллонной дилатации пищевода и других оперативных вмешательств.

2.5. Статистические методы исследования

Решение типовых задач (введение, хранение и сортировка данных исследования) проводилась с использованием ПК и ППП Excel.

Математический и статистический анализ выполнен в операционной системе Windows 7 Профессиональная (Microsoft, США) и осуществлена с помощью табличного редактора Microsoft Excel 2010 (Microsoft, США) и пакета программ по статистической обработке данных Statistica for Windows.

Количественные переменные описывались: числом пациентов (n), средним арифметическим значением (M), медианой (Me), стандартным отклонением среднего (σ). Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами).

Описание результатов осуществлялось с помощью следующих методов: расчет средних значений показателей (среднего арифметического значения, моды, медианы); определение характеристик колеблемости признаков (дисперсии, среднего квадратического отклонения, размаха значений); вычисление стандартных ошибок средних значений и относительных частот, а также их доверительных интервалов; частотная и структурная характеристика показателей; графическое и табличное представление результатов [32].

С использованием критерия Шапиро-Уилка проводилось определение нормальности распределения. Сравнение количественных данных между группами выполнено с помощью критериев Манна-Уитни (в случае независимых выборок) и Уилкоксона (в случае связанных выборок). Оценка качественных данных проведена с использованием критерия хи-квадрат (в случае независимых выборок) и Макнемара (в случае связанных выборок). Различия оценивались как достоверные при $p < 0,05$ [16,59].

Таким образом, положения и выводы, сделанные в работе, базируются на разносторонних и адекватных материалам исследования математико-статистических методах. При этом широко использовались современные вычислительные средства и их программное обеспечение.

ГЛАВА 3

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ВАКЦИНАЛЬНЫЙ АНАМНЕЗ ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЁННЫМ БУЛЛЁЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ, ВКЛЮЧЁННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

3.1 Географическая характеристика обследованной группы больных

Проведен анализ 150 историй болезней пациентов с ВБЭ, поступивших в дерматологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в период с 2019 по 2021 гг. Из них 130 пациентов были направлены из 52-ух регионов Российской Федерации, 12 детей из Узбекистана, 6 - из Казахстана, по 1 ребенку поступило из Таджикистана и Азербайджана.

Наибольшее количество пациентов из России являлось гражданами Республики Дагестан – 18 (12%) и Республики Башкортостан – 8 (5,3%), 7 (4,6%) детей - из Краснодарского края, 6 (4%) - из Ростовской области, по 5 (3,3%) детей из Московской области и Приморского края, по 4 (2,6%) пациента из Республики Татарстан, Северной Осетии, по 3 (2%) - из Челябинской, Самарской, Ленинградской, Вологодской, Астраханской областей, Республики Удмуртия, Марий-Эл, Ставропольского края и г. Санкт-Петербург, по 2 (1,3%) - из Курской, Калужской, Архангельской, Смоленской, Ульяновской, Воронежской областей, Республики Ингушетия, Бурятия и Чувашской республики и г. Москва, по 1 (0,6%) - из Псковской, Пензенской, Орловской, Кемеровской, Новосибирской, Амурской, Омской, Нижегородской, Мурманской, Кировской, Тюменской, Курганской, Магаданской, Тверской, Волгоградской, Рязанской и Саратовской областей, Алтайскому, Пермскому, Красноярскому, Хабаровскому краям, Республикам Калмыкия и Алтай, Крыма. Из Узбекистана было 12 детей (8%), Казахстана 6 (4%), Таджикистана и Азербайджана по 1 (0,6%) пациенту (рисунок 4).

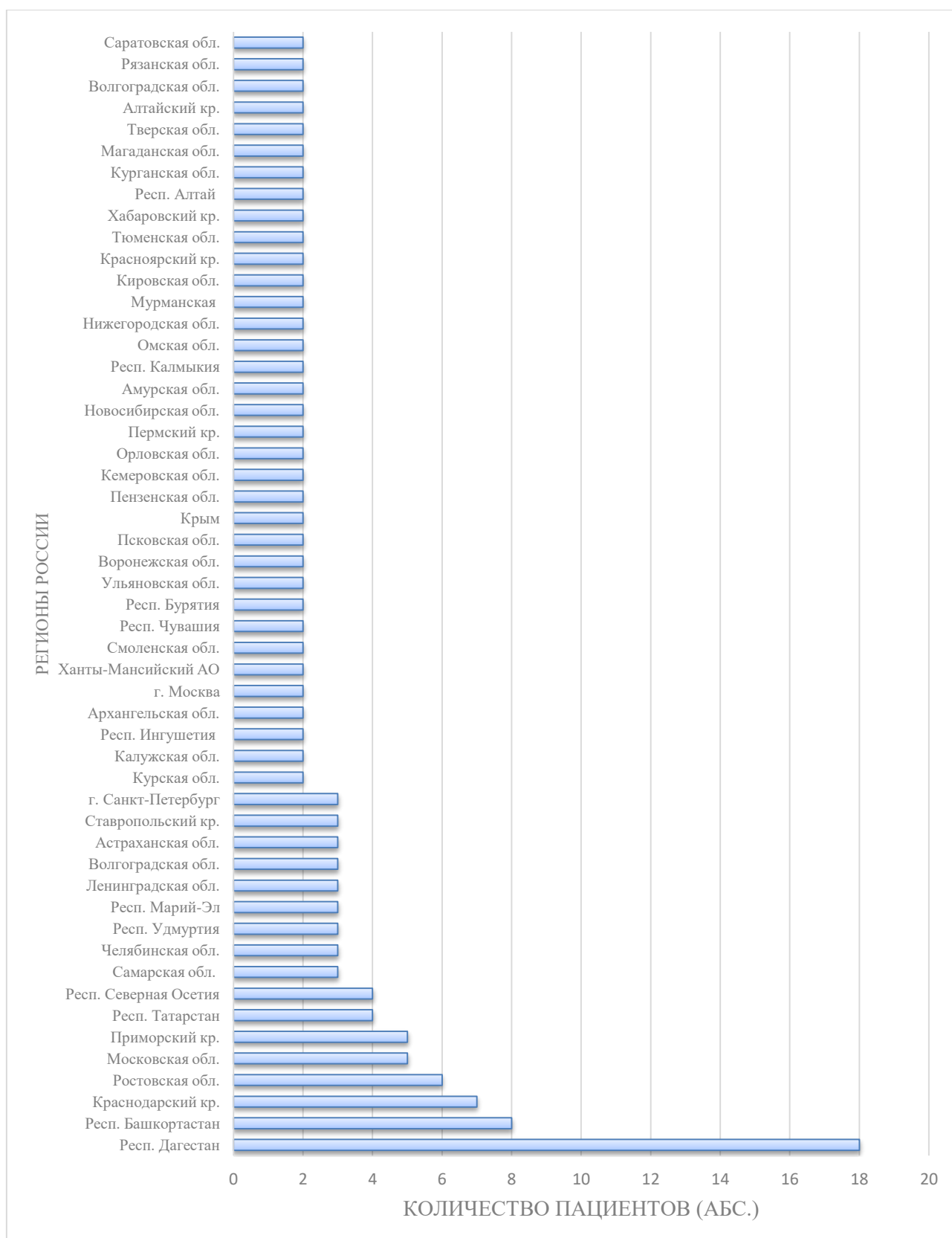


Рисунок 4. Распределение пациентов с врождённым буллёзным эпидермолизом по регионам России

Результат анализа историй болезни пациентов, включенных в исследование, подтверждает данные наблюдений, проведенных ранее специалистами отделения дерматологии с группой лазерной хирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», и свидетельствует, что наибольшее количество детей с ВБЭ поступает из Республики Дагестан, Республики Башкортостан и Краснодарского края. Число пациентов из крупных мегаполисов, таких, как Москва и Санкт-Петербург, в нашем исследовании оказалось немногочисленным, 3 и 2 пациента соответственно, в отличие от данных ранее проведенных наблюдений.

Имеющиеся данные российских эпидемиологических наблюдений, специалистов отделения дерматологии с группой лазерной хирургии НМИЦ здоровья детей, а также собственные результаты демонстрируют гетерогенность регионов РФ по распространенности генодерматоза.

Значимый процент пациентов зафиксирован из Узбекистана. Однако, это может быть объяснимо, как истинной высокой заболеваемостью ВБЭ в стране, так и налаженной коммуникацией между благотворительным фондом «БЭЛА. Дети – бабочки» и специалистами, курирующими детей с ВБЭ в Узбекистане.

3.2. Распределение пациентов по формам врождённого буллёзного эпидермолиза и частота осложнений у данной категории больных

В соответствии с данными историй болезней пациентов, поступивших на лечение в отделение дерматологии с группой лазерной хирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, дистрофическая форма ВБЭ была диагностирована у 95 (63,3%) детей, простой тип ВБЭ отмечен у 51(34%) ребенка, синдром Киндлер – у 4 (2,7%) детей (рисунок 5). Диагноз устанавливался на основании жалоб, клинической картины, а также, в ряде случаев, подтверждался результатами генетического исследования.

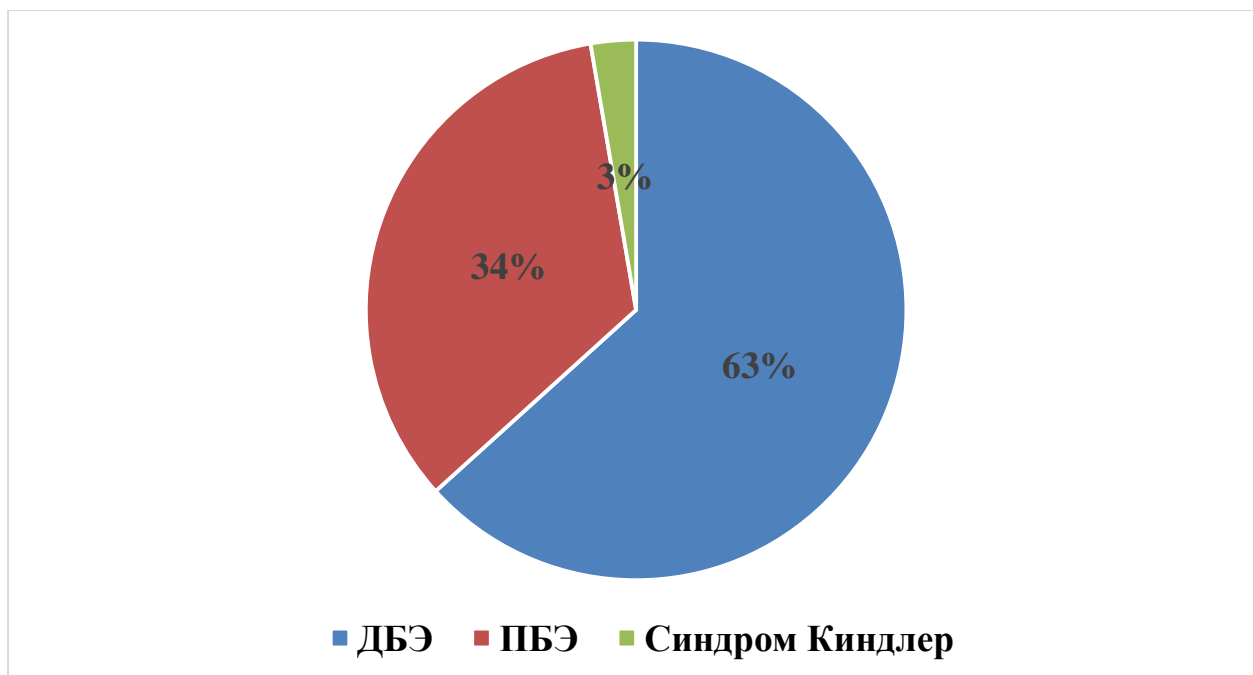


Рисунок 5. Типы врождённого буллёзного эпидермолиза участников исследования

Распределение пациентов по клиническим формам ВБЭ совпадает с результатами ранее проводимых в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России молекулярно-генетических исследований и подтверждает, что наиболее распространенной формой ВБЭ в детской популяции в России является дистрофическая, вторым по частоте встречается простой тип ВБЭ.

К осложнениям, которые наиболее часто были диагностированы у пациентов с ВБЭ, прошедших обследование, относились: патология со стороны желудочно-кишечного тракта (стеноз пищевода, дисфункция билиарного тракта, гепатоспленомегалия, хронические запоры) диагностирована у 65 детей (43,3%); заболевания зубов и полости рта (множественный кариес дентина, хронический периодонтит, хронический пульпит, отложения на зубах) – у 47 (31,3%) участников исследования; белково-энергетическая недостаточность разной степени тяжести диагностирована у 56 (37,3%) пациентов, осложнения со стороны органа зрения (кератопатия, ретинопатия, миопия, астигматизм) у 27 (18%), железодефицитная анемия - у 64 (42,7%) детей (рисунок 6).

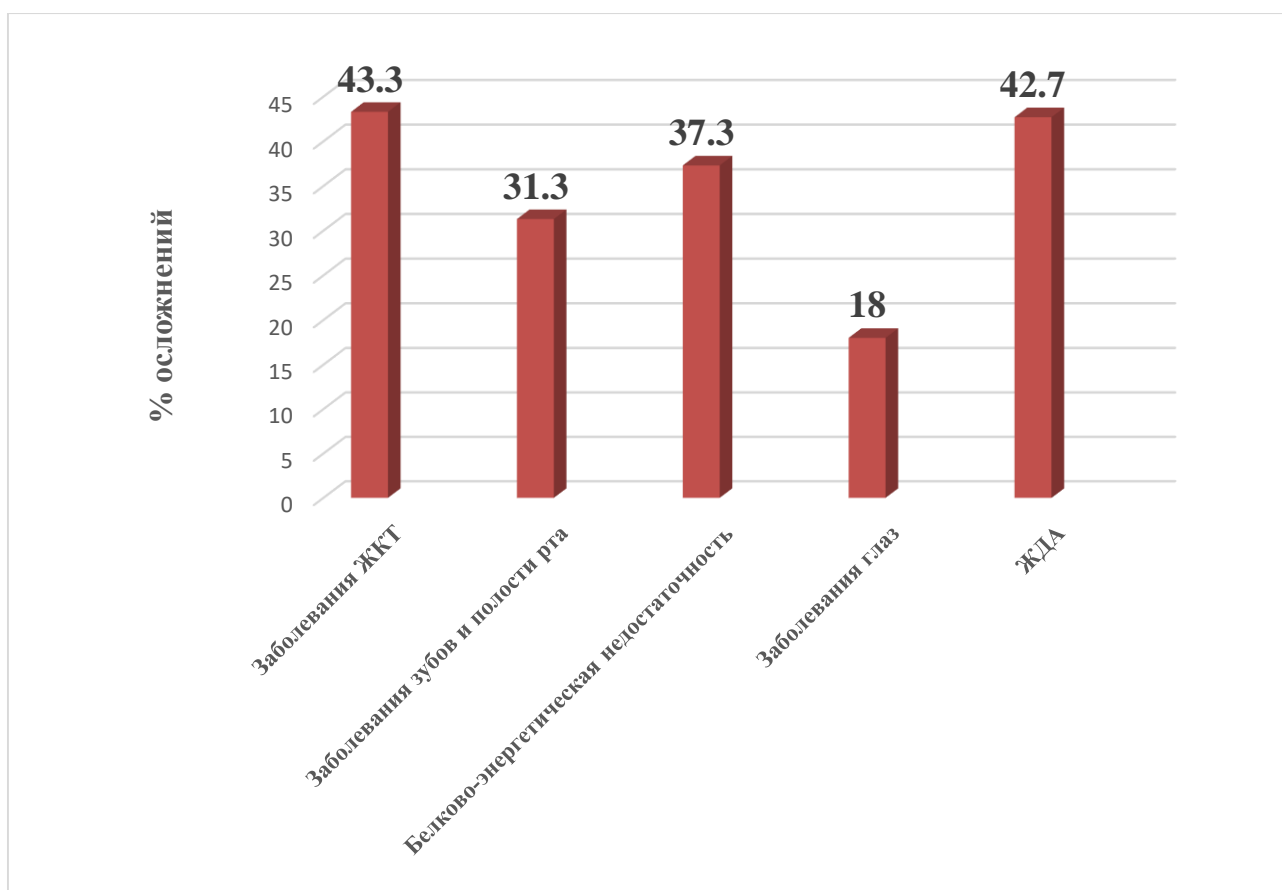


Рисунок 6. Распространенность сопутствующих осложнений при врождённом буллёзном эпидермолизе

У большинства детей, особенно с дистрофической формой болезни, было диагностировано сразу несколько заболеваний, являющихся осложнением ВБЭ.

3.3. Вакцинальный анамнез пациентов с врождённым буллёзным эпидермолизом

Анализ вакцинального статуса 150 детей показал, что более половины участников – 77 детей (51%) не были привиты до поступления в отделение дерматологии с группой лазерной хирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей». 28 детей (19%) были частично иммунизированы, чаще всего с отставанием от графика. Только 45 (30%) пациентов получили своевременную и полную, в соответствии с национальными календарями иммунизации, защиту от вакциноуправляемых инфекций по месту жительства (рисунок 7).



Рисунок 7. Охват вакцинацией детей с врождённым буллёзным эпидермолизом, включённых в исследование (%)

До поступления в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России дети наиболее часто были привиты против дифтерии, столбняка, коклюша и полиомиелита, реже — против кори, краснухи и эпидемического паротита. Наиболее редко дети с ВБЭ были вакцинированы против гемофильной и пневмококковой инфекций, гриппа (таблица 2).

Независимо от места проживания наиболее частой причиной отказа от вакцинации детей с ВБЭ был медицинский отвод, выданный в первые месяцы жизни в связи с тяжестью заболевания и пролонгированный на дальнейшие годы, несмотря на стадию компенсации болезни. Отвод от иммунизации наиболее часто предоставлялся педиатрами и дерматологами, как в отдаленных регионах, так и в крупных городах РФ.

Таблица 2. Охват иммунизацией детей с врождённым буллёзным эпидермолизом против вакциноуправляемых инфекций согласно национальным календарям профилактических прививок

Инфекции	Полнота (абс.)	Своевременность (абс.)
Туберкулез	9	7
Вирусный гепатит В	8	6
Пневмококковая инфекция* (n=127)	5	5
Гемофильная инфекция	2	2
Дифтерия	19	16
Столбняк	29	16
Коклюш	29	16
Полиомиелит	29	16
Корь	12	11
Краснуха	12	11
Эпидемический паротит	12	11
Грипп**(n=129)	1	1
Ротавирусная инфекция***(n=4)	4	4
Вирус папилломы человека****(n=1)	1	1

Примечание <*>

<*> — кроме пациентов с гражданством Таджикистана;

<***> — кроме пациентов с гражданством Таджикистана, Узбекистана, Азербайджана;

<****> — рассчитано для пациентов с гражданством Таджикистана и Узбекистана;

<*****> — рассчитано для пациентов с гражданством Узбекистана

ГЛАВА 4

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЁННЫМ БУЛЛЁЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ

4.1. Результаты оценки тяжести течения ветряной оспы

По данным анамнеза у 16 пациентов (группа 1) ветряная оспа была в анамнезе, из них 8 пациентов с дистрофической и 8 с простой формой ВБЭ. На момент течения ветряной оспы возраст детей варьировал от 6 мес. до 7 лет (средний возраст $7,6 \pm 4,2$)

По данным опроса у 9 детей (56,25%), переболевших ветряной оспой, количество элементов было немногочисленным, у 7 детей (43,74%) отмечались множественные элементы, у 6 детей (37,5%) имелись высыпания на слизистых. Наличие симптомов интоксикации наблюдалось у 9 детей (56,25%), утяжеление течения основного заболевания - у 10 детей (62,5%). В 3 случаях (18,75%) течение ветряной оспы у детей осложнилось вторичной инфекцией (таблица 3).

В соответствии с анамнестическими сведениями тяжесть течения ветряной оспы у детей с ВБЭ можно расценить, как легкую у 5 пациентов (31,25%), среднетяжелую – у 8 (50%). Тяжелое течение отмечалось у 3 детей (18,75%) группы 1 (рисунок 8).

Таким образом, более половины детей обследованной группы имели среднетяжёлое и тяжёлое течение ветряной оспы, сопровождавшееся ухудшением основного заболевания. Обработка элементов ветряной оспы у большинства пациентов вызывала дополнительные болевые ощущения и травматизацию кожного покрова. Сопутствующие осложнения в виде вторичной бактериальной инфекции, требовали назначения антибактериальной терапии.

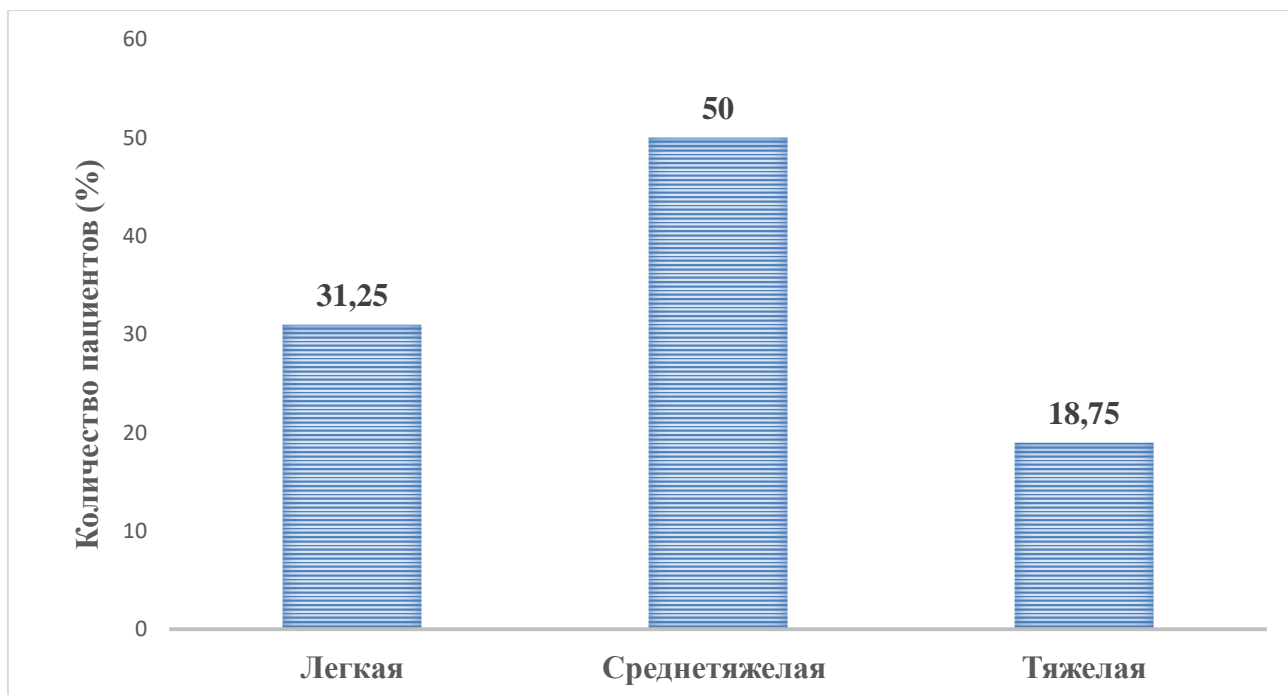


Рисунок 8. Тяжесть течения ветряной оспы у детей с врождённым буллёзным эпидермолизом

4.2. Результаты оценки иммунного ответа у детей с врождённым буллёзным эпидермолизом, перенесших ветряную оспу

В ходе исследования в группе 1 определены уровни *IgG* к *VZV* в интервале от 1 года до 14 лет после перенесенного заболевания. Исследование показало, что у 15 детей (94 %) сформировался защитный уровень антител (≥ 150 мМЕ/мл), у одного ребенка уровень антител оказался ≤ 150 мМЕ/мл (таблица 4).

IgG к *VZV* оказался ниже защитного уровня у пациента с простой формой ВБЭ при определении антител спустя 4 года от перенесённой ветряной оспы.

Остальные участники исследования продемонстрировали достаточную напряженность иммунного ответа. При статистическом анализе выявлены различия на уровне тенденции к более высоким уровням антител у детей с дистрофической формой ВБЭ.

Таблица 3. Характеристика тяжести течения ветряной оспы у детей с разными типами ВБЭ

Параметры	Дети с простой формой БЭ (n=8)		Дети с дистрофической формой БЭ (n=8)		p
	Min-max	Me (25; 75)	Min-max	Me (25; 75)	
Возраст, лет	0,75-6	4,5 (3,9; 5,2)	0,5-8	2,25 (1,9; 5)	0,38
Длительность лихорадки, дней	1-3	2 (2;3)	2-5	2 (2; 3)	0,6
Максимальное значение температуры тела, С°	37,3-39,5	37,5 (37,5; 38,3)	36,7-38,5	38,0 (37,3; 38,4)	0,96
Распространенные высыпания, %	5 (62,5%)		2 (25%)		0,18
Число детей с высыпаниями на слизистых оболочках, %	3 (37,5%)		3 (37,5%)		1,0
Симптомы интоксикации, %	3 (37,5%)		6 (75%)		0,18
Наличие вторичной инфекции, %	2 (25%)		1 (12,5%)		0,6
Доля детей с ухудшением основного заболевания, %	5 (62,5%)		5 (62,5%)		1,0

Таблица 4. Показатели иммунного ответа у детей с разными формами ВБЭ, перенесших ветряную оспу

Параметры	Дети с простой формой ВБЭ (n=8)		Дети с дистрофической формой ВБЭ (n=8)		p
	Min-max	Me (25; 75)	Min-max	Me (25; 75)	
Возраст, лет	0,75-6	4,5 (3,9; 5,2)	0,5-8	2,25 (1,9; 5)	0,38
Период, прошедший с момента окончания болезни, лет	1-14	5,0 (2,8; 10,5)	4-12	7,5 (4,0; 9,5)	0,68
Доля детей с титром IgG к VZV ниже 150 мМе/мл	1 (12,5%)		0		-
Уровень IgG к VZV до 4000 мМе/мл	731-2248	1487,0 (939; 1773,5)	971-3988	2124 (1516; 3617,0)	0,061*
Доля детей с титром IgG к VZV выше 4000 мМе/мл	1 (12,5%)		1 (12,5%)		1,0

* тенденция к статистической значимости различий

ГЛАВА 5

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКЦИНАЦИИ ОТ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЁННЫМ БУЛЛЁЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ

5.1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с врождённым буллёзным эпидермолизом, направленных на вакцинацию от ветряной оспы

Среди пациентов группы 2 ($n=51$) дистрофическая форма буллёзного эпидермолиза диагностирована у 42 пациентов, простая форма была у 9 детей.

Группа состояла из 27 девочек и 25 мальчиков в возрасте от 1 года 6 мес. до 16 лет 8 мес.

Всем пациентам проводился клинический осмотр кожного покрова с описанием локального статуса.

При простой форме ВБЭ кожный патологический процесс носил распространенный симметричный характер. Морфологические элементы представлены пятнами, пузырями, эрозиями, корками, мелкими рубцами с локализацией, преимущественно, в местах механического давления. Пузырные элементы имели размеры от 1-2 мм до 3-5 см, дряблую и/или плотную покрывку, содержали серозное и/или серозно-геморрагическое, иногда гнойное содержимое (рисунки 9,10).

В ряде случаев отмечалось поражение слизистой ротовой полости в виде пузырей и эрозий. У пациентов с генерализованной доминантной формой заболевания наблюдались дистрофические изменения ногтевых пластин.

При дистрофической форме врожденного буллезного эпидермолиза клиническая картина характеризовалась обширными областями поражения кожного покрова, где типичными клиническими проявлениями были генерализованные пузырьные элементы диаметром от нескольких сантиметров до нескольких десятков сантиметров с дряблой покрывкой,

содержащие серозное, серозно-геморрагическое, а также гнойное содержимое. Пузыри имели особенность к слиянию и формированию гигантских эрозивных поверхностей (рисунки 11,12).



Рисунки 9-10. Поражение кожи конечностей при простом типе ВБЭ



Рисунки 11- 12. Очаги при дистрофической форме ВБЭ

У пациентов с ДБЭ часто имелись поражения слизистой оболочки ротовой полости, глаз, пищевода, а также контрактуры и псевдосиндактилии (рисунок 13).



Рисунок 13. Псевдосиндактилии и контрактуры при дистрофическом типе ВБЭ

Пациенты с уровнем лимфоцитов менее $1200/\text{мм}^3$, а также при наличии острых инфекционных и неинфекционных заболеваний, а также имеющих обострение хронических заболеваний на вакцинацию не направлялись.

Всем участникам исследования проведена оценка тяжести заболевания в соответствии со шкалой Бирмингемского индекса тяжести буллёзного эпидермолиза (BEBS). Среднее значение индекса BEBS у детей с дистрофической формой ВБЭ составило $67,5 \pm 14,9$, в то время как среднее значение индекса у детей с простой формой составило $21,9 \pm 10,9$ ($p < 0,001$) (рисунок 14).

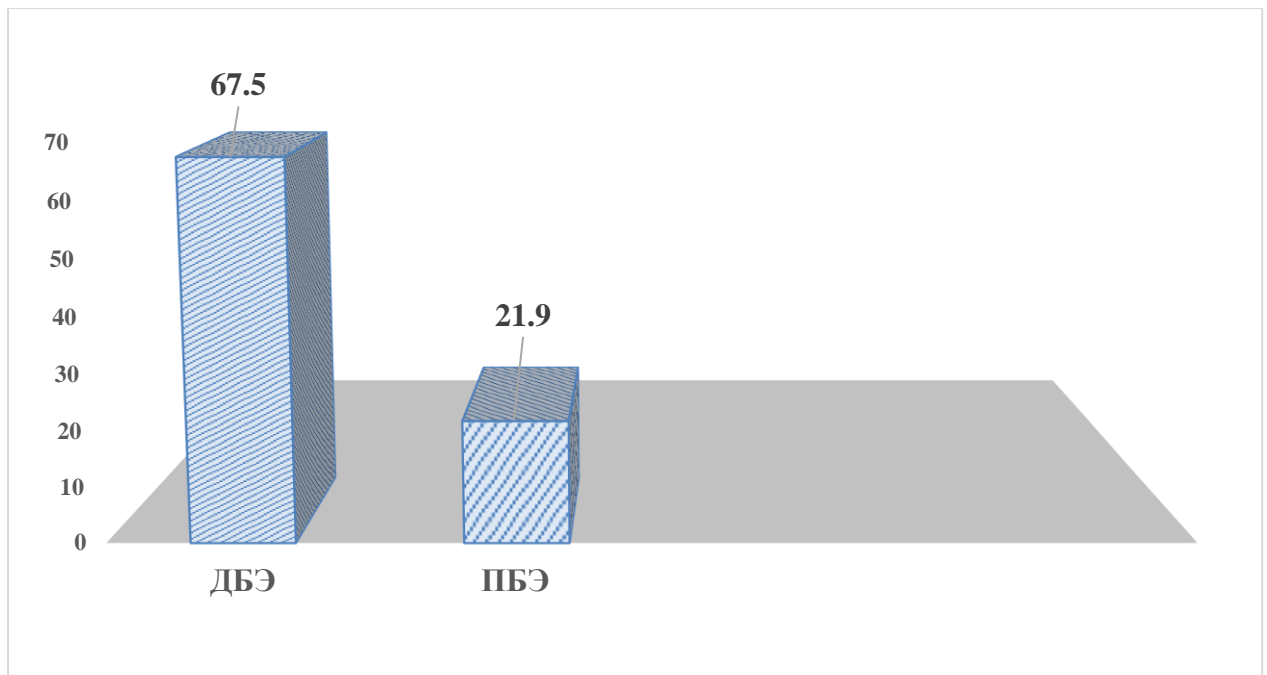


Рисунок 14. Соотношение среднего значения индекса WEBS между детьми с дистрофической и простой формами врождённого буллёзного эпидермолиза (%).

В ходе работы у пациентов группы проведен анализ ряда клинических и биохимических показателей крови.

Согласно полученным результатам у пациентов с ВБЭ наиболее часто встречались: анемия, гипоальбуминемия, снижение уровней железа, ферритина, превышение СОЭ и уровня С-реактивного белка (рисунок 15).

Таким образом, дистрофическая форма ВБЭ, наблюдавшаяся у подавляющего большинства пациентов исследуемой группы, характеризовалась тяжёлым течением болезни в виде обширных персистирующих эрозивных дефектов кожного покрова, а также рядом лабораторных отклонений. При этом анемия наблюдалась более, чем у половины пациентов с варьировала в пределах 75-110 г/л (диапазон нормальных значений 115-140 г/л), снижение ферритина отмечалось до уровней 3,1- 8,6 нг/мл (14-152 нг/мл); железа - 1,7- 8,6 мкмоль/л (9,3 – 23,6 мкмоль/л); альбумина - 22,8-37 г/л (38-54 г/л); превышение показателей СОЭ

- в пределах 29-117 мм/ч (2-10 мм/ч); С-реактивного белка 20,7-119,3 мг/л (<5).

Перечисленные особенности течения ВБЭ в сочетании с полиорганными осложнениями могут способствовать развитию вторичного иммунодефицитного состояния, увеличивая риск инфекционных осложнений.

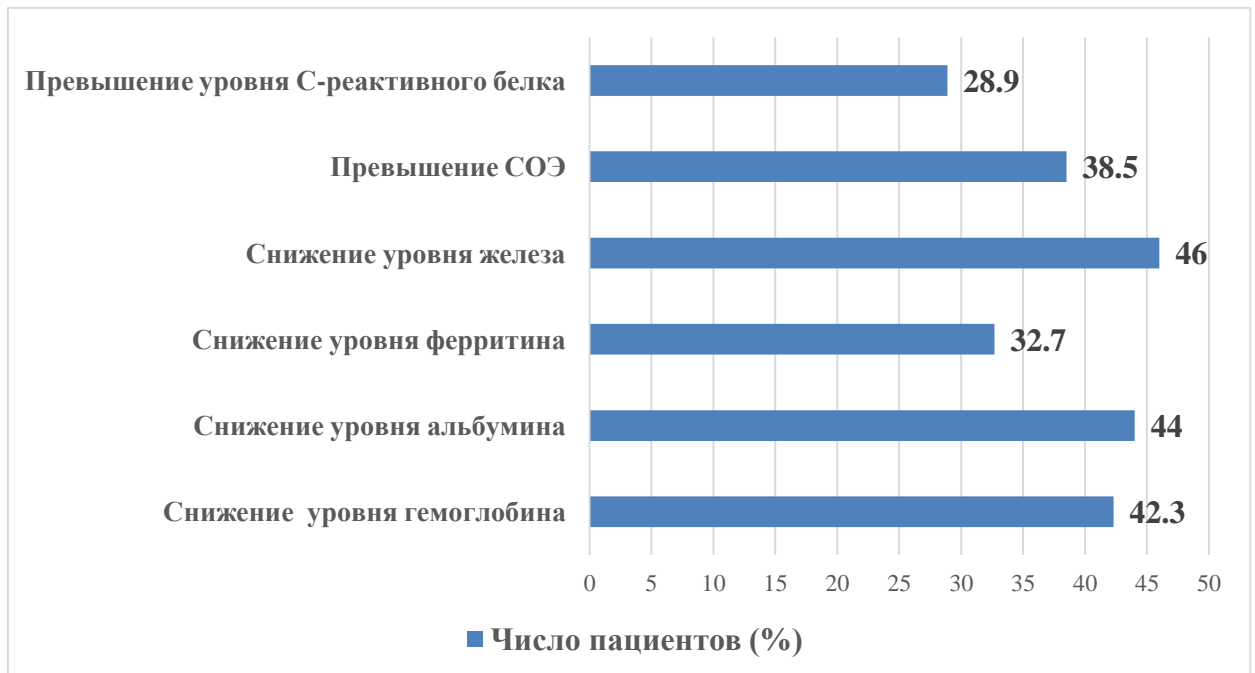


Рисунок 15. Соотношение пациентов, имеющих отклонения в лабораторных показателях крови

5.2. Результаты оценки безопасности вакцинации детей с врождённым буллёзным эпидермолизом от ветряной оспы

Оценка нежелательных явлений после вакцинации от ветряной оспы у детей с ВБЭ проводилась последовательно в группе 2А и 2Б.

В группе 2А ($n=51$) возраст детей на момент вакцинации первой дозой вакцины составлял от 1 года 6 мес. до 16 лет 8 мес. (средний возраст $6,1\pm 4,4$). Группа 2Б была представлена 49 детьми, так как два ребенка выбыли из исследования в связи со смертью по основному заболеванию. Возраст детей группы 2Б на момент вакцинации находился в пределах от 2 лет 6 мес. до 17 лет 7 мес.

Регистрация поствакцинальных реакций у детей с ВБЭ проводилась соответствии с методическими рекомендациями по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации. Учитывая содержание в вакцине живого аттенуированного вируса *Varicella Zoster*, оценка поствакцинальных реакций после иммунизации необходима также в период с 5-х по 15-е сутки. Таким образом, регистрация поствакцинальных реакций у участников исследования осуществлялась в течение трёх временных интервалов: в первые 30 минут после введения вакцины для выявления острых аллергических реакций, с 1-х по 5-е сутки для фиксации местных реакций, с 5-х по 15-е сутки для регистрации системных симптомов.

В течение первых 30 минут поствакцинального периода у 100% детей группы 2А и 2Б не было отмечено острых аллергических реакций.

Во второй временной интервал местные реакции в виде болезненности, и гиперемии в месте инъекции были зарегистрированы у 12 (23%) детей группы 2А и у 10 (19%) детей группы 2Б.

На 6-7 сутки третьего периода наблюдения у 6 (12%) детей группы 2А и у 7 (14%) группы 2Б отмечалось повышение температуры тела до субфебрильных цифр (рисунки 16,17).

Ни у одного пациента в группах 2А и 2Б не было зафиксировано высыпаний, характерных для ветряной оспы и/или ухудшения основного заболевания в поствакцинальном периоде.

Таким образом, можно сделать вывод, что дети с ВБЭ показали хорошую переносимость вакцины от ветряной оспы, несмотря, в ряде случаев, на тяжелое течение кожного процесса и наличие значительных отклонений в лабораторных показателях.

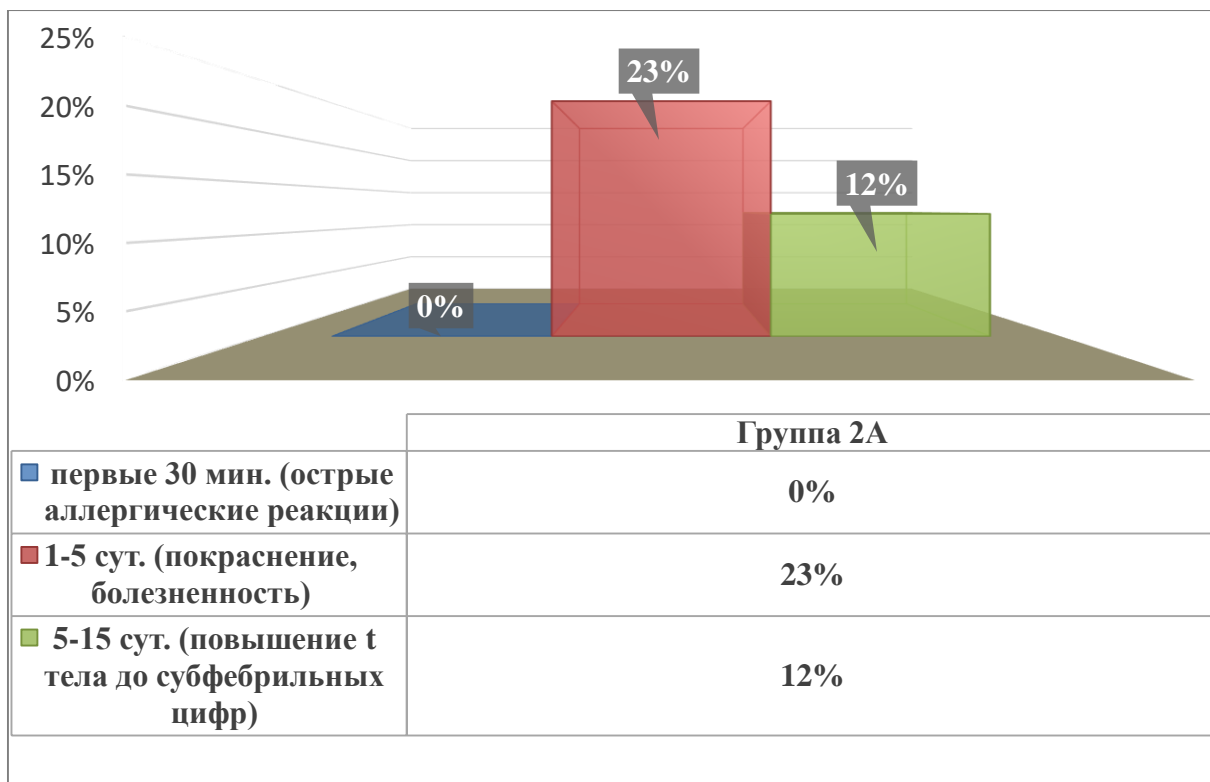


Рисунок 16. Оценка нежелательных явлений иммунизации против ветряной оспы после введения первой дозы вакцины

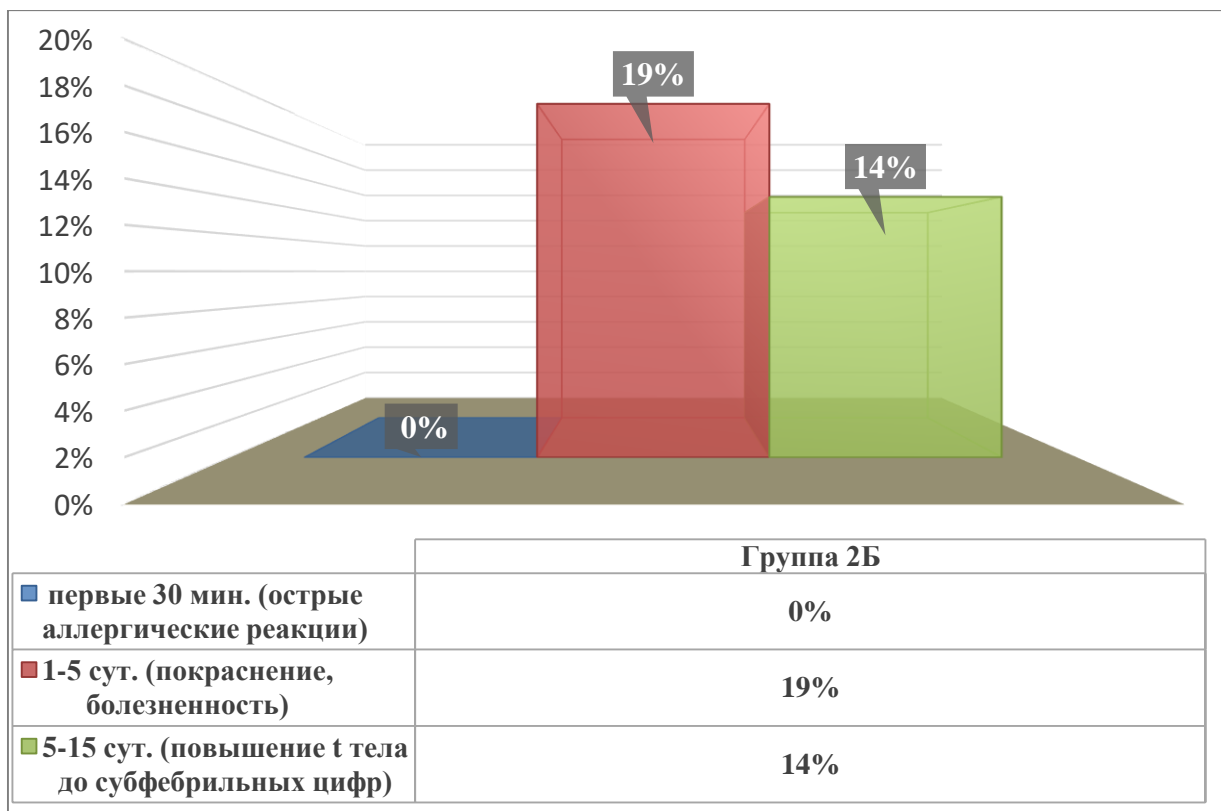


Рисунок 17. Оценка нежелательных явлений иммунизации против ветряной оспы после введения второй дозы вакцины

5.2. Оценка эффективности вакцинации от ветряной оспы детей с врождённым буллёзным эпидермолизом

Перед началом вакцинации в группе 2А был определен исходный уровень *IgG VZV*, значимого титра антител не было выявлено ни у одного участника исследования.

После иммунизации первой дозой вакцины определение уровня защитных антител у участников исследования проводилось в разные интервалы времени - от 6 мес. до 1 года 4 мес.

Полученные результаты свидетельствовали о формировании защитных антител у 46 (88,5 %) детей, у 6 (11,5 %) - уровень *IgG* к вирусу ветряной оспы не достиг защитного и оказался менее 150 мМЕ/мл (таблица 5).

Таблица 5. Характеристика иммунного ответа у детей, получивших первую дозу вакцины от ветряной оспы

Параметры	Дети с простой формой БЭ (n=9)		Дети с дистрофической формой БЭ (n=42)		P
	Min-max	Me (25; 75)	Min-max	Me (25; 75)	
Возраст, лет	1,5-8,4	4,3 (3,3;5,5)	1,1-16,8	4,8 (3,4;10,4)	0,16
Доля детей с титром <i>IgG</i> к <i>VZV</i> выше 4000 мМЕ/мл, %	0		4 (9,5%)		-
Уровень <i>IgG</i> к <i>VZV</i> до 4000 мМЕ/мл	59-3899	400 (297;548)	79-3765	1019,5 (612,5; 2164,3)	0,09
Доля детей с титром <i>IgG</i> к <i>VZV</i> ниже 150 мМЕ/мл	2 (22,2%)		4 (9,5%)		0,34

Участники исследования, у которых не сформировался защитный уровень *Ig VZV*, были девочками, среди которых четверо имели

дистрофическую форму ВБЭ, при этом, две пациентки были сводными сёстрами; у двух детей была простая форма ВБЭ.

Иммунизация второй дозой проведена 49 пациентам в период от 6 мес. до 1 года 4 мес. после введения первой дозы. В связи с выбыванием двух пациенток группа 2 Б поделилась поровну на 25 мальчиков и девочек.

Согласно полученным данным у 47 (94%) детей отмечен достаточный уровень антител к вирусу ветряной оспы, у 3 (6%) детей он, по-прежнему, оставался ниже защитного (таблица 6).

Таблица 6. Характеристика иммунного ответа у детей, получивших вторую дозу вакцины от ветряной оспы

Параметры	Дети с простой формой БЭ (n=9)		Дети с дистрофической формой БЭ (n=40)		P
	Min-max	Me (25; 75)	Min-max	Me (25; 75)	
Возраст, лет	2,4-9,4	5,1 (4,1;6,8)	1,9-17,2	5,6 (4,2;10,2)	0,25
Доля детей с титром IgG к VZV выше 4000 мМе/мл, %	0		5 (12,5%)		-
Уровень IgG к VZV до 4000 мМе/мл	114-3348	908 (643;1278)	134-3786	1567 (948,5; 2520,5)	0,12
Доля детей с титром IgG к VZV ниже 150 мМе/мл	1 (11,1%)		2 (5%)		0,54

Из трех пациентов с уровнями *IgG* к *VZV* ниже защитного двумя вновь оказались девочки из одной семьи. Проведен анализ клинических данных и лабораторных показателей у этих детей на момент вакцинации, на основании которого стало известно, что два ребенка (сводные сёстры) имели дистрофическую форму ВБЭ. У одной из сестёр кожный процесс характеризовался тяжелым течением с сопутствующими осложнениями в виде белково-энергетической недостаточности, стеноза пищевода. Лабораторные показатели свидетельствовали о наличии умеренной анемии и

гипоальбуминемии, умеренном повышении островоспалительных маркеров – уровней СОЭ и с-реактивного белка. У второй сестры кожный процесс имел также тяжелый и распространенный характер, при этом показатели клинического анализа и биохимического анализов крови не имели отклонений. У третьего ребенка с простой формой ВБЭ поражения кожного покрова имели ограниченный характер в пределах ладоней и стоп, отклонений в лабораторных показателях не выявлено.

На основании проведенного исследования можно сказать, что у большинства участников уже после получения первой дозы вакцины сформировался достаточный уровень антител, введение второй дозы способствовало выработке антител еще у трех пациентов, у которых ранее уровень IgG VZV не обеспечивал защиту от инфекции. У трех участниц, имеющих разные формы и тяжесть течения ВБЭ, с отсутствием или минимальными отклонениями в лабораторных показателях, не произошло формирования достаточного иммунного ответа.

Таким образом, у 94% детей с ВБЭ после введения второй дозы вакцины выработались антитела, способные предохранить от заражения вирусом ветряной оспы.

5.4. Анализ корреляционных связей между уровнем IgG к VZV и рядом лабораторных показателей

Проведённое лабораторное обследование выявило наличие анемии и гипоальбуминемии, маркеров воспаления разной степени тяжести и активности у участников исследования. Впоследствии для обнаружения возможной связи между уровнем сформировавшихся после вакцинации антител к вирусу ветряной оспы и рядом клинических и биохимических показателей крови выполнен анализ корреляционных зависимостей (рисунки 18,19,20,21). Статистический анализ показал отсутствие корреляции между уровнями IgG к VZV и гемоглобина ($p=0.835$); (рисунок 18).

Не обнаружено корреляции между уровнями IgG к VZV и СОЭ ($p=0.711$); (рисунок 19).

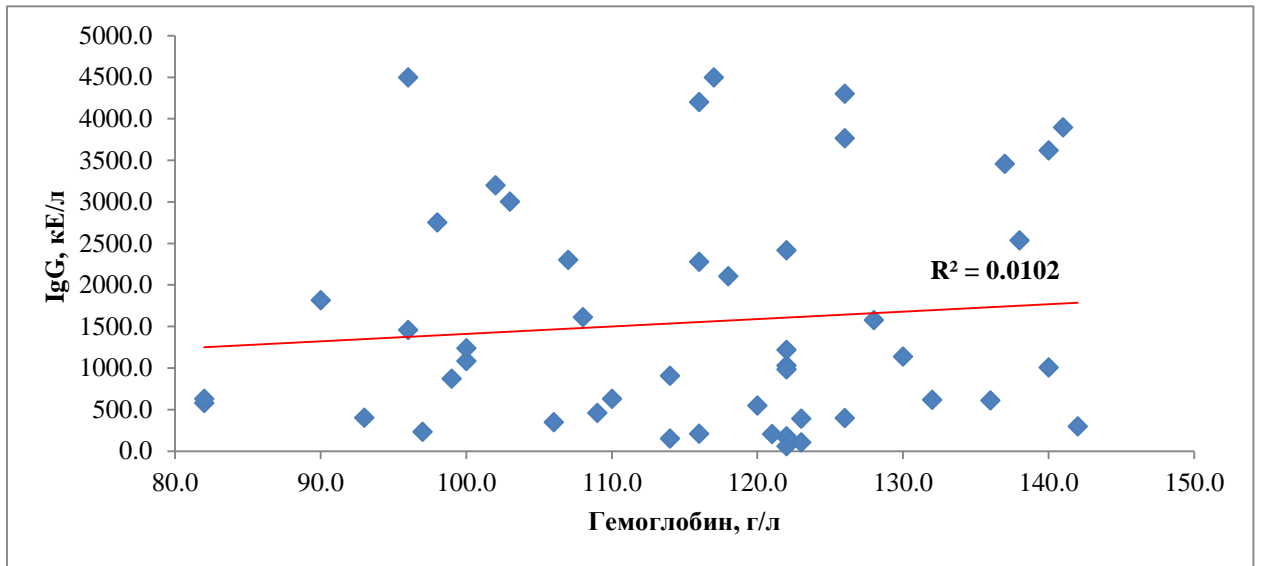


Рисунок 18. Соотношение между уровнями *IgG* к *VZV* и гемоглобина

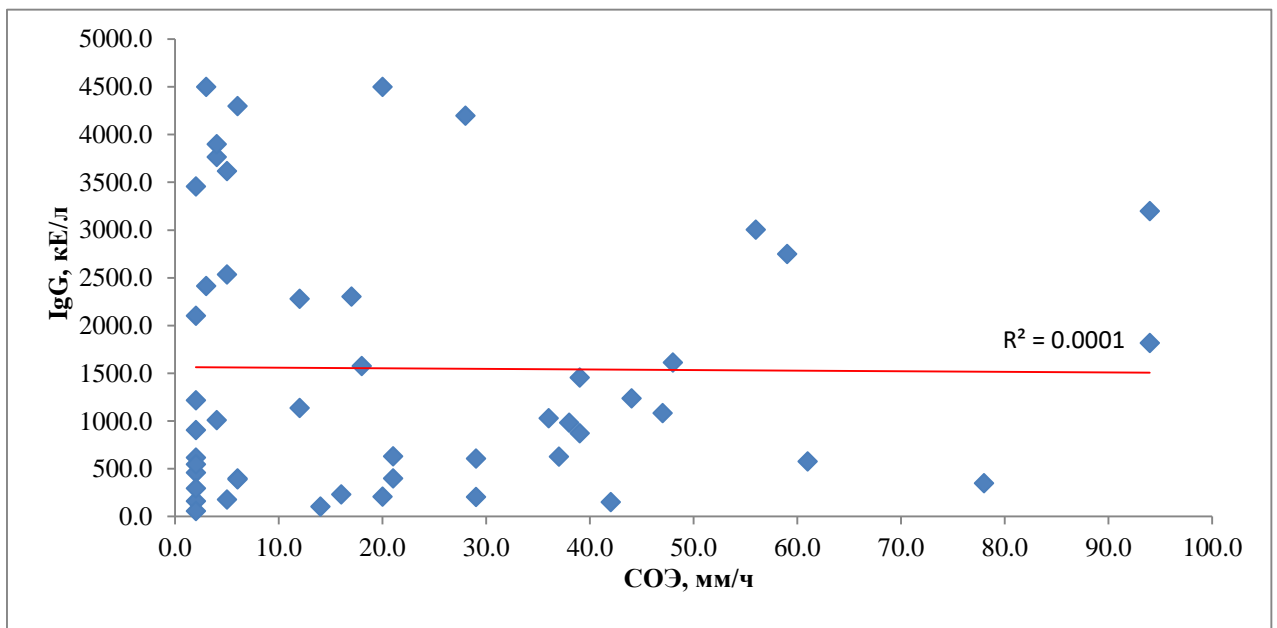


Рисунок 19. Соотношение между уровнями *IgG* к *VZV* и СО₂

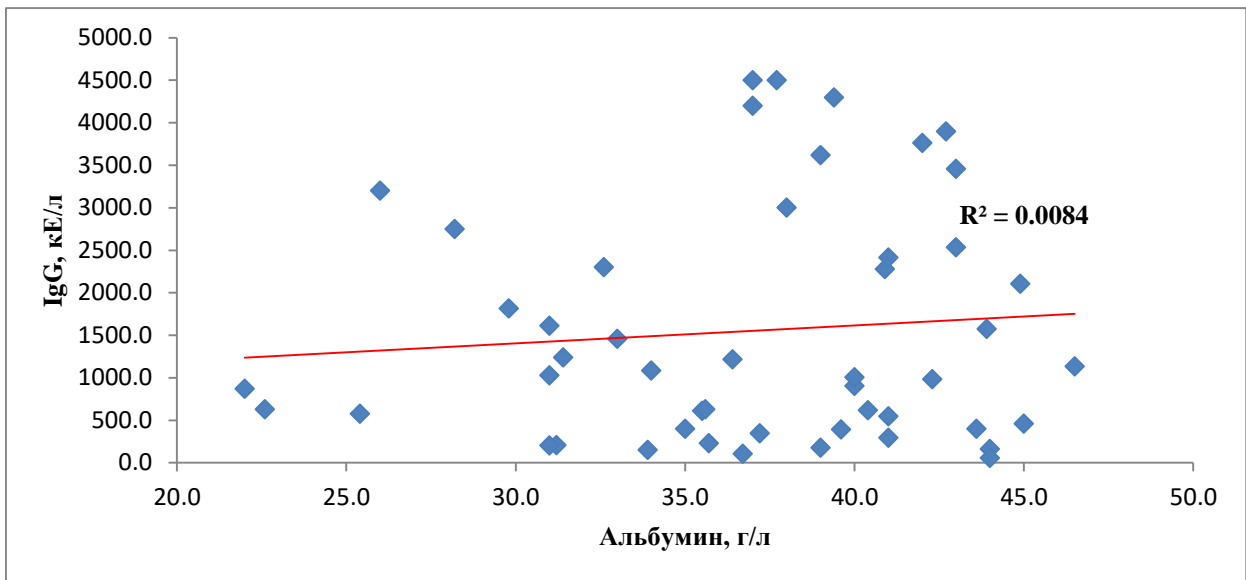


Рисунок 20 Соотношение между уровнями *IgG* к *VZV* и альбумином

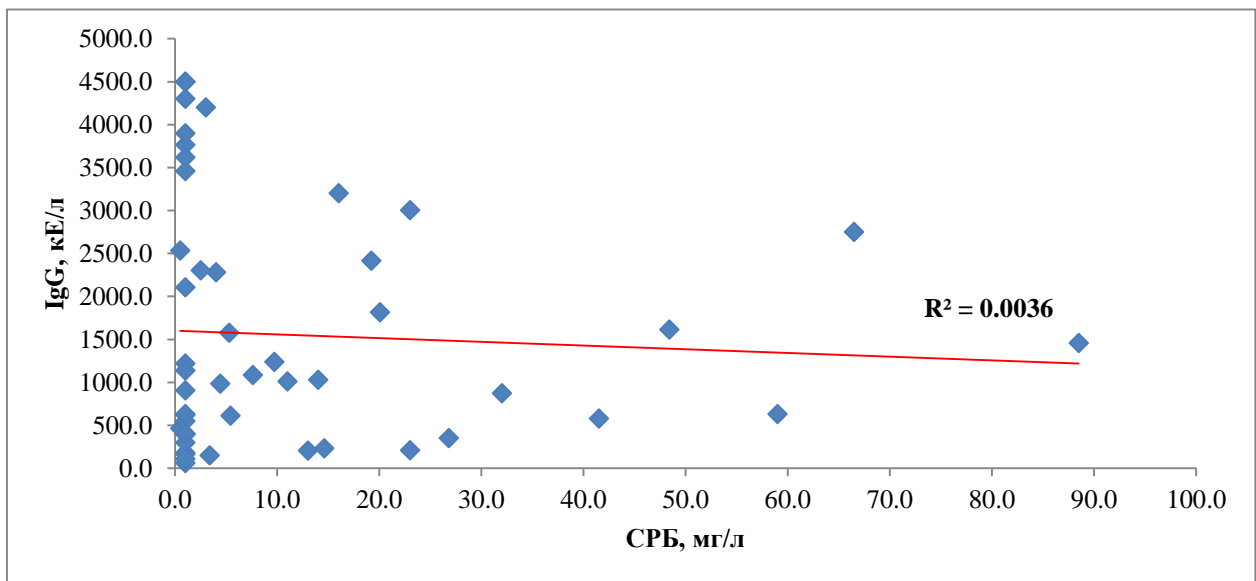


Рисунок 21. Соотношение между уровнями *IgG* к *VZV* и С-реактивного белка

Также статистической корреляционной связи не выявлено между уровнями *IgG* к *VZV* и альбумина ($p=0.858$) и не обнаружено корреляции между уровнем *IgG* к *VZV* и СРБ ($p=0.95$); (рисунки 19,21).

Полученные результаты статистического анализа корреляционных соотношений демонстрируют отсутствие зависимостей между заданными

показателями. Таким образом, можно сделать вывод, что появление и уровень антител к вирусу ветряной оспы в ответ на вакцинацию у пациентов с ВБЭ не зависят от, зачастую, имеющихся у них отклонений ряда гематологических показателей и, соответственно, изменения этих показателей не могут являться поводом для отвода от вакцинации против ветряной оспы.

ГЛАВА 6

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Пример №1

Мальчик, 7 лет 9 мес.

Диагноз: врождённый буллёзный эпидермолиз, дистрофическая форма. Недостаточность питания умеренной степени. Дисфункция билиарного тракта. Железодефицитная анемия средней степени. Кариес дентина. Контрактуры коленных суставов. Неполная псевдосевдосиндактилия IV-V пальцев левой кисти.

Семейный анамнез по буллёзному эпидермолизу не отягощен. Брак близкородственный.

Анамнез жизни: ребенок от 5 беременности, протекавшей на фоне анемии; 4 естественных родов в срок. Вес при рождении 3400 гр, длина 53 см. Оценка по шкале APGAR 7/8.

Неонатальный период: в первые сутки жизни переведен в Отделение патологии новорожденных в связи с тяжестью кожного процесса.

Вскармливание сцеженным молоком до 1 мес., далее искусственное. Психомоторное развитие на 1ом году жизни с отставанием: голову начал держать в 3 мес., сел в 7 мес., ходит с 1 года 1 мес.

Анамнез болезни: болен с рождения, когда отмечалось наличие пузырных элементов на коже туловища и конечностей, а также эрозий на коже кистей и стоп. В период пребывания в ОПН на первом месяце жизни выставлены диагнозы: врождённый буллёзный эпидермолиз. Анемия тяжёлой степени. Перинатальное поражение ЦНС.

Наблюдается педиатром, дерматологом по месту жительства. Инвалидность оформлена в возрасте 1 года 5 мес.

В отделение дерматологии с группой лазерной хирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» впервые поступил в возрасте 4,5 лет, где регулярно проходит обследование и коррекцию терапии.

Данные осмотра в отделении: общее состояние - тяжелое. Положение - вынужденное. Состояние питания - пониженное. Вес 17,5 кг. Рост 118 см.

Status localis: кожный процесс носит распространенный симметричный характер, представлен пятнами, пузырями, эрозиями, корками, чешуйками и рубцами с локализацией на коже лица, туловища и конечностей. На коже туловища и конечностей отмечаются эрозивные очаги, частично покрытые корками, частично с эритематозным дном. По краям эрозий обрывки эпидермиса. На местах прежних эрозивных очагов мягкие рубцовые изменения. Определяются множественные милиумы по всему кожному покрову. На коже конечностей пузыри до 2-4 см в диаметре с прозрачным содержимым. Отмечается отсутствие ногтей пластин кистей и стоп, контрактуры кистей (рисунки 22-24). Субъективные жалобы – интенсивный зуд.

Результаты лабораторного обследования:

Клинический анализ крови – Нб 82 г/л, СОЭ – 37 мм/ч/, биохимический анализ крови – железо 1,9 мкмоль/л, С - реактивный белок – 53,45 мг/л, ферритин 11,45 нг/мл.

Вакцинальный анамнез: по месту жительства вакцинация не проводилась в связи с тяжестью кожного процесса на первом году жизни, в дальнейшем медицинский отвод был пролонгирован курирующими специалистами, несмотря на стабилизацию кожного процесса. Впервые к иммунизации приступил в период госпитализации в дерматологическое отделение НМИЦ здоровья детей, где в возрасте 5 лет 3 мес. была проведена вакцинация шестивалентной вакциной от дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита, ХИБ-инфекции, гепатита В. Введение первой дозы вакцины от ветряной оспы проведено в возрасте 6 лет 5 мес.; в 7 лет 9 мес. - введение второй дозы вакцины. Течение поствакцинальных периодов прошло без осложнений. Уровень *IgG* к *VZV* после введения двух доз вакцины 630 мМе/мл.



Рисунки 22-24. Клиническая картина дистрофической формы врождённого буллёзного эпидермолиза

Пример №2

Девочка, 13 лет 1 мес.

Диагноз: врождённый буллёзный эпидермолиз, дистрофическая форма. Белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени. Железодефицитная анемия. Дистрофия роговицы правого глаза. Кариес дентина, проявления буллёзного эпидермолиза в полости рта. Контрактуры локтевых и коленных суставов. Сгибательная контрактура межфаланговых суставов, неполная псевдосиндактилия II-V пальцев кистей.

Семейный анамнез по буллёзному эпидермолиз отягощен со стороны родственников отца. Брак не близкородственный.

Анамнез жизни: ребенок от 1 беременности, естественных родов в срок. Вес 3050 гр, длина 51 см. Оценка по шкале APGAR 6/7 б.

Неонатальный период: в первые сутки жизни переведена в ОПН в связи с тяжестью кожного процесса. Вскармливание сцеженным молоком до 2ух мес., далее искусственное. Психомоторное развитие на первом году жизни с отставанием: держит голову с 3 мес., сидит с 8 мес., ходит с 1 года 5 мес.

Анамнез болезни: сразу после рождения на коже конечностей отмечалось наличие пузырей, эрозий, на коже правой голени зона аплазии. Ногтевые пластины присутствовали только на пальцах кистей. На 2ые сутки жизни

переведена в ОПН Республиканской больницы г. Махачкала, где был выставлен диагноз: врождённый буллёзный эпидермолиз.

В ходе многократных госпитализаций в стационары городов РФ, Центр буллёзного эпидермолиза г. Фрайбург девочка получала антибактериальную и симптоматическую терапию, гематрансфузии, мама обучена наложению атравматичных перевязочных средств. С возраста 10 лет девочка наблюдалась в дерматологическом отделении НМИЦ здоровья детей, где регулярно проходила комплексное лабораторно-инструментальное и мультидисциплинарное обследование. С учётом выявленных отклонений проводилась коррекция питания и терапии.

Со слов мамы девочка перенесла коклюш, после чего отмечалось выраженное ухудшение состояния кожного покрова: появление новых эрозивно-язвенных очагов, усилился зуд.

Данные осмотра в отделении: общее состояние - тяжелое. Положение - вынужденное. Состояние питания - пониженное. Вес 18 кг. Рост 134 см.

Status localis: кожный процесс носит субтотальный характер; представлен пятнами, пузырями, эрозиями, корками, чешуйками, рубцами, милиумами и локализован на коже головы, шеи, туловища и конечностей. В области ушных раковин, носа, шеи множественные эрозии, покрытые корками смешанного характера, милиумы. Отмечается микростомия, сращение уздечки языка. На коже всей поверхности туловища, подмышечных областей обширные эрозии с ярко-красным дном, местами склонные к мокнутию, некоторые покрыты корками. На коже верхних и нижних конечностей определяются крупные буллы с серозным содержимым, эрозии, покрытые корками серозного и геморрагического характера, по периферии эрозий обрывки эпидермиса. У девочки контрактуры коленных и локтевых суставов. Сгибательная контрактура в проксимальных межфаланговых суставах кистей, неполная псевдосиндактилия II-V пальцев. На ногах псевдосиндактилии (рисунки 25-26).

Результаты лабораторного обследования:

Клинический анализ крови - Hb 68 г/л, СОЭ 84 мм/ч; биохимический анализ крови – железо 3,7 мкмоль/л, альбумин 21,3 г/л, С-реактивный белок – 115,5 мг/л.

Вакцинальный анамнез: по месту жительства вакцинация не проводилась. Впервые приступила к иммунизации в НМИЦ здоровья детей в возрасте 10 лет 3 мес. От ветряной оспы вакцинирована первой и второй дозой вакцины с интервалом в 8 мес. Все этапы поствакцинальных периодов прошли без осложнений. Уровень *IgG* к *VZV* после введения двух доз вакцины 3201 мМЕ/мл.



Рисунки 25-26. Субтотальное поражение кожного покрова при дистрофическом варианте врождённого буллёзного эпидермолиза

Пример №3

Мальчик, 6 лет 2 мес.

Диагноз: Рецессивный дистрофический буллёзный эпидермолиз. Хронический конъюнктивит. Хронический гранулирующий периодонтит. Кариес дентина. Стеноз пищевода, состояние после операции. Дисфункция билиарного тракта. Энурез. Запоры.

Семейный анамнез: брак близкородственный (отец и мать двоюродные брат и сестра), младший ребенок в семье здоров.

Анамнез жизни: ребенок от 1ой беременности с угрозой прерывания в III триместре, естественных родов в срок. Вес 3500 гр, длина 53 см. АРGAR 7/8. Неонатальный период: переведен в ОПН в связи с тяжестью кожного процесса. Вскармливание грудное до 3 мес. Психомоторное развитие на первом году жизни без отклонений.

Анамнез болезни: со 2ого дня жизни появление пузырей и эрозий в полости рта, на коже туловища. Выставлен предположительный диагноз: внутриутробная инфекция, кожно-слизистая форма герпетической инфекции. В дальнейшем переведен в инфекционное отделение ОКДБ г. Нижневартовск, где был выставлен диагноз: врожденный буллезный эпидермолиз. В возрасте 4 мес. у ребенка отмечалось появление крупных пузырей до 2 см в диаметре с геморрагическим и серозным содержимым на коже волосистой части головы, конечностей. В лечении проводилось применение системных и местных антибактериальных препаратов, обработка кожи раствором новокаина, аппликации местных анестетиков и смягчающих средств на слизистую рта со слабой динамикой. В возрасте 2ух лет ребенок был признан инвалидом. В возрасте 5 лет направлен на обследование и лечение в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей». В ходе комплексного обследования были выявлены осложнения ВБЭ: железодефицитная анемия и стеноз пищевода; проведена терапия препаратами железа, далее под общим масочным наркозом проведена эндоскопическая баллонная дилатация пищевода.

Данные осмотра в отделении: общее состояние – тяжелое; положение – активное; состояние питания – удовлетворительное. Вес 17,5 кг, рост 113 см.

Status localis: кожный процесс распространенный, представлен пятнами, пузырями, эрозиями, корками, чешуйками, рубцами, милиумами и локализован на коже туловища и конечностей, в том числе ладоней и подошв. На коже туловища множественные множественные эрозии размером от 0,5 см до 3 см в диаметре, с эритематозным дном, геморрагическими и

серозными корками, и обрывками эпидермиса по периферии. На коже конечностей единичные буллёзные элементы, обширные очаги застойно-синюшного цвета, эрозии с эритематозным основанием и покрытые корками, очаги мягкой рубцовой атрофии на местах прежних эрозивных очагов (рисунки 27-28). В полости рта множественные эрозии, отмечается микростомия, сращение уздечки языка. Ногтевые пластины на кистях и стопах отсутствуют. Наблюдается невыраженная контрактура кистей и стоп.



Рисунки 27-28. Очаги поражения кожного покрова при рецессивном дистрофическом врождённом буллёзном эпидермолизе

Результаты лабораторных обследований: клинический анализ крови – НЬ 95 г/л, СОЭ – 30 мм/ч; биохимический анализ крови железо - 2 мкмоль/л, альбумин – 31 г/л; иммунологический анализ крови ферритин – 6,89 нг/мл.

Вакцинальный анамнез: ребенок вакцинирован согласно НКПП РФ по месту жительства. Со слов мамы осложнений в поствакцинальные периоды не отмечалось. В возрасте 6 лет 3 мес. в НМИЦ здоровья детей проведена вакцинация от ветряной оспы первой дозой вакцины, в 7 лет 9 мес. – второй дозой вакцины. В течение второго этапа поствакцинальных периодов отмечалось повышение температуры тела до субфебрильных цифр.

Уровень *IgG* к *VZV* после введения двух доз вакцины 1239 мМЕ/мл.

ГЛАВА 7

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врождённый буллёзный эпидермолиз – тяжёлый хронический дерматоз, включающий нескольких типов заболевания, общим патогенезом которых является генетически обусловленная механическая «хрупкость» кожи. Пузырные элементы, возникающие самопроизвольно и/или в результате минимальной травматизации на любом участке кожного покрова и/или слизистых оболочек; длительно персистирующие ограниченные или обширные эрозии; болезненность и зуд в очагах представляют клиническую картину поражения кожного покрова при врождённом буллёзном эпидермолизе [119].

Несмотря на орфанный характер заболевания, врождённый буллёзный эпидермолиз имеет высокую распространенность на отдельных территориях Российской Федерации, в частности, как подтверждает проведённое исследование, в регионах Северо-Кавказского ФО.

Выраженность клинических симптомов и тяжесть заболевания зависят от формы ВБЭ. В соответствии с отечественными и зарубежными наблюдениями, наиболее распространенной в детской популяции является дистрофическая форма ВБЭ [9]. В нашем исследовании также наблюдалась более высокая доля детей с дистрофическим ВБЭ - 63,3% в сравнении с остальными типами – простая форма - 34% и синдром Киндлер - 2,7% детей.

Помимо хронического течения кожного процесса, врождённый буллёзный эпидермолиз, в ряде случаев, характеризуется наличием полиорганных осложнений, частота распространения которых выше у детей с дистрофической формой [79]. Диагностируемые гастроинтестинальные нарушения, связанные с вовлечением в патологический процесс слизистой оболочки различных отделов пищеварительного тракта, приводят к развитию органических и функциональных расстройств, а также нарушению процессов всасывания и, как следствие, отклонения в нутритивном статусе разной степени выраженности у пациентов с ВБЭ [77,101]. Железодефицитная

анемия, имеющая полиэтиологический характер, является распространенным и трудно корригируемым состоянием при ВБЭ [73].

В нашем исследовании анализ историй болезней пациентов с ВБЭ показал, что среди сопутствующих осложнений поражения желудочно-кишечного тракта встречались у 43,3%, железодефицитная анемия - 42,7%, белково-энергетическая недостаточность - 37,3 %. Возникающие вследствие перечисленных отклонений хроническая гипоксия, белково-калорийный и микронутриентный дефицит способствуют неуклонному формированию иммунопатий, что, в свою очередь, увеличивает риск присоединения инфекционных болезней и септических осложнений у пациентов с ВБЭ.

Одним из наиболее опасных инфекционных заболеваний для пациентов с ВБЭ является ветряная оспа, возбудитель которой, обладая тропностью к эпителию кожи и слизистых оболочек, способствует отслоению эпидермиса и обуславливает формирование характерных полостных элементов. Эти патоморфологические изменения, а также симптомы интоксикации утяжеляют течение ВБЭ [42].

В виду офанного характера дерматоза и отсутствия исследований в отечественной и мировой практике на тему иммунопрофилактики детей с врождённым буллёзным эпидермолизом, а также с целью оптимизации ведения данной категории пациентов была проведена данная исследовательская работа.

В основу выполненной работы положен ретроспективный анализ 150 историй болезней детей с ВБЭ для оценки их вакцинального анамнеза и выявления детей, ранее перенесших ветряную оспу, а также проспективное наблюдение за группой из 51 ребёнка с целью исследования безопасности и эффективности вакцинации от ветряной оспы данной категории больных.

Из 150 пациентов своевременная и полная, согласно национальными программам, иммунизация от вакциноуправляемых инфекций по месту жительства проведена только 30% детей. Из этой группы наиболее часто дети были привиты от дифтерии, столбняка, коклюша и полиомиелита, реже

— против кори, краснухи и эпидемического паротита. Иммунизация от гемофильной и пневмококковой инфекций встречалась крайне редко в вакцинальном анамнезе детей с ВБЭ. Более половины участников - 51% не были привиты до поступления в дерматологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»; 19% детей были вакцинированы частично и, чаще всего, с отставанием от графика [34].

На основании данных медицинской документации, сведений, собранных со слов родителей, наиболее частой причиной отсутствия вакцинации у детей с ВБЭ был медицинский отвод, выданный педиатрами и/или дерматологами в первые месяцы жизни и обоснованный тяжестью заболевания. Однако впоследствии, несмотря на стадию компенсации болезни, отвод от вакцинации специалистами пролонгировался на дальнейшие годы. Полученные сведения свидетельствуют о подобной практике как в отдаленных регионах, так и в крупных городах РФ [34].

Таким образом, анализ вакцинального статуса детей с разными формами и клиническим течением ВБЭ, а также проживающих в различных регионах РФ и странах ближнего зарубежья показал повсеместный низкий охват вакцинацией данной категории больных.

С учётом поставленных задач научной работы, для понимания клинического течения ветряной оспы и характера иммунного ответа у детей с ВБЭ, перенесших её ранее, был проведён углублённый сбор анамнеза участников исследования. По результатам опроса удалось установить, что ветряная оспа имела среднетяжёлое и тяжёлое течение у более половины детей группы – 68,7%, её течение осложнилось вторичной бактериальной инфекцией и потребовало назначения дополнительной антибактериальной терапии в 18,7% случаев, ухудшение течения врождённого буллёзного эпидермолиза наблюдалось у 62,5% детей.

Переходом к проспективному этапу исследования явилось изучение иммунного ответа - определение уровня *IgG* к вирусу ветряной оспы - после перенесённого заболевания пациентами с врождённым буллёзным

эпидермолизом. В результате обследования стало известно, что у 94% детей группы выработался достаточный титр антител для предотвращения повторного заражения вирусной инфекцией.

На основании полученных сведений, можно сделать выводы, что ветряная оспа у пациентов с ВБЭ имеет склонность к осложненному течению, впоследствии у данной категории пациентов вырабатывается устойчивая напряжённость иммунного ответа, несмотря, в ряде случаев, на длительное время, прошедшее с периода перенесённого заболевания [42].

Для выполнения дальнейшей исследовательской работы в группе детей, направленных на вакцинацию от ветряной оспы, предварительно проведены оценка тяжести течения врождённого буллёзного эпидермолиза, а также выполнено определение ряда лабораторных показателей, имеющих наиболее частые отклонения.

В соответствии со шкалой Бирмингемского индекса тяжести буллёзного эпидермолиза (BEBS) его среднее значение у детей с дистрофической формой ВБЭ составило $67,5 \pm 14,9$, в то время как у детей с простой формой оно было $21,9 \pm 10,9$ ($p < 0,001$). Обнаружена прямо пропорциональная корреляция между индексом BEBS и степенью поражения кожного покрова ($r > 0,75$), с преобладанием более высоких показателей у детей с дистрофической формой буллёзного эпидермолиза.

Анализ лабораторных показателей у пациентов с ВБЭ подтвердил высокую частоту изменений ряда клинических и биохимических параметров крови, выявив отклонения разной степени тяжести: анемия - у 42,3%, гипоальбуминемия – у 44%, снижение уровней железа – в 46% случаев, ферритина – у 32,7% детей, превышение СОЭ и уровня С-реактивного белка у 38,5% и 28,9% соответственно.

Таким образом, у подавляющего большинства пациентов исследуемой группы врождённый буллёзный эпидермолиз характеризовался тяжёлым течением кожного процесса, а также рядом значительных отклонений лабораторных показателей. Перечисленные особенности в сочетании с

другими полиорганными осложнениями у пациентов с ВБЭ способствуют развитию вторичного иммунодефицитного состояния разной степени выраженности, тем самым увеличивая риск инфекционных осложнений. Это требует совершенствования комплекса мер, направленных на профилактику инфекционной угрозы, важной составляющей этого аспекта является своевременная иммунизация, препятствующая развитию вакциноуправляемых инфекций у детей с ВБЭ.

В соответствии с поставленными задачами диссертационного исследования проведена оценка безопасности и эффективности вакцины от ветряной оспы у детей с ВБЭ, прошедших иммунизацию от данной инфекции.

Анализ переносимости вакцины проводился у детей после введения первой и второй дозы в соответствии с методическими рекомендациями по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации и включал три временных интервала.

У всех участников исследования, прошедших полный курс вакцинации от ветряной оспы, не отмечено острых аллергических реакций, появления высыпаний, свойственных ветряной оспе и обострения основного заболевания в течение всего поствакцинального периода[40].

В интервал с 1-ых по 5-ые сутки местные реакции в виде болезненности, и гиперемии в месте инъекции были зарегистрированы после введения первой дозы у 23% детей и у 19% - после введения второй дозы. Повышение температуры тела до субфебрильных цифр в период с 5-ых по 15-ые сутки наблюдения отмечалось у 12% детей после получения первой дозы вакцины и у 14% - после второй дозы.

Эффективность иммунизации от ветряной оспы оценивалась по уровню антител, сформировавшихся в период от 6 недель и более после введения первой и второй дозы вакцины. Показатели серологического исследования - *IgG* к *VZV* – после введения первой дозы свидетельствовали о формировании защитных антител у 88,5 % детей, после введения второй дозы - у 94 %.

Надо отметить, частота выработки специфических антител у детей с врождённым буллёзным эпидермолизом не отличается от популяционных данных об эффективности вакцины. Значимых различий в уровнях сформировавшихся антител у детей, перенесших ветряную оспу и вакцинированных двумя дозами вакцины против ветряной оспы, не выявлено ($p=0,37$). В ходе дальнейшей курации участников исследования удалось выяснить, что 3 ребенка, прошедших вакцинацию и имевших впоследствии контакт с детьми, болеющими ветряной оспой, не развили симптомов, свойственных этому инфекционному заболеванию.

Выполненный впоследствии анализ корреляционных связей между сформировавшимися после вакцинации иммуноглобулинами класса G к вирусу ветряной оспы и рядом гематологических и биохимических показателей крови (СОЭ, гемоглобин, СРБ, альбумин), не обнаружил взаимосвязей, что подтверждает наличие хорошего иммунного ответа на вакцину у детей с врождённым буллёзным эпидермолизом, независимо от тяжести течения заболевания. Это позволило сделать заключение, что отклонения этих параметров не являются поводом для отвода от вакцинации детей с ВБЭ.

На основании полученных данных можно сделать выводы о хорошем профиле безопасности и эффективности вакцины от ветряной оспы у детей с ВБЭ, несмотря, в ряде случаев, на тяжелое поражение кожного покрова, сопутствующую полиорганную патологию и ряд гематологических отклонений.

ВЫВОДЫ

1. Для детей с врождённым буллёзным эпидермолизом характерен низкий охват иммунизацией. Только 30% детей получили своевременную и полную вакцинацию по месту жительства, 19% - были частично иммунизированы, чаще всего, с отставанием от графика, 51% детей не были иммунизированы в соответствии с национальными календарями профилактических прививок.

2. Более чем у половины детей с врождённым буллёзным эпидермолизом (68,7%), перенесших ветряную оспу, наблюдалось тяжелое и среднетяжелое, осложненное течение заболевания. Наличие симптомов интоксикации наблюдалось у 56,2%, ухудшение течения основного заболевания - у 62,5% детей, вторичное инфицирование – в 18,7% случаев

3. У 94% пациентов с врождённым буллёзным эпидермолизом, перенесших ветряную оспу, сформировались антитела *IgG* к *VZV*, при этом у 12,5% отмечен высокий титр антител – более 4000 мМЕ/мл.

4. В раннем поствакцинальном периоде у всех участников исследования не отмечено острых аллергических реакций. Местные реакции (болезненность, гиперемия в месте инъекции) в течение 1-5 суток были зарегистрированы у 23% детей после введения первой дозы вакцины и у 19% после введения второй дозы. Отсроченные поствакцинальные реакции с 5 по 15 сутки отмечались у 12% после введения первой дозы и у 14% после введения второй дозы вакцины, только в форме повышения температуры тела до субфебрильных цифр. Ни у одного пациента не было отмечено появления высыпаний, характерных для ветряной оспы, аллергических реакций, ухудшения течения основного заболевания в поствакцинальном периоде.

5. На фоне проведённой вакцинации наличие защитных антител выявлено у 88,5 % детей после введения первой дозы и у 94 % после введения второй дозы вакцины, что сопоставимо с популяционными данными об эффективности вакцины.

6. Детям с врожденным буллезным эпидермолизом, независимо от формы заболевания, рекомендована обязательная и своевременная иммунизация от ветряной оспы. Тяжесть кожного процесса, отклонения гематологических и биохимических параметров крови (низкие уровни гемоглобина и альбумина, высокие показатели скорости оседания эритроцитов и С-реактивного белка) не являются противопоказанием для вакцинации от ветряной оспы детей с врождённым буллёзным эпидермолизом. Важным условием проведения процедуры вакцинации является строгое соблюдение правил вакцинации у данной категории больных, а также учёт противопоказаний.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Следует отказаться от широкой практики медицинских отводов от вакцинации детей с врожденным буллезным эпидермолизом, которые предоставляются, в основном, педиатрами и дерматологами, наблюдающими эту сложную категорию больных.
2. Тяжелое поражение кожного покрова, анемия, гипоальбуминемия, маркеры воспаления (повышение скорости оседания эритроцитов и уровня С-реактивного белка) не являются противопоказанием к иммунизации и не влияют на её эффективность, однако вакцинацию необходимо осуществлять на фоне контролируемых мер симптоматического и поддерживающего лечения.
3. Процедура вакцинации у детей с врожденным буллезным эпидермолизом должна проводиться строго в условиях прививочного кабинета с соблюдением правил выполнения профилактических прививок у детей с врожденным эпидермолизом:
 - введение препарата в место с наименьшей степенью поражения кожи вдали от пузырей, эрозий, очагов свежего рубцевания;
 - обработка кожи только антисептическими растворами промокательными движениями, исключая использование спиртосодержащих средств и трение кожи;
 - живую вакцину от ветряной оспы необходимо вводить глубоко подкожно, при этом, не захватывая кожную складку, а аккуратно придерживая и расправляя кожу во время инъекции
 - приложить стерильный ватный тампон к месту инъекции, не используя адгезивные пластыри
4. Противопоказаниями к иммунизации детей с врожденным буллезным эпидермолизом от ветряной оспы являются:
 - системные реакции гиперчувствительности к компонентам вакцины в анамнезе;

- выраженная общая и местная реакция (температура выше 40 С, отёк, гиперемия более 8 см в диаметре в месте введения) на предыдущее введение вакцины;
- острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний;
- лимфопения менее 1200/мм³
- планируемая или проведенная баллонная дилатация пищевода или другие оперативные вмешательства (вакцинация проводится не ранее, чем через 2 нед.)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адаскевич В.П. Диагностические индексы в дерматологии. – М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014 – 352 с.
2. Алексеева Е.И. Иммунизация пневмококковой полисахаридной вакциной детей с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений: результаты проспективного исследования / Е.И. Алексеева, Т.М. Дворяковская, Р.В. Денисова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – Т.16, №6. – С.493-501.
3. Афонина Н. Современная эпидемиологическая характеристика ветряной оспы в России / Н. Афонина, И. Михеева // One health & risk management. – 2020. –Т.1, №1. – С.12-21.
4. Афонина Н.М. Эпидемиологическая характеристика и меры профилактики инфекции, вызванной вирусом Varicella Zoster: дис. канд. мед. наук: 14.02.02/ Афонина Наталия Михайловна. – М., - 2019.
5. Баранов А.А. Предотвращение ветряной оспы средствами специфической профилактики в Беларуси, Казахстане, России и Украине (заявление группы экспертов в области вакцинопрофилактики) / А.А. Баранов, Д.Н. Балашов, А.В. Горелов. [и др.] // Педиатрическая фармакология – 2008. – Т.5, №3. – С.6-14.
6. Белов Б.С. Вакцинация в ревматологии - 2019 (по материалам рекомендаций EULAR) / Б.С. Белов, Г.М. Тарасова, Н.В. Муравьева // Научно-практическая ревматология. – 2019. – Т.57, №6. – С.618-625.
7. Белов Б.С. Вакцинация при ревматических заболеваниях: актуальность и перспективы / Б.С. Белов, Е.Л. Насонов // Российский Медицинский Журнал. – 2011. – Т.25. – С.1511.
8. Брико Н.И. Оценка качества и эффективности иммунопрофилактики / Н.И. Брико // Лечащий врач. – 2012. – Т.10. – С.57-67.
9. Буллёзный эпидермолиз: руководство для врачей / под ред. Н.Н. Мурашкина, Л.С. Намазовой-Барановой. - М., ПедиатрЪ, 2019. - 443 с.

10. Воронин Е. Оценка экономического ущерба, наносимого ветряной оспой в Российской Федерации / Е. Воронин, И. Шаханина, И. Михеева, И. Лыткина, Н. Филатов // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т.10, №5. – С.18-23.
11. Воронин Е.М. Современные эпидемиологические особенности ветряной оспы и подходы к ее профилактике: автореф. Дис.... канд. мед. Наук: 14.02.02 / Воронин Евгений Михайлович. – М., 2012. – 24 с.
12. «Врождённый буллёзный эпидермолиз». Клинические рекомендации: - М.: Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматологов и косметологов», Общероссийская общественная организация «Союз педиатров России». 2020. – С.64.
13. Гундаров И.А. Неоднородность региональной заболеваемости в России – принципы оценки и прогноза / И.А. Гундаров, Э.И. Пильгуй // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2019. - №3. – С.16–21.
14. Епишев Р.В. Нутритивная поддержка детей с врождённым буллёзным эпидермолизом: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / Епишев Роман Владимирович. -. М., 2018. – 160 с.
15. Ермоленко М. В. Серологический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за ветряной оспой: дисс. ... канд. мед. наук: 14.02.02 / Ермоленко Маргарита Валентиновна. – М., 2014.
16. Зайцев В.М. Практическая медицинская статистика: Учебное пособие / В.М. Зайцев, С.И. Савельев // Тамбов: ООО «Цифра» - 2013. – С.580.
17. Калюжная Т.А. Преодоление антипрививочного скепсиса: поиски решения выхода из сложившейся ситуации / Т.А. Калюжная, М.В. Федосеенко, Л.С. Намазова-Баранова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2018. Т.15, №2. – с. 141-148.
18. Карамова А.Э. Принципы ведения больных врождённым буллёзным эпидермолизом // А.Э. Карамова, В.И. Альбанова, Е.С. Мончаковская // Вестник дерматологии и венерологии – 2019. – Т.95, №4. – С.24–30.

19. Клаус В. Дерматология Фитцпатрика в клинической практике / В. Клаус, А. Лоуэлл, И. Стивен [и др.] – 2012. – Т.1. – С.552-566.
20. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным ветряной оспой // ГБОУ ВПО СПбГПМУ МЗ РФ, ФГБУ НИИДИФМБА России – Спб.: 2015. – С.62.
21. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям. Клиническая ситуация «Вакцинопрофилактика детей с онкологическими заболеваниями в анамнезе» // ФГБУ НИИДИ ФМБА РОССИИ, Общественная организация «Евроазиатское общество по инфекционным болезням», Общественная организация «Ассоциация врачей инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области» (АВИСПО) – Спб.: 2015. – С.34.
22. Клинические рекомендации по вакцинопрофилактике гемофильной инфекции типа b у детей – М.: Союз педиатров России. 2016. – С.22.
23. Клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у детей – М.: Союз педиатров России. 2018. – С.28.
24. Кокорева С.П. Клиника и течение ветряной оспы в современных условиях / С.П. Кокорева, Л.М. Илунина, Н.В. Казарцева // Лечение и профилактика. – 2016. – Т.4. – С.13–20.
25. Короленкова М.В. Стоматологическое лечение детей с дистрофическим буллезным эпидермолизом / М.В. Короленкова // Стоматология. – 2015. – Т.2. – С.34-36.
26. Кубанов А.А. Распространенность врожденного буллезного эпидермолиза у населения Российской Федерации / А.А. Кубанов, В.И. Альбанова, А.Э. Карамова [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – Т.91, №3. – С.21-30.
27. Кузнецова И.О. Вакцинопрофилактика ветряной оспы: кто в группе риска? / И.О. Кузнецова // XIV межрегиональная научно-практическая конференция «За здоровое завтра!» в рамках Европейской недели иммунизации. - 2019.

28. Лакоткина Е.А. Поствакцинальные осложнения (клиника, диагностика, лечение, профилактика) / Е.А. Лакоткина, С.М. Харит, Т.В. Черняева [и др.] // Пособие для практического врача. Под ред. чл-корр. РАМН д.м.н., проф. В.В. Ивановой. –М., 2004. – С.80.
29. Макарова С.Г. Вакцинопрофилактика гепатита В у детей / С.Г. Макарова, И.В. Давыдова, М.Г. Галицкая [и др.] // Учебное пособие. М., 2021. – с.41-42.
30. Макарова С.Г. Коррекция нутритивного статуса в комплексной терапии детей, страдающих дистрофической формой врождённого буллёзного эпидермолиза / С.Г. Макарова, Л.С. Намазова-Баранова, Н.Н. Мурашкин [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2016. – Т.13, №6. – С.577-586.
31. Макарова С.Г. Целесообразность исследования состава тела с целью оценки и мониторинга нутритивного статуса у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза / С.Г. Макарова, Л.С. Намазова-Баранова, Н.Н. Мурашкин [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2018. – Т.15, №2. – С.179-183.
32. Математико-статистические методы в клинической практике / под ред. В.И. Кувакина. СПб., 1993. – 199 с.
33. Намазова-Баранова Л.С. Новые горизонты Национального календаря профилактических прививок / Л.С. Намазова-Баранова, М.В. Федосеенко, А.А. Баранов // Вопросы современной педиатрии. – 2019. –Т.18,№1. – с.13-30.
34. Намазова-Баранова Л.С. Охват иммунизацией детей с врожденным буллезным эпидермолизом против вакциноуправляемых инфекций согласно национальным программам профилактических прививок: одномоментное исследование / Л.С. Намазова-Баранова, Н.Н. Мурашкин, Э.И. Пильгуй // Вопросы современной педиатрии. – 2021. –Т.20,№5. – с.396-401.
35. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад /

- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. - М., 2021 - 256 с.
36. Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря прививок по эпидемическим показаниям: приказ Минздрава России от 21.03.2014 г. №125н.
37. Об утверждении регионального календаря профилактических прививок и календаря прививок по эпидемическим показаниям: приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 04.07.2014 г. №614.
38. Осминина М.К. Вакцинация детей с аутоиммунными ревматическими заболеваниями. Современное состояние проблемы / М.К. Осминина, И.А. Дронов, С.С. Телкова [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2021. – Т.16, №3. – С.72-83.
39. Оценка нутритивного статуса тяжело больных детей. Инструкция (№5). - М.:Научный центр здоровья детей, 2002. - 15 с.
40. Пильгуй Э.И. Иммунизация детей с врожденным буллезным эпидермолизом против вируса ветряной оспы: результаты проспективного исследования / Э.И. Пильгуй, Н.Н. Мурашкин, С.Г. Макарова [и др.] // Медицинский алфавит. – 2022. – Т.1, №27. – С.57-60.
41. Пильгуй Э.И. Межрегиональная вариабельность заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки детей в возрасте 0–14 лет в Российской Федерации (популяционное исследование) / Э.И. Пильгуй, Л.С. Намазова-Баранова, И.А. Гундаров // Педиатрическая фармакология. – 2018. – Т.15, №4. – С.349–353.
42. Пильгуй Э.И. Особенности течения ветряной оспы и иммунизация детей с врожденным буллезным эпидермолизом от вируса *Varicella zoster*: результаты ретроспективного и проспективного исследования / Э.И. Пильгуй, Н.Н. Мурашкин, С.Г. Макарова [и др.] // Медицинский алфавит. – 2022. – Т.1, №27. – С.45-49.
43. Потехаев Н.Н. Клинико-эпидемиологические особенности врожденного буллезного эпидермолиза в Москве / Н.Н. Потехаев, О.В. Жукова, О.В.

- Поршина [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2017. – Т.6. – С.83-89.
44. Протокол ведения больных «Ветряная оспа». ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска / ФГБУ "ГНЦ Институт иммунологии", ФМБА России, ФБУН "Центральный НИИ эпидемиологии" Роспотребнадзора [и др.] // М., 2014.
45. Профилактика тяжелых инфекций у пациентов с генетическими нарушениями регуляции системы комплемента, получающих терапию экулизумабом: пресс-релиз о проведении Междисциплинарного совета экспертов / Педиатрическая фармакология. – 2017. – Т.14, №1. - С.66-72
46. Рулева А.А. Специфическая профилактика кори, эпидемического паротита, краснухи, ветряной оспы у ВИЧ-инфицированных детей: дис. канд. мед.наук 14.01.09 / Рулева Анна Александровна. – СПб., 2016 – 118с.
47. Русаков Е.В. Вакцинопрофилактика управляемых инфекций и пути ее оптимизации: дисс. ...д-ра. мед. наук: 14.00.30 / Русаков Е.В. М., 1993.
48. Семенов Б.Ф. Новые положения концепции вакцинопрофилактики детских инфекций / Б.Ф. Семенов // Аллергология и иммунология. – 2002. – Т.3, №33. – С.380-384.
49. Скворцова В.И. Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации / В.И. Скворцова, М.А. Мурашко, А.Ю. Попова // М., 2019.
50. Снегирева И.И. Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации / И.И. Снегирева, С.В. Глаголев, В.А. Поливанов [и др.] - М., 2019. - 56 с.
51. Сомова Т.М. Врожденный буллезный эпидермолиз у детей: вопросы этиопатогенеза, клиники, диагностики и лечения / Т.М. Сомова // Вестник СурГУ. Медицина. – 2020. – Т.3, №45. – С.87-94.
52. Таточенко В.К. Вакцинация от ветряной оспы. Отвечаем на вопросы педиатров / В.К. Таточенко // Вопросы современной педиатрии - 2009. - С.114-119.

53. Таточенко В.К. Иммунопрофилактика-2020. Справочник, 14-ое издание / В.К. Таточенко, Н.А. Озерецковский // М. - 2020.
54. Тупыленко А.В. Баллонная дилатация стриктур пищевода у детей с буллезным эпидермолизом: описание серии случаев / А.В. Тупыленко, М.М. Лохматов, Н.Н. Мурашкин [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2017. – Т.14, №1. – С.49-54.
55. Файн Дж.-Д. Буллезный эпидермолиз. Пер. с англ. под ред. Ю.Ю. Коталевской/ Дж.-Д, Файн, Х. Хинтнер // М.: Практика. - 2014. - С. 358.
56. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с врожденным буллезным эпидермолизом / Союз педиатров России. - М., 2015.
57. Харит С.М. Вакцинация детей с проблемами в состоянии здоровья. В помощь практическим врачам / С.М. Харит, Т.В.Черняева, Е.А. Лакоткина. – СПб.: Феникс, 2007.- 120 с.
58. Шамшева О.В. Особенности вакцинации детей с хроническими заболеваниями: автореф. дисс. д. мед. наук 14.00.30 / Шамшева Ольга Васильевна. - М., 2001. - 38с.
59. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В. Математикостатистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев, М.В. Резванцев. – СПб.: ВМедА, 2011. – 318 с.
60. Ясинский А.А. Ветряная оспа в Российской Федерации / А.А. Ясинский // Вакцинация. – 2009 . №1. – С.8 -12.
61. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) / Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), A.E. Fiore, A Wasley [et al.] // MMWR Recomm Rep. – 2006. N55 (RR-7). - P.1-23.

62. Amlie-Lefond C. Varicella Zoster Virus: A Common Cause of Stroke in Children and Adults / C. Amlie-Lefond, D. Gilden // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* - 2016. - N25 (7). – P.1561-1569.
63. Avnon L.S. Varicella pneumonia in southern Israel: clinical characteristics, diagnosis and therapeutic considerations / L.S. Avnon, A. Smolikov, Y. Almog // *Isr Med Assoc J.* - 2009. - N11 (5). – P.261-5.
64. Bardhan A. Epidermolysis bullosa / A. Bardhan, L. Bruckner-Tuderman, I.L.C. Chapple [et al.] // *Nat Rev Dis Primers.* – 2020. - N6 (1). – P.78.
65. Bernstein H.H. Clinical survey of natural varicella compared with breakthrough varicella after immunization with live attenuated Oka/Merck varicella vaccine / H.H. Bernstein, E.P. Rothstein, B.M. Watson [et al.] // *Pediatrics.* – 1993. - N92 (6). – P.833-7.
66. Boeira V.L. Inherited epidermolysis bullosa: clinical and therapeutic aspects / V.L. Boeira, E.S. Souza, O. Rocha Bde [et al.] // *An Bras Dermatol.* – 2013. - N88 (2). – P.185-98.
67. Bonanni P. Varicella vaccination in Europe - taking the practical approach / P. Bonanni, J. Breuer, A. Gershon [et al.] // *BMC Med.* – 2009. - N7. - P.26.
68. Bruckner-Tuderman L. Epidemiology of rare diseases is important / L. Bruckner-Tuderman // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2021. – N.35 (4). – P.783-784.
69. Bruckner-Tuderman L. Epidermolysis bullosa care in Germany / L. Bruckner-Tuderman // *Dermatol Clin.* – 2010. - N28 (2). – P.405-6.
70. Bruckner-Tuderman L. Progress in Epidermolysis bullosa research: summary of DEBRA International Research Conference 2012 / L. Bruckner-Tuderman, J.A. McGrath, E.C. Robinson [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2013. - N133 (9). - P.2121-6.
71. Chang C.H. Pyloric atresia associated with epidermolysis bullosa: special reference to pathogenesis / C.H. Chang, E.V. Perrin, K.E. Bove // *Pediatr Pathol.* – 1983. - N1 (4). – P.449-57.

72. El Hachem M. Multicentre consensus recommendations for skin care in inherited epidermolysis bullosa / M. El Hachem, G. Zambruno, E. Bourdon-Lanoy [et al.] // *Orphanet J Rare Dis.* – 2014. - N9. – P.76.
73. Fine J. Life with epidermolysis bullosa (EB): etiology, diagnosis, multidisciplinary care and therapy / J. Fine, H. Hintner // New York: Springer. - 2009.
74. 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. - N152 (2). – P.276-80.
75. Fine J.D. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues / J.D. Fine, J.E. Mellerio // *J Am Acad Dermatol.* – 2009. - N61 (3). – P.367-84.
76. Fine J.D. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part II. Other organs / J.D. Fine, J.E. Mellerio // *J Am Acad Dermatol.* – 2009. - N61 (3). – P.387-402.
77. 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 [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2008. N46 (2). – P.147-58.
78. Fine J.D. Inherited epidermolysis bullosa and the risk of death from renal disease: experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry / J.D. Fine, L.B. Johnson, M. Weiner [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2004. - N44 (4). P.651-60.
79. Fine J.D. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification / J.D. Fine, L. Bruckner-Tuderman, R.A. Eady [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2014. - N70 (6). P.1103-26.
80. Fine J.D. Rare disease registries – lesson learned From National Epidermolysis Bullosa Registry / J.D. Fine // *J Rare Disease.* – 1996. N2. – P.5-14.
81. Fine J.D. The National Epidermolysis Bullosa Registry / J.D. Fine, L.B. Johnson, C.M. Suchindran // *J Invest Dermatol.* – 1994. N102 (6). – P.54S-56S.

82. Fine J.D. The risk of cardiomyopathy in inherited epidermolysis bullosa / J.D. Fine, M. Hall, M. Weiner // *Br J Dermatol.* – 2008. - N159 (3). – P.677-82.
83. Freer G. Varicella-zoster virus infection: natural history, clinical manifestations, immunity and current and future vaccination strategies / G. Freer, M. Pistello // *New Microbiol.* – 2018. - N41 (2). - P.95-105.
84. Fridge J.L. Correction of the anemia of epidermolysis bullosa with intravenous iron and erythropoietin / J.L. Fridge, E.P. Vichinsky // *J Pediatr.* – 1998. - N132 (5). - P.871-3.
85. Gabutti G. Varicella zoster virus vaccines: an update / G. Gabutti, N. Bolognesi, F. Sandri [et al.] // *Immunotargets Ther.* – 2019. - N8. – P.15-28.
86. Gans L.A. Eye lesions of epidermolysis bullosa. Clinical features, management, and prognosis / L.A. Gans // *Arch Dermatol.* – 1988. – N 124 (5). – P.762-4.
87. Gershon A.A. Live Attenuated Varicella Vaccine: Prevention of Varicella and of Zoster / A.A. Gershon, M.D. Gershon, E.D. Shapiro // *J Infect Dis.* – 2021. - N224 (Suppl 4). - P. S387–S397.
88. Gershon A.A. Varicella zoster virus infection / A.A. Gershon, J. Breuer, J.I. Cohen [et al.] // *Nat Rev Dis Primers.* – 2015. N1. – P.15016.
89. Has C. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility / C. Has, J.W. Bauer, C. Bodemer [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2020. - N183 (4). - P.614-627.
90. Has C. Molecular Therapeutics in Development for Epidermolysis Bullosa: Update 2020 / C. Has, A. South, J. Uitto // *Mol Diagn Ther.* – 2020. - N24 (3). – P.299-309.
91. Has C. The genetics of skin fragility / C. Has, L. Bruckner-Tuderman // *Annu Rev Genomics Hum Genet.* – 2014. - N15. - P.245-68.
92. Hashimoto K. Generalized atrophic benign epidermolysis bullosa: a case of severe hemidesmosomal deficiency / K. Hashimoto, T. Shwayder // *J Dermatol.* – 1999. - N26 (8). – P.512-7.

93. Haynes L. Epidermolysis bullosa //Shaw V, Lawson M (eds). Clinical paediatric dietetics, 3rd edn. - Oxford: Blackwell Science. - 2007. - P. 482 -496.
94. Hochman M.A. Stevens-Johnson syndrome, epidermolysis bullosa, staphylococcal scalded skin syndrome, and dermatitis herpetiformis / M.A. Hochman, M. Mayers // Int Ophthalmol Clin. – 1997. - N37 (2). – P.77-92.
95. Hon K.L. Epidermolysis Bullosa: Pediatric Perspectives / K.L Hon, S. Chu, A.K.C. Leung // Curr Pediatr Rev. – 2022. - N18 (3). – P.182-190.
96. Horn H.M. The prevalence of epidermolysis bullosa in Scotland / H.M. Horn, G.C. Priestley, R.A. Eady [et al.] // Br J Dermatol. – 1997. - N136 (4). – P.560-4.
97. Hou P.C. Investigational Treatments for Epidermolysis Bullosa / P.C. Hou, H.T. Wang, S. Abhee [et al.] // Am J Clin Dermatol. – 2021. - N22 (6). - P.801-817.
98. Jain S.V. The Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index (EBDASI): grading disease severity and assessing responsiveness to clinical change in epidermolysis bullosa / S. V. Jain, A. G. Harris, D. Orchard, L. J. Warren [et al.] // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2017. – N. 31(4). – P. 692-698.
99. Jansen M. H. A. EULAR/PRES recommendations for vaccination of paediatric patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: update 2021. / M. H. A. Jansen, C. Rondaan, G. E. Legger [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2022. – P. annrheumdis-2022-222574.
100. 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 [et al.] // Arch Dermatol. – 2010. N. 146(6). - P. 635-640.
101. Makarova S. Nutritional status in patients with different forms of epidermolysis bullosa / S. Makarova, L. Namazova-Baranova, N. Murashkin [et al.] // Arch Dis Child J. – 2017. – N. 102 (2). – P. 49-50.

102. Mariath L.M. Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects / L. M. Mariath, J. T. Mariath, L. Schuler-Faccini [et al.] // *An Bras Dermatol.* – 2020. – N. 95(5). – P. 551-569.
103. Marin M. Global Varicella Vaccine Effectiveness: A Meta-analysis / M. Marin, M. Marti, A. Kambhampati [et al.] // *Pediatrics.* – 2016. – N. 137(3). – P.20153741.
104. Marin M. Varicella among adults: data from an active surveillance project, 1995-2005 / M. Marin, T. L. Watson, S. S. Chaves [et al.] // *J Infect Dis.* – 2008. N. 197(2). – P. 94-100.
105. Mellerio J. E. Epidermolysis bullosa care in the United Kingdom / J. E. Mellerio // *Dermatol Clin.* – 2010. N. 28(2). - P. 395-396.
106. Mellerio J. E. Infection and colonization in epidermolysis bullosa / J. E. Mellerio // *Dermatol Clin.* – 2010. – N. 28(2). - P. 267-269.
107. Meyer P. A. Varicella mortality: trends before vaccine licensure in the United States, 1970-1994 / P. A. Meyer, J. F. Seward, A. O. Jumaan [et al.] // *J Infect Dis.* – 2000. – N. 182(2). - P. 383-90.
108. Nielsen C.G. [Varicella vaccination] / C.G. Nielsen, M.L. von Linstow, A. Poulsen [et al.] // *Ugeskr Laeger.* – 2021. – N.183 (40). – P.V04210308.
109. Nikkels A. F. Occult herpes simplex virus colonization of bullous dermatitides / A. F. Nikkels, P. Delvenne, M. Herfs [et al.] // *Am J Clin Dermatol.* – 2008. N. 9(3). - P. 163-168.
110. Paula A. Nutritional aspects of children and adolescent with epidermolysis bullosa: literature review / A. Paula, C. Zidorio, E. S. Dutra [et al.] // *An Bras Dermatol.* – 2015. – N. 90(2). – P. 217-223.
111. Pohla-Gubo G. Epidermolysis bullosa care in Austria and the Epidermolysis Bullosa House Austria / G. Pohla-Gubo, H. Hintner // *Dermatol Clin.* – 2010. – N. 28(2). - P. 415-420.
112. Pope E. A consensus approach to wound care in epidermolysis bullosa / E. Pope, I. Lara-Corrales, J. Mellerio [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2012. N. 67(5). – P. 904-917.

113. 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. – N. 18(11). – P. 1229-1235.
114. Reimer A. Natural history of growth and anaemia in children with epidermolysis bullosa: a retrospective cohort study / A. Reimer, M. Hess, A. Schwieger-Briel // *Br J Dermatol.* – 2020. – N. 182(6). – P. 1437-1448.
115. Reynolds M. A. Epidemiology of varicella hospitalizations in the United States, 1995-2005 / M. A. Reynolds, B. M. Watson, K. K. Plott-Adams [et al.] // *J Infect Dis.* – 2008. N. 197(2). – P. 120-126.
116. Sadaoka T. Vaccine Development for Varicella-Zoster Virus. / T. Sadaoka, Y. Mori // *Adv Exp Med Biol.* – 2018. – N. 1045. – P. 123-142.
117. Sarabia Aldana C. A. Oropharyngeal dysphagia in a patient with epidermolysis bullosa [Article in English, Spanish]. / C. A. Sarabia Aldana, M. R. Zavala-Solares // *Rev. Gastroenterol Mex.* – 2016. – N. 81(4). – P. 227-229.
118. Schwieger-Briel A. Epidermolysis Bullosa Simplex with KLHL24 Mutations Is Associated with Dilated Cardiomyopathy. / A. Schwieger-Briel, I. Fuentes, D. Castiglia // *J Invest Dermatol.* – 2019. – N. 139(1). – P. 244-249.
119. Siañez-González C. Epidermólisis ampollosa congénita: revisión del tema [Congenital epidermolysis bullosa: a review] / C. Siañez-González, R. Pezoa-Jares, J. C. Salas-Alanis // *Actas Dermosifiliogr.* – 2009. – N. 100(10). – P. 842-56.
120. Simpson B. Clinical algorithm to manage anemia in epidermolysis bullosa / B. Simpson, C. Tarango, A. W. Lucky // *Pediatr Dermatol.* – 2018. – N. 35(5). – P. 319-320.
121. Socan M. Surveillance of varicella and herpes zoster in Slovenia, 1996 – 2005 / M. Socan, M. Blaško // *Euro Surveill.* – 2007. – N. 12(2). – P 687.
122. Štublar A. Inherited epidermolysis bullosa: epidemiology and patient care in Slovenia with a review of the updated classification / A. Štublar, V. Dragoš, M. Dolenc-Voljč // *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* – 2021. – N. 30(2). – P. 63-66.

123. Tadini G. The Italian registry of hereditary epidermolysis bullosa / G. Tadini, L. Guaiandri, M. Colombi [et al.] // Ital Dermatol Venereol. – 2005. – N. 140 (4). – P. 359-372.
124. Tang J. Y. A systematic literature review of the disease burden in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa / J. Y. Tang, M. P. Marinkovich, E. Lucas [et.al] // Orphanet J Rare Dis. – 2021. – N. 16(1). – P. 175.
125. Tkachenko N.E. Safety of vaccination of patients with epidermolysis bullosa / N.E. Tkachenko., D.A. Novikova, M.V. Fedoseenko // ESPID, 35rd Annual Meeting Madrid, 2017, 20B education: vaccine development, immunogenicity and safaty, esp 17-1059. - URL: <https://espid2017.kenes.com/Document/ESPID17%20abstracts.pdf>.
126. Uitto J. Molecular genetics of heritable blistering disorders. / J. Uitto, L. Pulkkinen // Arch Dermatol. – 2001. – N. 137(11). – P. 1458-1461.
127. Uitto J. The DEBRA International Visioning/Consensus Meeting on Epidermolysis Bullosa: summary and recommendations / J. Uitto, R. Eady, J. D. Fine [et al.] // J Invest Dermatol. – 2000. – N. 114(4). - P. 734-737.
128. Varela F. H. Global impact of varicella vaccination programs / F. H. Valera, L.A. Pinto, M. C. Scotta // Hum Vaccin Immunother. – 2019. N. 15 (3). – P. 645-657.
129. Watkins J. Diagnosis, treatment and management of epidermolysis bullosa /J. Watkins // Br J Nurs. – 2016. – N. 25 (8). – P. 428-431.
130. Woo H. J. Generalized atrophic benign epidermolysis bullosa--poor prognosis associated with chronic renal failure / H. J. Woo, J. H. Lee, S. C. Kim, C. W. Kim [et al.] // Clin Exp Dermatol. – 20007 – N. 25 (3). – P. 212-214.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1**Бирмингемский индекс тяжести буллезного эпидермолиза с примером подсчета**

ФИО пациента.....

Дата рождения.....

Форма ВБЭ.....

Дата осмотра.....

Параметры	Оценка параметров	Максимально возможный балл	Фактические баллы пациента
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		5	
Гортань		5	
Пищевод	2 — частые пузыри 3 — персистирующие симптомы, ранние структурные аномалии 4 — умеренные структурные аномалии 5 — тяжелые структурные аномалии (см. ниже детализацию баллов для каждого участка)	5	
Рубцы на коже кистей	0 — нет рубцевания	5	

	<p>1 — милиумы и/или атрофические рубцы</p> <p>2 — имеющиеся контрактуры или межпальцевые сращения</p> <p>3 — явные контрактуры или проксимальные сращения</p> <p>4 — между 3 до 5</p> <p>5 — слияние всех пальцев в виде варежки</p>		
Рак кожи (плоскоклеточная карцинома)	<p>Количество злокачественных очагов</p> <p>+1 для метастазов в локальные/региональные лимфоузлы</p> <p>+2 для отдаленных метастазов, (максимум 5 баллов)</p>	5	
Хронические язвы наблюдаются более 6/12 мес.	<p>0 — нет</p> <p>1 — <1 % поверхности кожи (1 % — размер ладони)</p> <p>2—1—2 %</p> <p>3—2—5 %</p> <p>4—5—10 %</p> <p>5 — > 10 %</p>	5	
Рубцовая алопеция вследствие БЭ	<p>0 — алопеция отсутствует</p> <p>1 — поражение 1—19 % волосистой части кожи головы</p> <p>2—20—39 %</p> <p>3—40—59 %</p> <p>4—60—79 %</p> <p>5—80—100 %</p>	5	
Недостаточность питания	0—5 (где 0 — норма и 5 — кахексия)	5	
Общее количество баллов		100	