

Комплексное медицинское сопровождение детей с наследственными болезнями кожи

Орлова О. С.^{1,2,3}, Коталевская Ю. Ю.^{3,4,5}, Марычева Н. М.^{3,6,7},
Дроздовская Д. А.^{3,10}, Зиновьев Г. В.^{3,9}, Косарева М. А.^{3,8}

- ¹ Государственное Бюджетное Учреждение Здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства Здравоохранения Московской области», (115093, Российская Федерация, г. Москва, Большая Серпуховская ул, 62)
- ² Федеральное Государственное Автономное Учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, (119991, Российская Федерация, г. Москва, Ломоносовский пр-кт, д. 2, стр. 1)
- ³ Благотворительный фонд «БЭЛА. Дети-бабочки», (105062, Российская Федерация, г. Москва, Фурманский переулок, дом 3)
- ⁴ Государственное Бюджетное Учреждение Здравоохранения Московской области «Московский Областной Научно-исследовательский Клинический Институт им. М. Ф. Владимирского», (129110, Российская Федерация, г. Москва, ул. Щепкина 61/2)
- ⁵ Научно-исследовательский институт медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», (634050, Российская Федерация, г. Томск, Набережная реки Ушайки, д. 105)
- ⁶ Государственное Бюджетное Учреждение Здравоохранения «Московский Научно-практический Центр Дерматовенерологии и Косметологии» Департамента Здравоохранения Москвы, (119071, Российская Федерация, г. Москва Ленинский проспект д. 17)
- ⁷ Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова» Минздрава России, (117997, Российская Федерация, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4)
- ⁸ Государственное Бюджетное Учреждение Здравоохранения Нижегородской Области «Детская городская клиническая больница № 1», (603081, Российская Федерация, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, д. 76)
- ⁹ Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение «Национальный Медицинский Исследовательский Центр онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, (197758, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68)
- ¹⁰ Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И. П. Павлова, (197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8)

Для переписки:

Орлова

Ольга Сергеевна

e-mail:

orlova@deti-bela.ru

EDN: RACQEN



Резюме

Генодерматозы – группа наследственных гетерогенных заболеваний, характерной чертой которых является преимущественное поражение кожи и ее придатков. Генодерматозы отличительны своей вариабельностью, большим спектром осложнений и сопутствующей патологии со стороны других органов и систем организма. Для своевременной постановки диагноза и назначения симптоматической терапии пациентам с генодерматозами необходимо наблюдение мультидисциплинарной команды специалистов.

Цель исследования: представить обоснование комплексного подхода к диагностике, лечению и профилактическому наблюдению при генодерматозах на примере врожденного буллезного эпидермолиза и ихтиоза.

Материалы и методы: произведен анализ внекожных проявлений и осложнений при таких генодерматозах, как врожденный буллезный эпидермолиз и ихтиоз из зарубежных и отечественных научных источников. Описан спектр осложнений и проявлений со стороны внутренних органов

при генодерматозах, освещена тема симптоматического лечения и ведения пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом и ихтиозом в неонатальный период. Описаны рекомендации по симптоматическому лечению кожных проявлений и осложнений со стороны органов желудочно-кишечного тракта и опорно-двигательного аппарата.

Результаты: на основании проанализированных литературных источников и собственного клинического опыта можно утверждать, что при генодерматозах в патологический процесс вовлекается не только кожный покров, но и другие органы и системы организма. Своевременная диагностика заболевания крайне важна для пациентов с данными заболеваниями, так как симптоматическое лечение генодерматозов

необходимо начинать как можно раньше. Врожденный буллезный эпидермолиз и ихтиоз являются тяжелыми заболеваниями из группы генетических заболеваний кожи, отличаются большой вариабельностью клинических проявлений и большим спектром внекожных осложнений.

Заключение: Профилактическое наблюдение и лечение пациентов с генодерматозами является комплексной проблемой и для ее решения требуется привлечение мультидисциплинарной команды специалистов, в которую должны входить дерматолог, педиатр/терапевт, генетик, гастроэнтеролог, хирург, офтальмолог, оториноларинголог, онколог, стоматолог, ортопед, реабилитолог, психолог, врач паллиативной медицинской помощи и квалифицированная медицинская сестра.

Ключевые слова: генодерматозы, врожденный буллезный эпидермолиз, ихтиоз, осложнения, деформации конечностей, стеноз пищевода, нутритивная поддержка, новорожденные

Comprehensive medical support for children with hereditary skin diseases

O. S. Orlova^{1, 2, 3}, Yu. Yu. Kotalevskaya^{3, 4, 5}, N. M. Marycheva^{3, 6, 7},
D. A. Drozdovskaya^{3, 10}, G. V. Zinovyev^{3, 9}, M. A. Kosareva^{3, 8}

¹ NIKI of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region, (62, Bolshaya Serpukhovskaya st., Moscow, 115093, Russia)

² National Medical Research Centre for Children's Health, (building 1, 2, Lomonosovsky Prospekt, Moscow, 119991, Russia)

³ Charitable Foundation «BELA. Butterfly Children», (building 3, room 1, Furmanny lane, Moscow, 105062, Russia)

⁴ Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, (61/2, Schepkina st., Moscow, 129110, Russia)

⁵ Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, (10, st. Ushaika river embankment, Tomsk, 634050, Russia)

⁶ Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, (17, Leninsky Prospekt, Moscow, 119071, Russia)

⁷ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov, (4, Academician Oparina, st, Moscow, 117997, Russia)

⁸ Children's City Clinical Hospital No. 1, (76, Gagarin Ave, Nizhny Novgorod, 603081, Russia)

⁹ National Medical Research Centre of Oncology named after N. N. Petrov of MoH of Russia, (68, Leningradskaya st., pos. Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia)

¹⁰ Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation named after. R. M. Gorbacheva First St. Petersburg State Medical University named after. I. P. Pavlova, (6–8, Lev Tolstoy st., St. Petersburg, 197022, Russia)

Summary

Genodermatoses are a group of hereditary heterogeneous diseases, the distinctive feature of which is the predominant damage to the skin and its appendages. Genodermatoses are distinguished by their variability, a wide range of complications and concomitant pathology from other organs and systems of the body. For timely diagnosis and prescription of symptomatic therapy, patients with genodermatoses require observation by a multidisciplinary team of specialists.

Purpose of the study: present the rationale for an integrated approach to diagnosis, treatment and preventive monitoring for genodermatoses using the example of congenital epidermolysis bullosa and ichthyosis.

Methods: An analysis of extracutaneous manifestations and complications of such genodermatoses as congenital epidermolysis bullosa and ichthyosis was carried out from foreign and domestic scientific sources. The spectrum of complications and manifestations of internal organs in genodermatoses is described, the topic of symptomatic treatment and management of patients with congenital epidermolysis bullosa and ichthyosis in the neonatal period is highlighted. Recommendations for the symptomatic

treatment of skin manifestations and complications of the gastrointestinal tract and musculoskeletal system are described.

Results: Based on the analyzed literary sources and our own clinical experience, it can be argued that with genodermatoses, not only the skin, but also other organs and systems of the body are involved in the pathological process. Timely diagnosis of the disease is extremely important for patients with these diseases, since symptomatic treatment of genodermatoses must begin as early as possible. Congenital epidermolysis bullosa and ichthyosis are serious diseases from the group of genetic skin diseases, characterized by great variability in clinical manifestations and a wide range of extracutaneous complications.

Conclusions: Preventive observation and treatment of patients with genodermatoses is a complex problem and its solution requires the involvement of a multidisciplinary team of specialists, which should include a dermatologist, pediatrician/therapist, geneticist, gastroenterologist, surgeon, ophthalmologist, otorhinolaryngologist, oncologist, dentist, orthopedist, rehabilitation specialist, psychologist, palliative care physician and qualified nurse.

Corresponding author:

Olga S. Orlova

e-mail:

orlova@deti-bela.ru

Keywords: genodermatoses, congenital epidermolysis bullosa, ichthyosis, complications, deformities, esophageal stenosis, nutritional support, newborns

Введение

Генодерматозы – группа наследственных гетерогенных заболеваний, характерной чертой которых является преимущественное поражение кожи и ее придатков. Среди примерно 8000 генетически опосредованных заболеваний более 1000 имеют кожные проявления. [1] Генодерматозы отличительны своей вариабельностью, большим спектром осложнений и сопутствующей патологии со стороны других органов и систем организма. Для своевременной постановки диагноза и назначения симптоматической терапии пациентам с генодерматозами необходимо наблюдение мультидисциплинарной команды специалистов. В нашей статье, на примере

таких заболеваний, как врожденный буллезный эпидермолиз и ихтиоз, представлено обоснование потребности в комплексном подходе к диагностике, профилактическому наблюдению и симптоматическому лечению при данных заболеваниях.

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) – это редкая клинически и генетически гетерогенная группа заболеваний, общей чертой которых является поражение кожи и/или слизистых оболочек в виде образования пузырей и эрозий в результате малейшей травматизации [2]. ВБЭ возникает из-за нарушения синтеза белков кожи вследствие генетических мутаций более чем в 20 генах.

Заболевание может наследоваться как по аутосомно-доминантному, так и аутосомно-рецессивному типам наследования. Выделяют четыре основных типа ВБЭ: простой, пограничный, дистрофический и синдром Киндлер [3]. Тяжесть течения ВБЭ может варьировать от легкой до крайне тяжелой. Кожу пациентов с буллезным эпидермолизом метафорически сравнивают с крылом бабочки из-за повышенной травматизации. По данным различных источников, буллезный эпидермолиз встречается в среднем у 1 из 100000 человек [4].

Ихтиоз – генетическое заболевание из группы генодерматозов, при котором нарушается процесс ороговения кожи, изменяются функциональные способности клеток эпидермиса. Это вызывает нарушение барьерной функции кожи и снижает ее способность всасывать воду. Заболевание характеризуется утолщением, сухостью кожи и ее обильным

шелушением. Распространенность ихтиоза зависит от типа заболевания и в среднем составляет 1 случай на 30000 человек [5]. Врожденный ихтиоз делится на синдромальные и несиндромальные формы и может наследоваться как аутосомно-доминантно, так и аутосомно-рецессивно, также для ихтиоза характерно Х-сцепленное с полом наследование [6]. Врожденный ихтиоз может характеризоваться как легким течением с едва заметными клиническими проявлениями, так и крайне тяжелым с критическим снижением качества жизни из-за изменения внешнего вида, постоянного зуда и наличия функциональных нарушений.

При тяжелых формах генодерматозов может отмечаться большой спектр внекожных проявлений, приводящих к снижению возможности самообслуживания, социальной дезадаптации и ранней инвалидизации.

Осложнения при врожденном буллезном эпидермолизе

Для ВБЭ характерны такие осложнения, как поражение органов ЖКТ, зубочелюстной системы, опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой, мочеполовой системы и органов зрения. Из-за возникновения пузырей и эрозий на слизистой оболочки полости рта развивается микростомия и анкилоглоссия, что, совместно с кариозным поражением зубов и истончением эмали, затрудняет прием и обработку пищи [7–9]. В случаях, когда пациент не может полноценно пережевывать еду, крупные куски пищи при прохождении через пищевод травмируют его слизистую оболочку, вследствие чего в просвете пищевода образуются пузыри, которые регрессируют с образованием рубцовой ткани, сужая таким образом просвет пищевода. Диагностика стриктур пищевода проводится посредством рентгеновского исследования пищевода с использованием разных контрастных веществ: бариевой взвеси или водорастворимых рентгеноконтрастных препаратов на основе йода в случае отсутствия аллергических реакций. У детей с ВБЭ целесообразно применение водорастворимого контрастного вещества, так как из-за нарушения акта глотания возможно попадание контрастного вещества дыхательные пути [10]. У некоторых пациентов

с рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом просвет пищевода не превышает 2 мм, при нормальном диаметре 1,5–2 см. В таких случаях пациентам проводят баллонную дилатацию пищевода [11]. Противопоказаниями к проведению данного хирургического вмешательства является декомпенсированный стеноз пищевода (отсутствие просвета в суженном участке). При выявленных противопоказаниях или отсутствии эффекта от данного оперативного вмешательства, а также часто повторяющихся стенозах пищевода, пациентам рекомендована установка гастростомы, через которую осуществляют нутритивную поддержку [12]. Гастростомия и баллонная дилатация являются взаимодополняющими процедурами, которые оптимизируют лечение пациентов с ВБЭ [13].

Помимо поражений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта для ВБЭ характерны такие осложнения заболевания, как запоры, приводящие к трещинам прямой кишки, ректальным кровотечениям, каловым завалам и энкопрозу [11]. У данной категории пациентов повышен риск развития запоров из-за ограниченного перорального приема пищи, недостаточного потребления

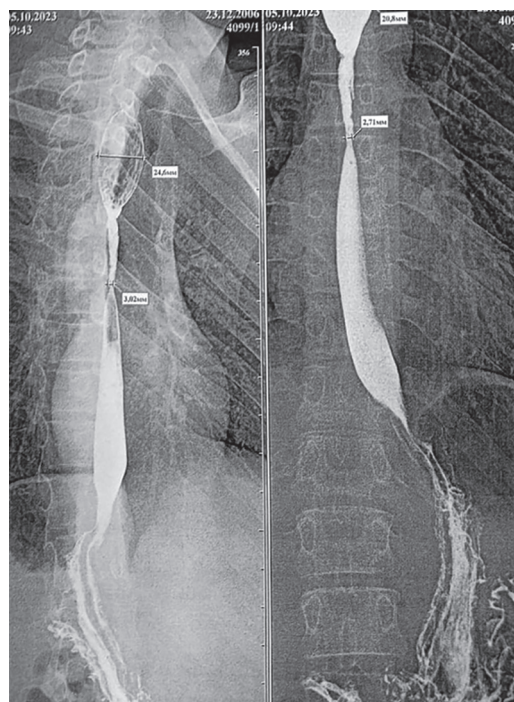


Рисунок 1.

Стеноз пищевода у пациента с дистрофическим типом ВБЭ (фото подопечного БФ «БЭЛА. Дети-бабочки»)

Figure 1.

Esophageal stenosis in a patient with dystrophic type of CEB (photo of the ward of the Charitable Foundation «BELA. Butterfly Children»)

клетчатки, потери макро- и микроэлементов через раневые поверхности, а также поражений перианальной области в виде пузырей и эрозий. Страх болезненного акта дефекации дополнительно усугубляет течение запоров и формирование каловых завалов, а также повышает риск развития перфорации толстого кишечника [14].

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы при ВБЭ представлены таким жизнеугрожающим состоянием, как дилатационная кардиомиопатия. Потенциальными факторами риска являются нутритивная недостаточность, низкий уровень карнитина, дефицит селена, длительный прием железосодержащих препаратов и хроническая инфекция [15].

Осложнения со стороны опорно-двигательного аппарата характерны практически для всех форм ВБЭ, однако имеют разные клинические проявления. У 90% пациентов с различными формами ВБЭ наблюдаются поражения стоп различной выраженности, зачастую влияющие на положение стопы [16]. При ПБЭ из-за возникновения пузырей и эрозий, участков гиперкератоза на коже стоп пациенты испытывают выраженную болез-

ненность при ходьбе, затруднения с подбором обуви, что приводит к снижению двигательной активности [17]. При ДБЭ, вследствие обширного поражения кожи в области стоп и кистей, при регрессе эрозивных элементов развиваются деформации пальцев стоп и кистей в виде контрактур и сращения пальцев, в тяжелых случаях пальцы стоп и кистей полностью срастаются между собой образуя деформацию по типу «варежки», что неизбежно сопровождается потерей мелкой моторики и снижением возможности самообслуживания. Деформация кистей корректируется оперативным путем, при этом необходима тщательная предоперационная подготовка и пристальное послеоперационное ведение, включая реабилитационную терапию [18, 19]. Стоит отметить, что улучшение функциональных способностей кисти носит временный характер, по данным проведенных исследований в 50–53% случаев уже через 1 год отмечается повторное развитие деформаций [20–22]. При этом отмечается, что оперативная коррекция контрактур и псевдосиндактилий пальцев кистей наиболее эффективна у пациентов до 11 лет, вследствие отсутствия тяжелых деформаций суставов [23, 24].

Рисунок 2.

Поражение стоп при дистрофическом типе ВБЭ (фото подопечного БФ «БЭЛА. Дети-бабочки»)

Figure 2.

Manifestations on the skin of the feet in dystrophic type of CEB (photo of the ward of the Charitable Foundation «BELA. Butterfly Children»)



Рисунок 3 и 4.

Деформации кистей при дистрофическом типе ВБЭ (фото подопечного БФ «БЭЛА. Дети-бабочки»)

Figures 3&4.

Deformations of the hands in the dystrophic type of CEB (photo of the ward of the Charitable Foundation «BELA. Butterfly Children»)

Осложнения со стороны мочеполовой системы при ВБЭ возникают из-за появления пузырей в мочеиспускательном канале, что в дальнейшем может приводить к развитию стриктур уретры и затруднению мочеиспускания [25], и, при отсутствии своевременного лечения, к хроническому повреждению почек. В зарубежных исследованиях описаны случаи хирургического лечения обструктивной уропатии, в одном из которых из-за неэффективности проведенной операции и отсутствия возможности катетеризации уретры пришлось прибегнуть к созданию урологической стомы по Монти [26, 27]. У пациентов с ВБЭ описаны

случаи гипертрофии мочевого пузыря, гидронефроза, хронического постинъекционного гломерулонефрита (вследствие рецидивирующих суперинфекций со стороны кожи), мезангиопролиферативного гломерулонефрита, IgA-нефropатии, амилоидоза почек, а также нефротического синдрома и хронической почечной недостаточности, вторичными по отношению к вышеперечисленным заболеваниям [28–30]. Одно из зарубежных исследований позволяет предполагать, что характер распределения редукционных белков в почках и мочевыводящих путях соответствует характеру осложнений при ВБЭ [31].

Осложнения при врожденном ихтиозе

Ихтиоз также может протекать с развитием осложнений со стороны органов зрения и слуха, со стороны иммунной системы, опорно-двигательного аппарата, сопровождаться эндокринной или неврологической патологией. Ихтиоз делится на две большие группы: синдромальный и несиндромальный ихтиоз.

При несиндромальных типах осложнения заболевания возникают преимущественно из-за нарушения процесса ороговения. Так, например, рецидивирующие отиты в данной категории пациентов возникают из-за скопления в наружном ушном проходе ороговевшего эпителия и серы, что часто сопровождается присоединением вторичной инфекции с формированием гнойного отита. Однако, ввиду того, что кожа и органы слуха имеют эктодермальное происхождение, осложнения со стороны слуха часто встречаются при синдромальных ихтиозах [32]. Согласно проведенным исследованиям по структуре патологии органов слуха

у пациентов с несиндромальным ихтиозом наиболее частыми проблемами являются снижение слуха, боль и зуд в области наружного слухового прохода [33]. Нейросенсорная тугоухость характерна для синдромальных ихтиозов и возникает вследствие генетической мутации гена коннексина 26, который экспрессируется в эпителиальных клетках улитки, что приводит к необратимой потере слуха в раннем детском возрасте [34].

Из-за сильной сухости кожи и снижения ее эластичности при врожденном ихтиозе часто наблюдаются такие осложнения со стороны органов зрения, как эктропион, синдром сухого глаза, кератит, дакриоцистит и катаракта [35,36]. Предрасполагающими факторами этих состояний являются гипопродукция слезы, сокращение частоты мигательных движений и рецидивирующие повреждения роговицы, приводящие к высокому риску присоединения вторичной инфекции [37]. Профилактика и лечение сопутствующей офтальмологической патологии требует особого

**Рисунок 5.**

Эктропион при ла-
меллярном ихтиозе
(фото подопечного БФ
«БЭЛА.Дети-бабочки»)

Figure 5.

Ectropion in lamellar
ichthyosis (photo of the
ward of the Charitable
Foundation «BELA. But-
terfly Children»)

Рисунок 6.

Дефект левой верх-
ней конечности при
CHILD-синдроме
(фото подопечного БФ
«БЭЛА.Дети-бабочки»)

Figure 6.

Defect of the left upper
limb in CHILD-syn-
drome (photo of the
ward of the Charitable
Foundation «BELA. But-
terfly Children»)

внимания в случаях лечения системными ретиноидами [38].

Осложнения со стороны опорно-двигательного аппарата при несиндромальных ихтиозах часто связана с наличием участков гиперкератоза, или утолщения кожи, в области стоп и кистей. Гиперкератоз часто сопровождается возникновением глубоких трещин, которые вызывают выраженную болезненность при ходьбе или при движении кистями [39]. Некоторые формы синдромальных ихтиозов сопровождаются деформациями скелета, например синдром Конради-Хюнермана может сопровождаться укорочением конечностей, дефектами или врожденным отсутствием позвонков, деформациями стоп, сгибательными контрактурами суставов [40]. При CHILD-синдроме, который характеризуется врожденной гемидисплазией, ихтиозиформной эритродермией и дефектами конечностей, отмечаются односторонние дефекты конечностей различного характера, от гипоплазии до агенезии [41, 42].

Иммунологические осложнения достаточно часто встречаются при врожденном ихтиозе и проявляются рецидивирующими инфекциями, поливалентной пищевой аллергией и другими нарушениями иммунитета.

В зарубежных исследованиях оценивалась роль иммунной дисрегуляции у пациентов с ихтиозом, по результатам которых были выявлены гиперплазия эпидермиса, преждевременная экспрессия продуктов терминальной дифференцировки и дефекты липидов. Было обнаружено, что уровень некоторых полярных цитокинов (например, ФНО α , ИЛ-17, ИЛ-8, ИЛ-23, ИЛ-9, ИЛ-4, ИЛ-5) увеличивается в кератиноцитах и/или периферической крови пациентов с ихтиозом [43, 44], а также была определена активация цитокинового пути при ихтиозе посредством ИЛ-23, Тх-17, ИЛ-17 и ФНО α , что схоже с патогенезом при псориазе, несмотря на клиническое сходство многих типов ихтиоза с атопическим дерматитом [45, 46].

Долгое время один из типов синдромального ихтиоза – синдром Нетертона – рассматривался как синдром первичного иммунодефицита [47]. Последняя классификация врожденных нарушений иммунитета Международного союза иммунологических обществ (IUIS) включает синдром Нетертона в группу иммунодефицитов ассоциированных с синдромальными проявлениями [48].

Помимо вышеперечисленных осложнений, частыми сопутствующими проявлениями синдромального ихтиоза являются пораже-

Таблица 1.
Клинические проявления синдромального ихтиоза
Table 1.
Clinical manifestations of syndromic ichthyosis

Подтип синдромального ихтиоза	Основные клинические проявления
IFAP синдром (фолликулярный ихтиоз с атрихией и фотофобией)	врожденная атреция, фолликулярный гиперкератоз, мелко- и среднепластинчатое шелушение, фотофобия, отставание умственного развития
синдром Конради-Хюнермана (точечная хондродисплазия)	эритродермия, среднепластинчатое шелушение по линиям Блашко, атрофодермия, алопеция, ассиметричный рост костей из-за точечных кальцификатов эпифизов трубчатых костей, кифоз, сколиоз и ассиметрия лица, катаракта
синдром Нетертона	эритродермия при рождении, бамбуковые волосы, атопия, высокий уровень IgE в сыворотке крови, задержка физического развития, рецидивирующие инфекции
INHC синдром	мелкопластинчатое генерализованное шелушение, склерозирующий холангит
Трихотиодистрофия с фотосенсибилизацией	ломкие волосы, мелкопластинчатое шелушение, фоточувствительность, низкорослость, умственная отсталость, микроцефалия, аномально низкое содержание серы в волосах
синдром Рефсума (болезнь накопления фитановой кислоты)	генерализованное мелкопластинчатое шелушение, прогрессирующая мышечная слабость, периферическая невропатия, атаксия, пигментный ретинит, эпифизарная дисплазия, кардиомиопатия, anosmia, глухота
синдром Шегрена-Ларссона	генерализованный скероз кожи, спастическая диплегия, умственная отсталость, характерные изменения сетчатки по типу белых точек, низкорослость, эпилепсия
MEDNIK-синдром	эритrokerатодермия на фоне мраморности кожного покрова, умственная отсталость, энтеропатия, глухота
CEDNIK-синдром	кератодермия, задержка психомоторного развития, аномалии развития коры головного мозга, глухота, микроцефалия
ARC-синдром	мелкопластинчатое шелушение, артрогрипоз, поражение почечных канальцев, холестаз, врожденные сердечно-сосудистые аномалии, агенезия мозолистого тела, глухота, гипотиреоз
множественный дефицит сульфатаз	поражение ЦНС (атаксия), аномалии скелета
болезнь Гоше 2 типа	гепатоспленомегалия, ригидность конечностей, прогрессирующее поражение головного мозга, рецидивирующие судороги, нарушение моторики глаз
KID-синдром	лабиринтная глухота, кератиты, карликовость, крипторхизм, дистрофия эмали зубов, периферическая невропатия
синдром Чанарина-Дорфмана (болезнь накопления нейтральных липидов)	катаракта, снижение слуха, замедление психомоторного развития, поражение ЦНС (атаксия), миопатия

ния нервной системы в виде явлений атаксии и парезов, со стороны мочеполовой системы - крипторхизм или гипогонадизм [49, 50] (таблица 1).

Онкологические риски при генодерматозах

Наиболее частым осложнением генодерматозов является развитие онкологического процесса и в виде, преимущественно, плоскоклеточной карциномы кожи и меланомы. Наличие хронического эрозивного процесса, повышенная фоточувствительность

являются факторами риска возникновения опухолей кожи, что свидетельствует о необходимом регулярном динамическом наблюдении за пациентом для выявления патологического процесса на ранних стадиях [20–23]. В настоящее время известно, что частота

**Рисунок 7.**

Плоскоклеточная карцинома кожи у пациента с дистрофическим ВБЭ (фото подопечного БФ «БЭЛА. Дети-бабочки»)

Figure 7.

Squamous cell carcinoma of the skin in a patient with dystrophic CEB (photo of the ward of the Charitable Foundation «BELA. Butterfly Children»)

встречаемости опухоли кожи напрямую зависит от тяжести течения генодерматоза: так наибольшие риски развития ПКРК характерны для пациентов с дистрофической формой БЭ с рецессивным типом наследования, достигающие 80%, реже ПКРК встречается при пограничной форме БЭ, примерно в 15% случаях, тогда как при синдроме Киндлера и доминантной форме дистрофического БЭ риск не превышает 6%. Если более подробно остановиться на эпидемиологии рака кожи у пациентов с РДЭБ, то мы увидим, что риск развития ПКРК значительно повышается с возрастом, составляя в 30 лет 67,8%, в 45 и 55 лет – 80,2 и 90,1% соответственно. Таким образом рак кожи становится ведущей причиной смерти у пациентов с РДЭБ и составляет 78,7% к 55 годам. Высокие цифры смертности является результатом не только частоты встречаемости ПКРК у данной группы пациентов, но и особенностью биологического поведения опухоли на фоне БЭ: в данном случае ПКРК характеризуется более ранним возникновением. В литературе описаны случаи развития первой опухоли у пациента 6 лет, кроме того, для опухоли характерен первично множественный характер распространения, а также раннее метастазирование [51–53].

И если в эпидемиологии рака кожи у пациентов с буллезным эпидермолизом есть определенная ясность, то вопрос частоты встречаемости данной патологии при таком генодерматозе как ихтиоз, остается открытым. В настоящее время имеются лишь единичные сообщения о случаях злокачественных новообразований кожи у пациентов с различными видами врожденных ихтиозов. Однако, эпидемиология среди этих пациентов остается неизвестной из-за ограниченного количества случаев и отсутствия исследований в данной области. В 2012 году был опубликован обзор, посвященный данной тематике. Была рассмотрена серия случаев злокачественного поражения кожи у пациентов с ихтиозом. Среди 28 случаев злокачественных опухолей кожи на фоне ихтиоза, 85% опухоль была представлена ПКРК, реже была диагностирована базальноклеточная карцинома (БКК) в 25%, примечательно что практически во всех случаях БКК дублировала ПКРК, в 10% случаев была обнаружена злокачественная трихолеммальная опухоль. Злокачественные опухоли были диагностированы у пациентов с различными типами ихтиоза, однако в 45% случаев эти пациенты страдали от KID синдрома. Средний возраст пациентов составил

всего 33 года, а самому младшему было 15 лет. Таким образом, создается впечатление, что у пациентов с соматически тяжелыми формами ихтиоза, характеризующимися

поражением кожного покрова и его придатков, есть ассоциация с повышенным риском развития злокачественных опухолей кожного покрова в более раннем возрасте [54].

Симптоматическое лечение генодерматозов

Вследствие образования на коже пузырей и раневых поверхностей использование атравматичного перевязочного материала является наиболее важным принципом ухода за кожей у пациентов с ВБЭ [55–57].

Перевязочный материал, который используют пациенты с ВБЭ защищает кожу от механических воздействий, от попадания инфекционных агентов в раневую поверхность, способствуют лучшему заживлению, препятствуют обильной экссудации эрозивных поверхностей, тем самым предотвращая потерю белка и электролитов [58].

Перевязочные средства, которые используются у пациентов с ВБЭ можно разделить на 2 группы: первичные, которые контактируют непосредственно с кожей и вторичные, которые фиксируют первичный перевязочный материал.

В зависимости от принципа использования перевязочные средства делятся на 4 группы:

1. контактные сетчатые накладки, которые располагаются непосредственно на раневую поверхность. Сетчатые накладки могут иметь силиконовую основу, гидро- или липидоколлоидную основу, а также состоять из хлопчатобумажного материала. Все сетчатые покрытия, кроме силиконсодержащих, могут быть дополнительно пропитаны мазями, антисептиками или содержать ионы серебра.
2. контактные губчатые накладки, которые могут использоваться самостоятельно и располагаться на раневой поверхности, или в качестве дополнительной повязки с сетчатым покрытием. Существуют губчатые накладки на основе силикона и на основе полиуретана различной плотности. Губчатые накладки обладают высокой абсорбционной способностью при использовании на экссудующие раны, а также могут использоваться как средство защиты поверх другого материала.
3. стерильные нетканые салфетки, которые служат для защиты раневой поверхности,

располагаются поверх сетчатых накладок во избежание прилипания бинтов к сетке или к экссудату.

4. фиксирующие бинты, необходимые для фиксации первичных повязок. Фиксирующие бинты накладываются поверх стерильных нетканых салфеток, во избежание их прилипания к сетчатым накладкам. На фиксирующие бинты накладывается либо трубчатый бинт, либо самофиксирующийся (когезивный) бинт для лучшей фиксации.

Уход за полостью рта является важным аспектом в лечении ВБЭ. Слизистая оболочка полости рта может поражаться при всех типах ВБЭ, наиболее тяжелые поражения в виде микростомии и анкилоглоссии отмечаются при пограничном и дистрофическом типах. Данные осложнения достаточно сильно затрудняют проведение стоматологического лечения. Недостаточная гигиена и уход за полостью рта из-за боли, наличия пузырей и рубцовых изменений способствуют развитию патологических процессов в полости рта, включая вторичный кариес и скученность зубов. К основным рекомендациям по уходу за полостью рта относятся регулярная чистка зубов мягкой или электрической щеткой небольшого размера, использование зубной пасты с фтором, ежедневное очищение зубных промежутков зубной нитью и использование антисептических ополаскивателей для полости рта [59].

Симптоматическое лечение при ихтиозе заключается в постоянном использовании увлажняющих средств. Увлажняющие средства регулируют функционирование кожного барьера и нормализуют трансэпидермальную потерю жидкости, при тяжелых формах ихтиоза и выраженной сухости кожи увлажняющие средства для достижения видимого эффекта необходимо наносить от 6 до 8 раз в день. При этом, в связи с особенностями строения кожного покрова, на

разные участки кожи необходимо нанесение разных по текстуре и по действующим веществам увлажняющих средств [60–62]. Личный опыт пациента и его предпочтения играют большую роль в выборе увлажняющих средств, эти факторы необходимо принять во внимание при рекомендации тех или иных эмоментов. Лучшее увлажняющее средство – это то средство, которое предпочитает пациент и, следовательно, его он будет использовать с наибольшей долей вероятности регулярно.

Средства для ухода за кожей при ихтиозе:

- увлажняющие средства (эмоменты)
- кератолитические средства (на основе салициловой кислоты, мочевины, АНА кислот)
- производные витамина А (ретиноевая мазь, тазаротен)
- ранозаживляющие средства (используются при возникновении трещин и эрозий на коже)
- антибактериальные и противогрибковые мази и крема (при присоединении вторичной инфекции)

При некоторых типах ихтиоза возможно использование влажного обертывания, которое оказывает охлаждающее действие, тем самым уменьшает зуд и снижает дискомфортные ощущения. Принцип перевязки заключается в том, что на тело ребенка накладывается два слоя мягкого трубчатого бинта, который состоит из эластичного впитывающего влагу материала. Также можно использовать обычные эластичные бинты.

Перевязка состоит из следующих этапов:

- 1 этап: нанесение на кожу эмомента;
- 2 этап: наложение влажного бинта на кожу;
- 3 этап: наложение сухого бинта поверх влажного в качестве фиксирующей повязки.

Время экспозиции составляет от 2 до 4 часов. Для исключения риска переохлаждения ребенка влажное обертывание необходимо проводить в помещении с комфортной температурой воздуха. В отдельных случаях, при выраженной эритродермии вместо увлажняющего крема можно использовать топические глюкокортикостероиды. Влажное обертывание нельзя осуществлять при наличии на коже очагов вторичной инфекции [63, 64].

Потребность в нутритивной поддержке при генодерматозах

Нутритивная недостаточность возникает из-за дисбаланса между потребностями в питательных веществах и их поступлением в организм. Выраженность нарушений питания и недостатка основных питательных веществ и энергии напрямую зависит от степени тяжести течения, как ВБЭ, так и ихтиоза. К причинам возникновения нутритивной недостаточности относят потерю белка, электролитов и других компонентов крови вследствие эрозивного поражения кожи, повышенную трансэпидермальную потерю жидкости, а также нарушения терморегуляции, усиление процессов метаболизма, направленных на заживление кожного процесса и борьбу с хронической инфекцией [65]. Поливалентная пищевая аллергия, характерная в большей степени для ихтиоза, избирательность в еде, страх приема пищи из-за затруднений глотания и последующего болезненного акта дефекации при хронических запорах также являются причинами

белково-энергетической недостаточности [11, 14, 66].

Для коррекции состояния питания у пациентов с генодерматозами используются смеси для энтерального питания. Большинство этих специализированных продуктов питания являются «изокалорийными», т.е. содержат 100 ккал в 100 мл. При тяжелой степени белково-энергетической недостаточности следует отдавать предпочтение продуктам с повышенным калоражем, которые позволяют дать большее количество нутриентов и энергии в меньшем объеме. При наличии признаков мальабсорбции, энтеропатии, а также при плохой переносимости полимерных питательных смесей назначаются олигомерные изокалорические и гиперкалорические питательные смеси для энтерального питания. У пациентов с генодерматозами в случае аллергии к белкам коровьего молока используются смеси на основе высокогидролизованного белка или смеси на основе

аминокислот. При тяжелой недостаточности питания, выраженном нарушении переваривающей и всасывающей способности органов ЖКТ формулами выбора являются аминокислотные смеси и организация энтерального зондового питания, которое заключается в непрерывном медленном поступлении макро- и микронутриентов в ЖКТ. У детей с ВБЭ применение зондового питания

ограничено из-за риска повреждения слизистой оболочки ЖКТ. В случаях тяжелого нутритивного дефицита и тяжелого состояния ребенка при необходимости в организации зондового питания используются специальные атравматичные зонды. В тяжелых случаях прибегают к постановке гастростомы, а также налаживается дополнительное парентеральное питание [67–70].

Уход за новорожденными

Пациенты с ВБЭ и ихтиозом в большинстве случаев имеют клинические проявления заболевания при рождении. При ВБЭ могут наблюдаться локализованные или генерализованные пузыри и эрозии на коже и слизистых оболочках полости рта, участки аплазии кожи, преимущественно в области конечностей [71, 72]. Новорожденным с ВБЭ требуется особый подход, исключающий риски травматизации кожи, поэтому следует сохранять первородную смазку и, по возможности, избегать интенсивного очищения кожи новорожденного ребенка. При необходимости проведения лечебно-диагностических мероприятий с использованием катетеров и/или зондов, данные медицинские изделия должны быть зафиксированы специализированными атравматичными пластырями на основе силикона. В целях скорейшей эпителизации эрозий, защиты кожного покрова и профилактики вторичной инфекции необходимо использовать атравматичный перевязочный материал [71]. Забор крови для лабораторной диагностики рекомендуется осуществлять из пупочного катетера, центрального венозного катетера или периферической вены, расположенной в областях неповрежденных кожных покровов. Забор капиллярной крови из пальцев кистей или пяточной области не рекомендован из-за риска повреждения кожи. Новорожденному ребенку с ВБЭ, при отсутствии показаний, не рекомендовано находиться в кувете, предпочтительнее нахождение ребенка в открытой кроватке с мягкой поверхностью. При организации питания предпочтение стоит отдавать, в первую очередь, грудному вскармливанию или сцеженным грудным молоком. Для повышения калорийности и белковой

ценности рациона предпочтительным является обогащение сцеженного грудного молока специальными фортификаторами грудного молока. Организация грудного вскармливания может быть затруднительна в случае, если имеют место поражения слизистых оболочек полости рта. В таких случаях рекомендовано использовать поильники по типу Хабермана. Постановка назогастрального зонда не рекомендована по причине возможной травматизации слизистых оболочек, что может привести к формированию ранних стриктур пищевода [73,74]. При отсутствии возможности организации грудного вскармливания, адаптированной формулой выбора являются аминокислотные смеси, которые дают возможность потребления необходимого количества макро и микронутриентов, а также профилактировать сенсibilизацию к белку коровьего молока [75].

При ихтиозе кожный патологический процесс при рождении может характеризоваться наличием коллоидной пленки, генерализованной эритродермией, шелушением и поверхностными эрозиями, при ихтиозе Арлекин может наблюдаться наличие плотного «панциря» на коже. Данные проявления могут сопровождаться жизнеугрожающими состояниями в виде нарушений электролитного баланса и теплообмена, а также развитием дыхательной недостаточности [76]. Нарушения электролитного баланса возникают вследствие трансэпидермальной потери жидкости, которая содержит в себе ионы натрия, хлора, магния, а также другие электролиты. Нарушения водно-электролитного баланса могут приводить к отеку мозга, к нарушениям сердечного ритма, судорогам и шоку. Необходимо контролировать уровень



8



9

Рисунок 8.

Проявления ВБЭ при рождении (фото подопечного БФ «БЭЛА. Дети-бабочки»)

Figure 8.

Clinical manifestations of CEB in a newborn (photo of the ward of the Charitable Foundation «BELA. Butterfly Children»)

Рисунок 9.

Проявления врожденного ихтиоза (коллодийный плод) при рождении (фото подопечного БФ «БЭЛА. Дети-бабочки»)

Figure 9.

Manifestations of congenital ichthyosis (collodion baby) in a newborn (photo of the ward of the Charitable Foundation «BELA. Butterfly Children»)

электролитов, использовать увлажняющие средства для предотвращения трансэпидермальной потери жидкости. Новорожденному ребенку с врожденным ихтиозом рекомендовано находиться в кувезе с оптимальным температурным режимом и влажностью не менее 60%, но не более 80% из-за риска присоединения грибковой инфекции [77]. Дыхательная недостаточность при ихтиозе возникает из-за нарушения продукции сурфактанта и аспирации новорожденным околоплодных вод, в которых может содержаться ороговевший эпителий, что может приводить к закупорке альвеол и присоединению вторичной инфекции. При ихтиозе Арлекина, когда на коже имеется выраженный гиперкератотический «панцирь», возникает ограничение движения грудной клетки. Нередки случаи закупорки носовых ходов ороговевшим эпителием [78]. При организации питания предпочтение, также, стоит отдавать грудному вскармливанию. При наличии у новорожденного

эклабиума питание осуществляется через оро- или назогастральный зонд, который перед постановкой необходимо смазать вазелиновым маслом [79].

Учитывая особенности наблюдения за новорожденными детьми с генодерматозами, необходима поддержка пациента и семьи пациента и после выписки из родильного дома. Семье тяжело адаптироваться к домашним условиям, учитывая необходимость в ежедневных перевязках или многократное нанесение увлажняющих средств в течение дня. Дополнительного внимания заслуживает организация комфортного микроклимата дома, который напрямую влияет на состояние кожи [80]. В такие случаи в первые дни после выписки из лечебного учреждения необходимо осуществить первый патронажный визит медицинской сестры или дерматолога для помощи родителям в организации комфортных условий для новорожденного, обучению тонкостям перевязки и подбору средств для ухода за кожей [81].

Медико-генетическое консультирование

Медико-генетическое консультирование необходимо каждому пациенту с генетическим заболеванием кожи для верификации диагноза,

типа наследования заболевания, необходимости и объема молекулярно-генетического исследования, а затем его интерпретации.

Консультация генетика требуется при планировании последующих беременностей родителями ребенка с генодерматозом и актуальна для самих пациентов при планировании семьи [82].

Проведение молекулярно-генетического исследования имеет значение для всех пациентов с генодерматозами не только для подтверждения диагноза, но и для получения патогенетической таргетной терапии в пер-

спективе [83, 84]. Так, препарат для лечения дистрофического буллезного эпидермолиза [85] в 2023 году был одобрен в США, в начале 2024 года планируется регистрация препарата в Европе. Кроме этого, проводятся клинические исследования генно-терапевтических препаратов для лечения тяжелых форм ихтиоза (синдрома Нетертона и ламеллярного ихтиоза) [86].

Физическая и психологическая реабилитация

Организация реабилитационной программы для пациентов с генодерматозами является непростой задачей и нуждается в индивидуальном подходе и тщательном подборе методов реабилитации для каждого пациента [87]. Значительно ограничивают использование физиобальнеотерапии такие осложнения заболевания, как патология со стороны внутренних органов с выраженным нарушением их функций, высокий риск развития злокачественных новообразований, нутритивная недостаточность, присоединение бактериальной инфекции, общее тяжелое состояние пациента, сопровождающееся интоксикацией. Ограничение методов аппаратной физиотерапии, допустимых к применению при генодерматозах, связано с непосредственным воздействием на кожный покров при проведении большинства процедур, что невозможно у данной категории пациентов вследствие высокого риска повреждения эпидермиса и возможного развития контактных аллергических реакций со стороны кожи.

Как показал опыт работы с пациентами с ВБЭ и ихтиозом, наиболее успешно в лечении используются методы гидробальнеотерапии, так как эти методы являются наиболее физиологичными для детского организма, а также физиотерапия поляризованным светом. Ванны с прохладной или слегка теплой водой являются не только лечебной процедурой, но и обязательным элементом ухода за пораженной кожей. При выраженной сухости кожи, наличии корок и шелушения в воду добавляются эмоленды, возможно осуществление легкого пилинга специализированными губками для завершения физиологического процесса десквамации эпидермиса. Для повышения эффективности гидротерапии за счет присоединения химического компонента к пресной воде, рекомен-

довано добавление различных лекарственных и ароматических веществ, что оказывает дополнительное воздействие на кожу и обонятельные рецепторы за счет эфирных масел и других компонентов лекарственных растений, при условии отсутствия аллергических реакций. Реализация комплексного подхода в восстановительном лечении пациентов с генодерматозами способствует активизации компенсаторного потенциала организма и улучшению качества жизни пациента и его близких [88–90].

Вне зависимости от формы и тяжести течения заболевания, у пациентов с генодерматозами изменяется привычный образ жизни, осложняются взаимоотношения с внешним миром, что негативно сказывается на процессе психического развития. Заболевание по мере роста и развития ребенка становится причиной появления сложной структуры психологических нарушений, влияющих на работу центральной нервной системы. Основные психологические нарушения включают в себя негативное восприятие себя и своего тела, снижение самооценки, снижение или отсутствие мотивации, познавательной активности, в купе с фокусом на проблемах здоровья в ущерб нормальным возрастным интересам и увлечениям, а также пессимистические представления о будущем. Большими проблемами являются низкая социальная компетентность, сужение кругозора и мотивов деятельности, что вызвано отсутствием социальных условий среды, соответствующих психологическим потребностям ребенка. Нередко родные больного ребенка демонстрируют неверные родительские установки, тем самым усугубляя тяжесть психологического состояния ребенка. Психологическая поддержка необходима как самим пациентам с генодерматозами, так и их родителям [91, 92].

Паллиативная медицинская помощь

Пациенты с ВБЭ и с тяжелыми формами ихтиоза отвечают всем критериям нуждаемости в паллиативной медицинской помощи. Тяжелый хронический характер их полиорганной патологии и отсутствие этиопатогенетического лечения определяют для них паллиативную медицинскую помощь, как «комплекс мероприятий, включающих медицинские вмешательства, мероприятия психологического характера и уход, осуществляемые в целях улучшения качества жизни неизлечимо больных граждан и направленные на облегчение боли, других тяжелых проявлений заболевания» (ст. 36 Федерального закона № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в РФ»). Персистирующая боль и зуд, незаживающие раны и участки гиперкератоза

со специфическим запахом, жесткие двигательные ограничения, высокий онкологический риск, социальная изоляция и стигматизация при сохранном интеллекте – типичные проблемы детей с ВБЭ и ихтиозе [93]. При этом стоит отметить, что управление болью и зудом являются наиболее актуальными проблемами, как для пациентов с генодерматозами, так и для медицинских специалистов [94].

Паллиативная медицинская помощь данной категории пациентов начинается с момента постановки диагноза и продолжается в течение всей жизни и должна быть направлена на уменьшение страданий при одновременном улучшении физического и морального состояния пациента и общего качества жизни [95].

Заключение

ВБЭ и ихтиоз являются тяжелыми заболеваниями из группы генодерматозов, отличаются большой вариабельностью клинических проявлений и большим спектром внекожных осложнений. Своевременная диагностика заболевания крайне важна для пациентов с ВБЭ и ихтиозом, так как симптоматическое лечение данных заболеваний необходимо начинать как можно раньше. Профилактическое наблюдение и лечение

пациентов с генодерматозами является комплексной проблемой и для ее решения требуется привлечение мультидисциплинарной команды специалистов, в которую должны входить дерматолог, педиатр/терапевт, генетик, гастроэнтеролог, хирург, офтальмолог, оториноларинголог, онколог, стоматолог, ортопед, реабилитолог, психолог, врач паллиативной медицинской помощи и квалифицированная медицинская сестра.

Орлова Ольга Сергеевна, врач-дерматовенеролог; младший научный сотрудник лаборатории патологии кожи у детей; консультант Благотворительного фонда

Коталевская Юлия Юрьевна, кандидат медицинских наук, заведующая консультативным отделением, врач-генетик; научный сотрудник лаборатории наследственной патологии; эксперт Благотворительного фонда

Марычева Наталия Михайловна, врач дерматовенеролог; консультант Благотворительного фонда

Дроздовская Дарья Андреевна, кандидат медицинских наук, врач-онколог, консультант Благотворительного фонда

Зиновьев Грегори Владимирович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением опухолей костей, мягких тканей и кожи, врач-онколог, консультант Благотворительного фонда

Косарева Мария Александровна, заведующая приемным отделением; врач-педиатр, неонатолог, консультант Благотворительного фонда

Olga S. Orlova, dermatovenerologist; researcher at Laboratory of Skin Pathology; consultant of Charitable Foundation; ORCID: 0009-0002-6642-5776, SPIN: 3508-6982

Yulia Yu. Kotalevskaya, Ph.D., geneticist, head of the advisory department of the Medical genetic center; researcher of laboratory of hereditary pathology; expert of Charitable Foundation; ORCID: 0000-0001-8405-8223, SPIN-код: 3287-9933

Nataliya M. Marycheva, Dermatologist; consultant Charitable Foundation; ORCID: 0000-0001-7755-6358

Daria A. Drozdovskaya, Ph.D., oncologist, consultant of Charitable Foundation, ORCID: 0000-0002-7435-4616

Gregory V. Zinovyev, Ph.D, head of the department of tumors of bone, soft tissue and skin, consultant of Charitable Foundation, ORCID: 0000-0003-1639-2443

Maria A. Kosareva, head of the admissions department; pediatrician neonatologist, Consultant Charitable Foundation

Список литературы:

1. Vahidnezhad H., Youssefian L., Zeinali S. et al. Dystrophic Epidermolysis Bullosa: COL7A1 Mutation Landscape in a Multi-Ethnic Cohort of 152 Extended Families with High Degree of Customary Consanguineous Marriages. *The Journal of Investigative Dermatology*. 2017 Mar;137(3):660–669. doi: 10.1016/j.jid.2016.10.023.
2. Bardhan A., Bruckner-Tuderman L., Chapple I. L. C. et al. Epidermolysis bullosa. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Sep 24;6(1):78. doi: 10.1038/s41572-020-0210-0.
3. Has C., Bauer J. W., Bodemer C., et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol*. 2020 Oct;183(4):614–627. doi: 10.1111/bjd.18921.
4. Baardman R., Bolling M. C. The importance of accurate epidemiological data of epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol*. 2022 May;186(5):765–766. doi: 10.1111/bjd.21295.
5. Oji V., Tadani G., Akiyama M. et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Oct;63(4):607–41. doi: 10.1016/j.jaad.2009.11.020.
6. Vahlquist A., Törmä H. Ichthyosis: A Road Model for Skin Research. *Acta Derm Venereol*. 2020 Mar 25;100(7):adv00097. doi: 10.2340/00015555-3433..
7. Hon K. L., Chu S., Leung A. K. C. Epidermolysis Bullosa: Pediatric Perspectives. *Curr Pediatr Rev*. 2022;18(3):182–190. doi: 10.2174/1573396317666210525161252.
8. Fine J. D., Johnson L. B., Weiner M., Stein A., Cash S., DeLeoz J., Devries D. T., Suchindran C. Genitourinary complications of inherited epidermolysis bullosa: experience of the national epidermolysis bullosa registry and review of the literature. *J Urol*. 2004 Nov;172(5 Pt 1):2040–4. doi: 10.1097/01.ju.0000143200.86683.2c.
9. Tupylenko A. V., Lohmatov M. M., Murashkin N. N. et al. Balloon Dilatation of Esophageal Strictures in Children With Bullous Epidermolysis: Description of Case Series. *Pediatric pharmacology*. 2017;14(1):49–54. (In Russ.) doi: 10.15690/pf.v14i1.1701.
Тупыленко А. В., Лохматов М. М., Мурашкин Н. Н. и соавт. Баллонная дилатация стриктур пищевода у детей с буллезным эпидермолизом: описание серии случаев. *Педиатрическая фармакология*. 2017;14(1):49–54. doi: 10.15690/pf.v14i1.1701.
10. Freeman E. B., Köglmeier J., Martinez A. E., Mellerio J. E., Haynes L., Sebire N. J., Lindley K. J., Shah N. Gastrointestinal complications of epidermolysis bullosa in children. *Br J Dermatol*. 2008 Jun;158(6):1308–14. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08507.x.
11. Mortell A. E., Azizkhan R. G. Epidermolysis bullosa: management of esophageal strictures and enteric access by gastrostomy. *Dermatol Clin*. 2010 Apr;28(2):311–8. x. doi: 10.1016/j.det.2010.01.012.
12. Hubbard L. D., Mayre-Chilton K. Quality of life among adults with epidermolysis bullosa living with a gastrostomy tube since childhood. *Qual Health Res*. 2015 Mar;25(3):310–9. doi: 10.1177/1049732314549029.
13. Allman S., Haynes L., MacKinnon P., Atherton D. J. Nutrition in dystrophic epidermolysis bullosa. *Pediatr Dermatol*. 1992 Sep;9(3):231–8. doi: 10.1111/j.1525-1470.1992.tb00337.x.
14. Hsieh C. H., Huang C. J., Lin G. T. Death from colonic disease in epidermolysis bullosa dystrophica. *BMC Dermatol*. 2006 Feb 15;6:2. doi: 10.1186/1471-5945-6-2.
15. Lara-Corrales I., Mellerio J. E., Martinez A. E. et al. Dilated cardiomyopathy in epidermolysis bullosa: a retrospective, multicenter study. *Pediatr Dermatol*. 2010 May-Jun;27(3):238–43. doi: 10.1111/j.1525-1470.2010.01127.x.
16. Khan M. T., O'Sullivan M., Faitli B. et al. Foot care in epidermolysis bullosa: evidence-based guideline. *Br J Dermatol*. 2020 Mar;182(3):593–604. doi: 10.1111/bjd.18381.
17. Fine J. D., Johnson L. B., Weiner M., Suchindran C. Assessment of mobility, activities and pain in different subtypes of epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol*. 2004 Mar;29(2):122–7. doi: 10.1111/j.1365-2230.2004.01428.x.
18. Shurova L. V., Kotalevskaya Yu. Yu., Marycheva N. M., Budkevich L. I., Zaklyazminskaya E. V., Tkachenko B. A. Surgical treatment of hand pseudosyndactily in patient with epidermolysis bullosa: clinical case and skin care. *Clin. Experiment. Surg. Petrovsky J*. 2015;2 (8):76–82. (in Russ.)
Шурова Л. В., Коталевская Ю. Ю., Марычева Н. М., Будкевич Л. И., Заклязьминская Е. В., Ткаченко Б. А. Хирургическое лечение псевдосиндактилии кистей при буллезном эпидермолизе: клиническое наблюдение и особенности ухода. *Клин. и эксперимент. хир. Журн. им. акад. Б. В. Петровского*. 2015;2 (8):76–82.
19. Zhou X., Zhang Y., Zhao M., Jian Y., Huang J., Luo X., Yang J., Sun D. Surgical management of hand deformities in patients with reces-

- sive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Plast Surg Hand Surg.* 2020 Feb;54(1):33–39. doi: 10.1080/2000656X.2019.1661846.
20. Vozdvizhensky S.I., Albanova V.I. Surgical treatment of contracture and syndactyly of children with epidermolysis bullosa. *Br J Plast Surg.* 1993 Jun;46(4):314–6. doi: 10.1016/0007-1226(93)90010-9.
 21. Ikeda S., Yaguchi H., Ogawa H. Successful surgical management and long-term follow-up of epidermolysis bullosa. *Int J Dermatol.* 1994 Jun;33(6):442–5. doi: 10.1111/j.1365-4362.
 22. Ciccarelli A.O., Rothaus K.O., Carter D.M., Lin A.N. Plastic and reconstructive surgery in epidermolysis bullosa: clinical experience with 110 procedures in 25 patients. *Ann Plast Surg.* 1995 Sep;35(3):254–61. doi: 10.1097/0000637-199509000-00006.
 23. Formsma S.A., Maathuis C.B., Robinson P.H., Jonkman M.F. Postoperative hand treatment in children with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Hand Ther.* 2008 Jan-Mar;21(1):80–4; quiz 85. doi: 10.1197/j.jht.2007.10.001.
 24. Terrill P.J., Mayou B.J., Pemberton J. Experience in the surgical management of the hand in dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Plast Surg.* 1992 Aug-Sep;45(6):435–42. doi: 10.1016/0007-1226(92)90207-e.
 25. Ghorai R., Singh G., Mittal A., Panwar V.K., Talwar H. Urological Manifestations of Kindler Syndrome: A Case Report. *Cureus.* 2022 May 5;14(5): e24758. doi: 10.7759/cureus.24758.
 26. Tireli G.A., Unal M., Demirali O., Sander S. Urinary tract involvement in a child with epidermolysis bullosa simplex. *Int J Urol.* 2005 Jul;12(7):690–2. doi: 10.1111/j.1442-2042.2005.01128.x.
 27. Chan S.M., Dillon M.J., Duffy P.G., Atherton D.J. Nephro-urological complications of epidermolysis bullosa in paediatric patients. *Br J Dermatol.* 2007 Jan;156(1):143–7. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07516.x.
 28. Tammaro F., Calabrese R., Aceto G., Lospalluti L., Garofalo L., Bonifazi E., Piccolo T., Pannarale G., Penza R. End-stage renal disease secondary to IgA nephropathy in recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a case report. *Pediatr Nephrol.* 2008 Jan;23(1):141–4. doi: 10.1007/s00467-007-0577-0.
 29. Woo H.J., Lee J.H., Kim S.C., Kim C.W., Kim T.Y. Generalized atrophic benign epidermolysis bullosa – poor prognosis associated with chronic renal failure. *Clin Exp Dermatol.* 2000 May;25(3):212–4. doi: 10.1046/j.1365-2230.2000.00617.x.
 30. Saad E.J., Albertini R.A., Chiurciu C., Massari P.U., De la Fuente J.L. Reporte de caso: Trasplante Renal en un paciente con Epidermolisis Bullosa [Renal Transplantation in a patient with Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa: a case report]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba.* 2018 Mar 26;75(1):46–49. Spanish. doi: 10.31053/1853.0605.v75.n1.17153.
 31. Trefzer L., Schwieger-Briel A., Nyström A., Conradt G., Pohl M., Miernik A., Has C. Kidney-Urinary Tract Involvement in Intermediate Junctional Epidermolysis Bullosa. *JAMA Dermatol.* 2022 Sep 1;158(9):1057–1062. doi: 10.1001/jama-dermatol.2022.2885.
 32. Van Oosterwyck R., Loos E., Willaert A. Otological problems in ichthyosis: A literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2023 Oct;173:111714. doi: 10.1016/j.ijporl.2023.111714.
 33. Huang J.T., Mallon K., Hamill S., Ohlms L.A., Liang M.G. Frequency of ear symptoms and hearing loss in ichthyosis: a pilot survey study. *Pediatr Dermatol.* 2014 May-Jun;31(3):276–80. doi: 10.1111/pde.12292.
 34. Sanchez H.A., Verselis V.K. Aberrant Cx26 hemichannels and keratitis-ichthyosis-deafness syndrome: insights into syndromic hearing loss. *Front Cell Neurosci.* 2014 Oct 27;8:354. doi: 10.3389/fncel.2014.00354.
 35. Malhotra R., Hernández-Martín A., Oji V. Ocular manifestations, complications and management of congenital ichthyoses: a new look. *Br J Ophthalmol.* 2018 May;102(5):586–592. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-310615.
 36. Dandekar P., Chaurasia S. Developmental cataract in congenital ichthyosis. *BMJ Case Rep.* 2023 Feb 17;16(2): e248550. doi: 10.1136/bcr-2021-248550.
 37. Al-Amry M.A. Ocular manifestation of Ichthyosis. *Saudi J Ophthalmol.* 2016 Jan-Mar;30(1):39–43. doi: 10.1016/j.sjopt.2015.12.004.
 38. Lilly E., Bunick C.G. Congenital Ichthyosis: A Practical Clinical Guide on Current Treatments and Future Perspectives. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2023 Sep 11;16:2473–2479. doi: 10.2147/CCID.S388608.
 39. Murashkin N.N., Avetisyan K.O., Ivanov R.A., Makarova S.G. Congenital Ichthyosis: Clinical and Genetic Characteristics of the Disease. *Current Pediatrics.* 2022;21(5):362–377. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v21i5.2459.
- Мурашкин Н.Н., Аветисян К.О., Иванов Р.А., Макарова С.Г. Врожденный ихтиоз: клинико-генетические характеристики заболевания. Вопросы современной педиатрии. 2022;21(5):362–377. doi: 10.15690/vsp.v21i5.2459.

40. Hartman RD, Molho-Pessach V, Schaffer JV. Conradi-Hünemann-Happle syndrome. *Dermatol Online J*. 2010 Nov 15;16(11):4.
41. Estapé A., Josifova D., Rampling D., Glover M., Kinsler V.A. Congenital hemidysplasia with ichthyosiform naevus and limb defects (CHILD) syndrome without hemidysplasia. *Br J Dermatol*. 2015 Jul;173(1):304–7. doi: 10.1111/bjd.13636.
42. Heda G.D., Valivade V., Sanghavi P., Kukreja R. M., Phulari Y.J. CHILD syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2014 Sep-Oct;80(5):483. doi: 10.4103/0378-6323.140350.
43. Konishi T., Tsuda T., Sakaguchi Y., Imai Y., Ito T., Hirota S., Yamanishi K. Upregulation of interleukin-33 in the epidermis of two Japanese patients with Netherton syndrome. *J Dermatol*. 2014 Mar;41(3):258–61. doi: 10.1111/1346-8138.12410.
44. Hosomi N., Fukai K., Nakanishi T., Funaki S., Ishii M. Caspase-1 activity of stratum corneum and serum interleukin-18 level are increased in patients with Netherton syndrome. *Br J Dermatol*. 2008 Sep;159(3):744–6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08706.x.
45. Paller A.S., Renert-Yuval Y., Suprun M. et al. An IL-17-dominant immune profile is shared across the major orphan forms of ichthyosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Jan;139(1):152–165. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.019.
46. Chiricozzi A., Nogales K. E., Johnson-Huang L.M., Fuentes-Duculan J. et al. IL-17 induces an expanded range of downstream genes in reconstituted human epidermis model. *PLoS One*. 2014 Feb 28;9(2):e90284. doi: 10.1371/journal.pone.0090284.
47. Renner E.D., Hartl D., Rylaarsdam S. et al. Comèl-Netherton syndrome defined as primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Sep;124(3):536–43. doi: 10.1016/j.jaci.2009.06.009.
48. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A. et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2022 Oct;42(7):1473–1507. doi: 10.1007/s10875-022-01289-3.
49. Diaz L.Z., Browning J. C., Smidt A. C., Rizzo W. B., Levy M. L. Complications of ichthyosis beyond the skin. *Dermatol Ther*. 2013 Jan-Feb;26(1):39–45. doi: 10.1111/j.1529-8019.2012.01517.x.
50. Garaeva Z. Sh. The basic concepts of the pathogenesis and contemporary course of ichthyosis. *Practical medicine*. 2013; 1–4 (13): 17–19. (in Russ.)
Гараева, З. Ш. Основные концепции патогенеза и современного течения ихтиозов. Практическая медицина. Дерматовенерология. Косметология. 2013; 1–4 (13): 17–19.
51. Montaudie H., Chiaverini C., Sbidian E., Charlesworth A., Lacour J. P. Inherited epidermolysis bullosa and squamous cell carcinoma: a systematic review of 117 cases. *Orphanet J Rare Dis*. 2016 Aug 20;11(1):117. doi: 10.1186/s13023-016-0489-9.
52. Bonamonte D., Filoni A., De Marco A. et al. Squamous Cell Carcinoma in Patients with Inherited Epidermolysis Bullosa: Review of Current Literature. *Cells*. 2022 Apr 17;11(8):1365. doi: 10.3390/cells11081365.
53. Shivaswamy K.N., Sumathy T.K., Shyamprasad A.L., Ranganathan C. Squamous cell carcinoma complicating epidermolysis bullosa in a 6-year-old girl. *Int J Dermatol*. 2009 Jul;48(7):731–3. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.03910.x.
54. Natsuga K., Akiyama M., Shimizu H. Malignant skin tumours in patients with inherited ichthyosis. *Br J Dermatol*. 2011 Aug;165(2):263–8. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10381.x.
55. Murashkin N. N., Epishev R. V., Materikin A. I., Ambarchian E. T., Opryatin L. A., Ivanov R. A. Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences". *Current Pediatrics*. 2020;19(6):420–431. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v19i6.2143.
Мурашкин Н. Н., Епишев Р. В., Материкин А. И., Амбарчян Э. Т., Опрятин Л. А., Иванов Р. А. Современные перевязочные средства в лечении заболеваний кожи. Вопросы современной педиатрии. 2020;19(6):420–431. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2143.
56. Kubanov A. A., Karamova A. E., Al'banova V. I., et al. Congenital epidermolysis bullosa: peculiarities of epidermis regeneration and methods of treatment. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2017;93(4):28–37. (in Russ.) doi: 10.25208/0042-4609-2017-93-4-28-37.
Кубанов А. А., Карамова А. Э., Альбанова В. И., Чикин В. В., Мончаковская, Е. С. Врожденный буллезный эпидермолиз: особенности регенерации эпидермиса и методы терапии. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;93(4):28–37. doi: 10.25208/0042-4609-2017-93-4-28-37.
57. Kubanov A. A., Karamova A. E., Albanova V. I., Monchakovskaya E. S. Therapy of patients with congenital epidermolysis bullosa using modern non-adherent wound dressings. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2019;95(1):30–40. (in Russ.) doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-1-30-40
Кубанов А. А., Карамова А. Э., Альбанова В. И., Мончаковская Е. С. Терапия больных врожден-

- ным буллезным эпидермолизом с применением современных неадгезивных перевязочных средств. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(1):30–40. doi: 10.25208/0042–4609–2019–95–1–30–40.
58. Potekaev N. N., Zhukova O. V., Porshina O. V., Chasova G. K. The Role of Modern Dressing Materials in the Complex Therapy of Patients with Congenital Epidermolysis Bullosa. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2018;17(3):85–91. (in Russ.) doi: 10.17116/klinderma201817392.
Потекаев Н. Н., Жукова О. В., Поршина О. В., Часова Г. К. Роль современных перевязочных материалов в комплексной терапии пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом. Клиническая дерматология и венерология. 2018;17(3):85–91. doi: 10.17116/klinderma201817392.
 59. Krämer S., Lucas J., Gamboa F. et al. Clinical practice guidelines: Oral health care for children and adults living with epidermolysis bullosa. *Spec Care Dentist*. 2020 Nov;40 Suppl 1(Suppl 1):3–81. doi: 10.1111/scd.12511.
 60. Murashkin N. N., Ivanov R. A., Savelova A. A., Fedorov D. V., Opryatin L. A., Ahmad W. Features of the Formation of the Epidermal Barrier and the Use of Emollients in Premature and Young Children. *Pediatric pharmacology*. 2019;16(4):241–247. (In Russ.) doi: 10.15690/pf.v16i4.2054.
Мурашкин Н. Н., Иванов Р. А., Савелова А. А., Федоров Д. В., Опрятин Л. А., Ахмад В. Особенности формирования эпидермального барьера и применение эмоленов у недоношенных и детей раннего возраста. Педиатрическая фармакология. 2019;16(4):241–247. doi: 10.15690/pf.v16i4.2054.
 61. Khamaganova I. V., Lomakina E. A., Kashevarov D. F., Fedorova Yu. S. [Medicinal products with moisturizing action in the complex therapy of vulgar ichthyosis in children]. *Supp. journal Consilium Medicum. Dermatology*. 2013;(4):17–20. (in Russ.) EDN: RZDKJF.
Хамаганова И. В., Ломакина Е. А., Кашеваров Д. Ф., Федорова Ю. С. Лечебные средства увлажняющего действия в комплексной терапии вульгарного ихтиоза у детей. Приложение к журналу Consilium Medicum. Дерматология. 2013;(4):17–20. EDN: RZDKJF.
 62. Uchida Y., Park K. Ceramides in Skin Health and Disease: An Update. *Am J Clin Dermatol*. 2021 Nov;22(6):853–866. doi: 10.1007/s40257–021–00619–2.
 63. Andersen R. M., Thyssen J. P., Maibach H. I. The role of wet wrap therapy in skin disorders – a literature review. *Acta Derm Venereol*. 2015 Nov;95(8):933–9. doi: 10.2340/00015555–2134.
 64. Daae E., Feragen K. B., Sitek J. C., von der Lippe C. It's more than just lubrication of the skin: parents' experiences of caring for a child with ichthyosis. *Health Psychol Behav Med*. 2022 Apr 5;10(1):335–356. doi: 10.1080/21642850.2022.2053685.
 65. Bellon N., Hadj-Rabia S., Moulin F., Lambe C. et al. The challenging management of a series of 43 infants with Netherton syndrome: unexpected complications and novel mutations. *Br J Dermatol*. 2021 Mar;184(3):532–537. doi: 10.1111/bjd.19265.
 66. Murashkin N. N., Ivanov R. A., Savelova A. A., Fedorov D. V., Opryatin L. A., Ahmad W. Role of the Epidermal Barrier in the Formation of Food Allergies in Children with Genodermatosis. *Pediatric pharmacology*. 2019;16(4):234–240. (In Russ.) doi: 10.15690/pf.v16i4.2053. EDN: VQWPWH.
Мурашкин Н. Н., Иванов Р. А., Савелова А. А., Федоров Д. В., Опрятин Л. А., Ахмад В. Роль эпидермального барьера в формировании пищевой аллергии у детей с генодерматозами. Педиатрическая фармакология. 2019;16(4):234–240. doi: 10.15690/pf.v16i4.2053. EDN: VQWPWH.
 67. Murashkin N., Makarova S., Epishev R., Askov D., Ereshko O. A., Cpumbadze T. R., Materikin A., Abarchan E. T. Assessment of nutritional imbalance in children with epidermolysis bullosa. *Kremlin Medicine Journal*. 2018;(1):61–65. (in Russ.) Available at: <https://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/1035> (Accessed: 12October2023).
Мурашкин Н., Макарова С., Епишев Р., Ясаков Д., Ерешко О., Чумбадзе Т., Материкин А., Амбарчян Э. Оценка нутритивного дисбаланса у детей с врожденным буллезным эпидермолизом. КРЕМЛЕВСКАЯ МЕДИЦИНА, клинический вестник. 2018;(1):61–65. URL: <https://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/1035>.
 68. Makarova S. G., Chumbadze T. R., Epishev R. V. et al. Efficacy of a hypercaloric formula in nutritive support of children with dystrophic epidermolysis bullosa. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition)*. 2019;17(4): 46–54. (In Russ.) doi: 10.20953/1727–5784–2019–4–46–54.
Макарова С. Г., Чумбадзе Т. Р., Епишев Р. В. и соавт. Эффективность гиперкалорийной смеси в нутритивной поддержке детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза. Вопросы детской диетологии.

- 2019;17(4):46–54. doi: 10.20953/1727–5784–2019–4–46–54.
69. Rodríguez-Manchón S., Pedrón-Giner C., Cañedo-Villarroya E., Muñoz-Codoceo R.A., Hernández-Martín Á. Malnutrition in children with ichthyosis: Recommendations for monitoring from a multidisciplinary clinic experience. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Jul;85(1):144–151. doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.064.
70. Fowler A.J., Moskowitz D. G., Wong A., Cohen S. P., Williams M. L., Heyman M. B. Nutritional status and gastrointestinal structure and function in children with ichthyosis and growth failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004 Feb;38(2):164–9. doi: 10.1097/00005176–200402000–00012.
71. Lucky A.W., Whalen J., Rowe S., Marathe K. S., Gorell E. Diagnosis and Care of the Newborn with Epidermolysis Bullosa. *Neoreviews*. 2021 Jul;22(7):e438–e451. doi: 10.1542/neo.22–7–e438.
72. Gonzalez M. E. Evaluation and treatment of the newborn with epidermolysis bullosa. *Semin Perinatol*. 2013 Feb;37(1):32–9. doi: 10.1053/j.semp.2012.11.004.
73. El Hachem M., Zambruno G., Bourdon-Lanoy E. et al. Multicentre consensus recommendations for skin care in inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 May 20;9:76. doi: 10.1186/1750–1172–9–76.
74. Greenblatt D.T., Pillay E., Snelson K., et al. Recommendations on pregnancy, childbirth and aftercare in epidermolysis bullosa: a consensus-based guideline. *Br J Dermatol*. 2022 Apr;186(4):620–632. doi: 10.1111/bjd.20809.
75. Kosareva M. A., Nikonova V. S., Orlova O. S. The use of amino acid formulas in the treatment of children with congenital epidermolysis bullosa. *Lechaschi Vrach*. 2023; 2 (26): 72–76. (in Russ.) doi: 10.51793/OS.2023.26.2.011.
Косарева М. А., Никонова В. С., Орлова О. С. Применение аминокислотных смесей в терапии детей с врожденным буллезным эпидермолизом. *Лечащий Врач*. 2023;(2):72–76. doi: 10.51793/OS.2023.26.2.011.
76. Craiglow B. G. Ichthyosis in the newborn. *Semin Perinatol*. 2013 Feb;37(1):26–31. doi: 10.1053/j.semp.2012.11.001.
77. Limmer A.L., Nwannunu C.E., Patel R. R., Mui U. N., Tying S. K. Management of Ichthyosis: A Brief Review. *Skin Therapy Lett*. 2020 Jan;25(1):5–7.
78. Glick J.B., Craiglow B. G., Choate K. A., Kato H., Fleming R. E., Siegfried E., Glick S. A. Improved Management of Harlequin Ichthyosis With Advances in Neonatal Intensive Care. *Pediatrics*. 2017 Jan;139(1): e20161003. doi: 10.1542/peds.2016–1003.
79. Moraes E.L.L., Freire M. H.S., Rocha F., Secco I. L., Costa T., Afonso R. Q. Nursing care for a newborn with Lamellar Ichthyosis: a case study in a neonatal unit. *Rev Esc Enferm USP*. 2019 Dec 2;53: e03519. Portuguese, English. doi: 10.1590/S1980–220X2018031603519.
80. Dufresne H., Hadj-Rabia S., Taïeb C., Bodemer C. Importance of therapeutic patient education in ichthyosis: results of a prospective single reference center study. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Aug 1;8:113. doi: 10.1186/1750–1172–8–113.
81. Dures E., Morris M., Gleeson K., Rumsey N. ‘You’re whatever the patient needs at the time’: the impact on health and social care professionals of supporting people with epidermolysis bullosa. *Chronic Illn*. 2010 Sep;6(3):215–27. doi: 10.1177/1742395310377006.
82. Kotalevskaya Yu. Yu., Stepanov V. A. Molecular genetic basis of epidermolysis bullosa. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2023;27(1):18–27. (in Russ.) doi: 10.18699/VJGB-23–04.
Коталевская Ю. Ю., Степанов В. А. Молекулярно-генетические основы буллезного эпидермолиза. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2023;27(1):18–27. doi: 10.18699/VJGB-23–04.
83. Kotalevskaya Yu. Yu. Genetic diversity of epidermolysis bullosa in Russian patients. *Medical Genetics*. 2021;20(11):45–48. (In Russ.) doi: 10.25557/2073–7998.2021.11.45–48.
Коталевская Ю. Ю. Генетическое разнообразие буллезного эпидермолиза у российских больных. *Медицинская генетика*. 2021;20(11):45–48. doi: 10.25557/2073–7998.2021.11.45–48.
84. Pushkov A. A., Zhanin I. S., Pakhomov A. V. et al. [The use of massively parallel sequencing for the diagnosis of genetically determined dermatoses, united by the symptom complex of epidermolysis bullosa, in Russian children]. Materials of scientific and practical conferences within the framework of the VIII Russian Congress of Laboratory Medicine (RCLM 2022) Moscow, September 06–08, 2022. Collection of abstracts, Moscow. At the Nikitsky Gate. 2022. 102 P. (in Russ.) EDN: TTBDDBM.
Пушков А. А., Жанин И. С., Пахомов А. В. и соавт. Применение массового параллельного секвенирования для диагностики генетически обусловленных дерматозов, объединенных симптомокомплексом буллезного эпидермолиза, у российских детей. Материалы научно-практических конференций в рамках VIII Российского конгресса лабораторной меди-

- цины (РКИМ 2022): Сборник тезисов, Москва, 06–08 сентября 2022 года. Москва: У Никитских ворот. 2022. – С. 102. – EDN: TTBDBM.
85. Guide S.V., Gonzalez M. E., Bağcı I. S. et al. Trial of Beremagene Geperpavec (B-VEC) for Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *N Engl J Med*. 2022 Dec 15;387(24):2211–2219. doi: 10.1056/NEJMoa2206663.
 86. Shinkuma S. Advances in gene therapy and their application to skin diseases: A review. *J Dermatol Sci*. 2021 Jul;103(1):2–9. doi: 10.1016/j.jdermsci.2021.05.004.
 87. Zakhartsova I.L., Ostapishin V.D. Spa Treatment of Children with Congenital Epidermolysis Bullosa. *Effective Pharmacotherapy*. 2022; 18 (16); 20–23. (in Russ.) doi: 10.33978/2307–3586–2022–18–16–20–23.
Захарцова И. Л., Остапишин В. Д. Санаторно-курортное лечение детей с врожденным буллезным эпидермолизом. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (16); 20–23. doi: 10.33978/2307–3586–2022–18–16–20–23.
 88. Konova O.M., Sviridova T. V., Lazurenko S. B., Brazhnikova I. P., Isaenkova S. V., Murashkin N. N. Application of Non-drug Methods in the Complex Rehabilitation of Children with Congenital Epidermolysis Bullosa. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2021; 20 (4): 43–49. (in Russ.) doi: 10.38025/2078–1962–2021–20–4–43–49.
Конова О. М., Свиридова Т. В., Лазуренко С. Б., Бражникова И. П., Исаенкова С. В., Мурашкин Н. Н. О применении немедикаментозных методов в комплексной реабилитации детей с врожденным буллезным эпидермолизом. Вестник восстановительной медицины. 2021; 20 (4): 43–49. doi: 10.38025/2078–1962–2021–20–4–43–49.
 89. Gambichler T., Senger E., Altmeyer P., Hoffmann K. Clearance of ichthyosis linearis circumflexa with balneophototherapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2000 Sep;14(5):397–9. doi: 10.1046/j.1468–3083.2000.00116.x.
 90. Weisman A., Chan J. M., LaPointe C., Sjöholm K. et al. Physiotherapy for epidermolysis bullosa: clinical practice guidelines. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Sep 30;16(1):406. doi: 10.1186/s13023–021–01997-w.
 91. Sun Q., Ren I., Zaki T., Maciejewski K., Choate K. Ichthyosis affects mental health in adults and children: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Sep;83(3):951–954. doi: 10.1016/j.jaad.2020.01.052.
 92. Belyakova A.V., Vasilyeva V. P., Novikova L. A., Bakhmetyeva T. M. [Quality of life in patients with ichthyosis]. *Youth innovation newsletter*. 2018;7(S1):138–139. (in Russ.) EDN LBSUPJ.
Белякова А. В., Васильева В. П., Новикова Л. А., Бахметьева Т. М. Качество жизни у больных с ихтиозом. Молодежный инновационный вестник. 2018;7(S1):138–139. EDN: LBSUPJ.
 93. Gekht M. A., Marycheva N. M., Polevichenko E. V. Palliative care for children with bullous epidermolysis. *Pallium: Palliative and Hospice Care*. 2019;3(4):20–27. (in Russ.) EDN: UACYVE.
Гехт М. А., Марычева Н. М., Полевиченко Е. В. Паллиативная медицинская помощь детям с буллезным эпидермолизом. *Pallium: паллиативная и хосписная помощь*. 2019;3(4):20–27. EDN: UACYVE.
 94. de Vere Hunt I., Halley M., Sum K., Yekrang K., Phung M., Good J., Linos E., Chiou A. S. A qualitative exploration of the experiences of itch for adults living with epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol*. 2022 Aug;187(2):261–263. doi: 10.1111/bjd.21031.
 95. Popenhagen M.P., Genovese P., Blishen M., Rajapakse D. et al. Consensus-based guidelines for the provision of palliative and end-of-life care for people living with epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis*. 2023 Sep 4;18(1):268. doi: 10.1186/s13023–023–02870–8.