



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МИНЗДРАВА РОССИИ)

119991, Москва
Ломоносовский проспект, 2, стр.1
ИНН 7736182930
КПП 773601001

Телефон: 8 499 134-30-83
Факс: 8 499 134-70-01
e-mail: info@nczd.ru
www.nczd.ru

Исх. № 88-16/РВ

«02» 02 2018г.

Директору Департамента
медицинской помощи детям
и службы родовспоможения
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
Е.Н.Байбариной

Уважаемая Елена Николаевна!

ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России направляет заявление о рассмотрении протокола клинической апробации «Метод комплексной терапии эрозивно-язвенных поражений у больных дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза с применением неадгезивных силиконовых и липидо-коллоидных повязок».

Приложение: согласие на размещение в сети «Интернет» - 1 стр.
заявление и протокол – 32 стр.
ИРК –26 стр.

Директор

А.А.Баранов

исп. Н.Н.Мурашкин +7(915)378-39-41

2013693

Заявление

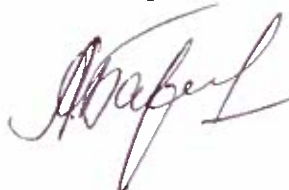
о рассмотрении протокола клинической апробации

1.	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения организации	119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1.
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	Мурашкин Н.Н., д.м.н., профессор, зав. отд. дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, тел. +7915-378-39-41, e-mail: m_nn2001@mail.ru Савостьянов К.В. к.б.н., зав лабораторией молекулярной генетики и клеточной биологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, тел. +7495-744-33-33, e-mail: 7443333@gmail.com
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Метод комплексной терапии эрозивно-язвенных поражений у больных дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза с применением неадгезивных силиконовых и липидо-коллоидных повязок.
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	30

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 37 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 14 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Директор



А.А.Баранов

Протокол клинической апробации

Идентификационный № _____

Дата _____

1) Паспортная часть

1. Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее - метод).

Метод комплексной терапии эрозивно-язвенных поражений у больных дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза с применением неадгезивных силиконовых и липидо-коллоидных повязок.

2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее - протокол клинической апробации).

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1.

3. Фамилия, имя, отчество и должность лиц, уполномоченных от имени разработчика подписывать протокол клинической апробации.

Мурашкин Н.Н., д.м.н., профессор, зав. отд. дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, тел. +7915-378-39-41, e-mail: m_nn2001@mail.ru

2) Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

В исследование необходимо включить 30 детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза в возрасте от 1 года до 18 лет

Врождённый буллезный эпидермолиз (ВБЭ) – группа наследственных генетических заболеваний кожи, характеризующихся склонностью кожи и слизистых оболочек к образованию пузырей, преимущественно на местах незначительной механической травмы из-за нарушения межклеточных связей в эпидермисе или дермо-эпидермальном соединении. Причиной этому служат мутации в генах, ответственных за синтез структурных белков кожи.

Врожденный буллезный эпидермолиз характеризуется началом с рождения или первых месяцев жизни, непрерывным течением с периодическими обострениями, что в большинстве случаев приводит к инвалидизации больных и сокращению продолжительности жизни. Тяжесть некоторых заболеваний этой группы настолько велика, что приводит к летальным исходам даже в первые дни жизни.

Одной из наиболее распространенных и тяжело протекающих клинических форм ВБЭ является дистрофическая форма при которой образуются распространенные множественные и длительно не заживающие эрозивно-язвенные поражения на разных участках поверхности кожного покрова.

В настоящее время в России и в мире не существует методов лечения, направленных на полное излечение. Также нет определенных диагностических стандартов, поэтому диагностика и лечение представляет собой сложную задачу. Пациенты с ВБЭ нуждаются в активном динамическом наблюдении у врачей дерматологического профиля.

5. Актуальность метода для здравоохранения, включая организационные, клинические и экономические аспекты.

Буллезный эпидермолиз является генетически гетерогенным заболеванием, так как включает в себя более 30 клинических типов, которые наследуются по аутосомно-доминантному и аутосомно-рецессивному типу. В настоящее время известно 14 основных генов, мутации в которых приводят к различным дефектам структурных белков кожи, вызывая клинические проявления буллезного эпидермолиза. Одним из наиболее распространённых и тяжелых клинических форм является дистрофическая форма ВБЭ, при которой имеются мутации в гене коллагена *COL7A1*.

В настоящее время патогенетическое лечение отсутствует, а оказание медицинской помощи ограничивается симптоматическими средствами. Лечение больных врожденным буллезным эпидермолизом нацелено на стимуляцию заживления образующихся эрозивно-язвенных поражений кожи, снижение болевого синдрома, коррекцию рубцовых деформаций, что требует применения подходов регенеративной медицины, среди направлений которой важное место занимают разработка технологий восстановления кожных покровов, заживления ран, язв.

На сегодняшний день имеются различные перевязочных средства, используемые для коррекции эрозивно-язвенных дефектов при различных кожных патологиях, среди которых имеются современные средства наружного применения также используемые и при врождённом буллезном эпидермолизе. Результаты исследований показывают хорошие результаты по заживляемости эрозивных и язвенных дефектов разных участков кожи.

Тяжесть заболевания, ассоциированная с нарушением роста и развития больных, с поражением внутренних органов, развитием осложнений, в том числе инвазивных новообразований кожи, со снижением продолжительности жизни, отсутствие патогенетической терапии обуславливают необходимость

постоянного ухода за кожей больных и проведения постоянной комплексной симптоматической терапии, лечения и профилактики вторичного инфицирования и осложнений. В связи с этим больные врожденным буллезным эпидермолизом нуждаются в диспансерном наблюдении, постоянном внимании специалистов разного профиля, лечении и социальной помощи.

Комплексная терапия ВБЭ включает: современные средства для наружного применения с использованием специальных атравматичных силиконовых и липидо-коллоидных повязок на основе полиэстерной сетки, импрегнированной пластичной матрицей, симптоматическая терапия, использование методов физиотерапевтического лечения: поляризованный свет.

Данные виды терапии на основе верифицированного диагноза дистрофической формы ВБЭ методом секвенирования нового поколения, позволяют улучшить заживляемость длительно не заживающих эрозий и язв и тем самым улучшить качество жизни пациентов, а также повысить их способность к самообслуживанию; предотвратить прогрессирование инвалидизации пациентов и снизить смертность среди детей, страдающих данной патологией.

Исследования показали, что на фоне применения выше приведенных методов терапии, у пациентов с дистрофической формой ВБЭ снижаются прямые медицинские затраты за счет уменьшения частоты обострений, числа госпитализаций, затрат на терапию осложнений, а также косвенные затраты, которые несет государство в связи с оплатой листов временной нетрудоспособности, выплатой пенсий и пособий, а также упущенного вклада в ВВП.

Таким образом, отсутствие доступных методов лечения больных врожденным буллезным эпидермолизом является актуальной проблемой

здравоохранения. Для ее решения необходима разработка методов лечения, основанных на современных достижениях медицинской науки – разработки новейших специализированных перевязочных средств.

6. Новизна метода и (или) отличие его от известных аналогичных методов.

В настоящее время введение в использование силиконовых и липидно-коллоидных неадгезивных повязок в комплексную терапию, направленную на эпителизацию образовавшихся обильных эрозий и язв и повышение общей репаративной способности в стратегию лечения ВБЭ значительно улучшило прогноз для детей с этой патологией.

Использование генетических методов диагностики при различных заболеваниях имеет большое значение, так как позволяет разрабатывать индивидуальные схемы терапии, новые лекарственные препараты и др. Применяемые в настоящее время методы диагностики ВБЭ не включают генетические исследования и не позволяют обеспечить генетическую верификацию диагноза у детей с ВБЭ, проводить дифференциальную диагностику, в результате – оптимизировать стратегию лечения ВБЭ.

Внедрение новых диагностических технологий при обследовании детей с ВБЭ с применением секвенирования нового поколения, позволит уменьшить негативное воздействие на ребенка, тем самым нивелировать травматизацию при использовании других повреждающих методов диагностики.

Внедрение специализированных методов наружной терапии с применением силиконовых и липидно-коллоидных неадгезивных повязок у детей с буллезным эпидермолизом позволит значительно улучшить качество оказания медицинской помощи данной категории детей.

Впервые в России будет проведена молекулярно-генетическая диагностика детей с клиническими проявлениями буллезного эпидермолиза методом массового параллельного секвенирования.

Будут изучены клинический и генетический полиморфизм буллезного эпидермолиза у детей в российской популяции. Будут определены особенности течения буллезного эпидермолиза у детей в Российской Федерации.

7. Краткое описание и частота известных и потенциальных рисков применения метода для пациентов, если таковые имеются, и прогнозируемых осложнений.

При взятии образца крови могут произойти такие нежелательные явления, возможные при любой патологии, как обморок, боль, жжение в месте прокола иглой. Также, хотя и редко, в месте прокола может возникнуть инфекционные осложнения.

При взятии биопсии кожи могут произойти такие нежелательные явления, возможные при любой патологии, как обморок, боль, жжение в месте взятия образца кожи. Также, хотя и редко, в месте взятия образца кожи может возникнуть инфекционные осложнения. Биопсия кожи будет проводиться как под местным обезболиванием, так и под наркозом.

При местном обезболивании, при внутрикожном введении препаратов содержащих обезболивающие средства возможны побочные явления и осложнения приведенные в инструкции к данным препаратам.

При применении лекарственных средств, неадгезивных силиконовых и липидо-коллоидных повязок могут возникнуть индивидуальная непереносимость и наличие аллергических реакций на компоненты первязочного средства и лекарственных препаратов, а также возможны

побочные явления и осложнения приведенные в инструкции данных препаратов.

8. Ссылки на литературные источники публикаций научных исследований метода или его составляющих (в том числе собственных публикаций) в рецензируемых научных журналах и изданиях, в том числе в зарубежных журналах (названия журналов/изданий, их импакт - фактор).

1. Denyer J.E. Wound management for children with epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010; 28 (2): 257—264.
2. Lawrence A. Schachner, Ronald C. Hansen. *Pediatric Dermatology*, 4th Edition. Elsevier. 2011.
3. Denyer J. Reducing pain during the removal of adhesive and adherent products. *Br J Nurs*. 2011; 20 (15): S28, S30—5.
4. Grocott P1, Blackwell R., Weir H., Pillay E. Living in dressings and bandages: findings from workshops with people with Epidermolysis bullosa. *Int Wound J*. 2013; 10 (3): 274—284.
5. Denyer J, Pillay E Best practice guidelines for skin and wound care in EB, 2012
6. Mellerio J.E. Infection and colonization in epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin*. 2010; 28 (2): 267—269.
7. Pope E., Lara-Corrales I., Mellerio J. et al. A consensus approach to wound care in epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67 (5): 904—917.
8. Denyer J.E. Wound management for children with epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010; 28 (2): 257—264.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

9.1.Сводное краткое изложение результатов доклинических и клинических исследований предлагаемого метода.

На базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России накоплен опыт лечения детей с врожденным буллезным эпидермолизом различными терапевтическими методами, включая подбор наиболее подходящих методов лечения при разных формах буллезного эпидермолиза, в том числе и при

наличии различных осложнений заболевания. Полученные результаты легли в основу методики апробируемого метода.

9.2. Указание на то, что исследование будет проводиться в соответствии с протоколом клинических апробаций, GCP и нормативными требованиями.

Настоящее исследование будет проводиться в соответствии с разработанным протоколом клинической апробации (содержащим разделы введение, задачи, цели, дизайн исследования, критерии включения, исключения, описание терапевтических групп, оценки эффективности), правилами качественной клинической практики и нормативными документами:

ГОСТ 7.9-95 (ИСО 214-76) Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Реферат и аннотация. Общие требования

ГОСТ 7.32-2001 Межгосударственный стандарт. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.

ГОСТ Р 15.011-96. Система разработки и постановки продукции на производство. Патентные исследования. Содержание и порядок проведения.

ГОСТ 2.111-68 Единая система конструкторской документации. Общие требования к текстовым документам.

ГОСТ 7.1-84 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления.

ГОСТ 7.12-93 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращения слов на русском языке. Общие требования и правила.

3) Цели и задачи клинической апробации.

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель: Улучшить качество оказания медицинской помощи детям с ВБЭ и путем проведения метода комплексной терапии эрозивно-язвенных поражений у больных дистрофической формой врожденного буллезного

эпидермолиза с применением неадгезивных силиконовых и липидо-коллоидных повязок.

Задачи.

1. Изучить влияние мультидисциплинарной комплексной терапии у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза
2. Повысить эффективность терапии с применением неадгезивных силиконовых и липидо-коллоидных повязок на основе полиэстерной сетки, импрегнированной пластичной матрицей.

IV. Дизайн клинической апробации.

11. Научная обоснованность и достоверность полученных на стадии разработки метода данных, включал доказательства его безопасности.

В рамках длительного международного опыта использования силиконовых и липидно-коллоидных перевязочных средств у пациентов с дистрофической формой ВБЭ, была показана хорошая эпителизация эрозивно-язвенных дефектов уже на 3-7 день. (Denyer J, Pillay E Best practice guidelines for skin and wound care in EB, 2012, 1. Denyer J.E. Wound management for children with epidermolysis bullosa. Dermatol Clin 2010; 28 (2): 257—264, Bruckner-Tuderman L, Mellerio JE. Wound healing in epidermolysis bullosa. Br J Dermatol. 2017 Nov;177(5):e193-e195.)

12. Описание дизайна клинической апробации должно включать в себя:

12.1. Указание основных и дополнительных (при наличии) исследуемых параметров, которые будут оцениваться в ходе клинической апробации;

Основные параметры, оцениваемые в ходе клинической

апробации:

1. Основные показатели жизнедеятельности организма (вес, рост, температура тела, частота сердечных сокращений, частота дыхания), физикальное обследование с оценкой параметров внутренних органов (грудной и брюшной полостей), оценка поражения органа зрения.
2. Оценка лабораторных показателей: клинический анализ крови, клинический анализ мочи, биохимический анализ крови, иммунологический анализ крови.
3. Консультации смежных специалистов.
4. Молекулярно-генетическое исследование - новый диагностический метод для верификации диагноза и отбора 30 пациентов с дистрофической формой ВБЭ для включения в клиническую апробацию
5. Оценка результатов гистологического исследование биоптата кожи
6. Оценка эффективности лечения.

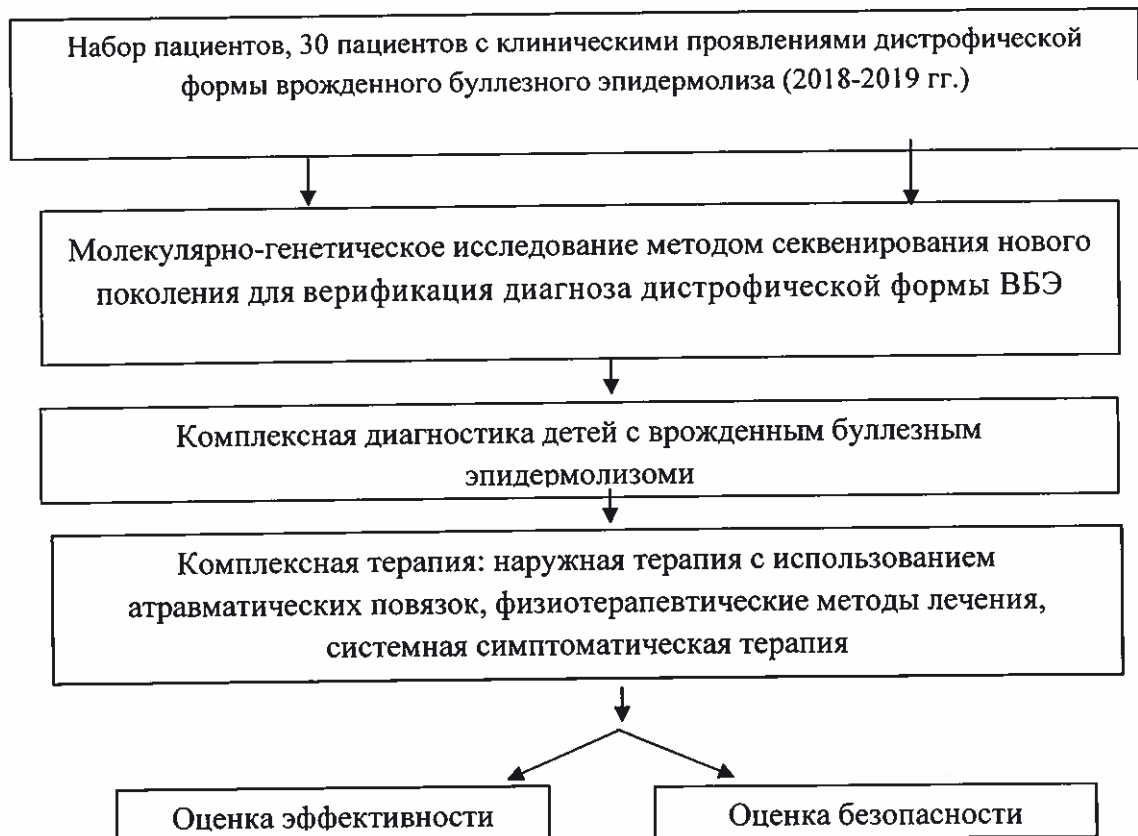
Индивидуальная эффективность терапии будет оцениваться по расчету Бирмингемского индекса тяжести буллезного эпидермолиза

12.2. Описание дизайна клинической апробации с графической схемой (этапы и процедуры, а также сроки и условия их проведения, иное);

Информированное согласие.

До начала лечения представителем пациента должен быть прочитан и подписан одобренный независимым этическим комитетом, специфичный для данного протокола Информированный листок.

Дизайн исследования:



12.3. Описание метода, инструкции по его проведению

После включение пациента в протокол клинической апробации выполняется измерение основных показателей жизнедеятельности организма (вес, рост, температура тела, частота сердечных сокращений, частота дыхания, артериальное давление), физикальное обследование, проводится оценка лабораторных показателей: клинический анализ крови, клинический анализ мочи, биохимический анализ крови. Выполняется УЗИ брюшной полости, почек, сердца. Всем пациентам выполняется молекулярно-генетическое исследование, путем взятие образцов крови из вены. Проводиться биопсия в месте длительно не заживающих эрозивно-язвенных поражений кожи с последующим гистологическим исследованием. Берутся посевы с эрозивно-язвенных поражений, зева, носа с определением чувствительности к

антибиотикам. Проводятся консультации смежных специалистов. До начала лечения рассчитывается бирмингемский индекс тяжести больных врожденным буллезным эпидермолизом. Назначается курс комплексной терапии с использованием наружных перевязочных средств, физиотерапии, системной симптоматической терапии.

При повторной госпитализации (через 6 месяцев) проводятся все вышеперечисленные процедуры, за исключением молекулярно-генетического исследования. Будет проведена консультация генетика по результатам молекулярно-генетического исследования.

На завершающем этапе будет оцениваться эффективность и безопасность терапии у пациентов с дистрофической формой ВБЭ.

12.4. Ожидаемая продолжительность участия пациентов в клинической апробации, описание последовательности и продолжительности всех периодов клинической апробации, включая период последующего наблюдения, если таковой предусмотрен;

Исследование будет проводиться в течение 2х лет (2018 -2019 гг.).

Состоит из следующих этапов:

1 Этап. Отбор больных, госпитализированных в специализированное дерматологическое отделение. Обследование пациентов в соответствии с разделом 12.5. Молекулярно-генетическое исследование. Проведение лечения, включающего: применением неадгезивных силиконовых и липидо-коллоидных повязок на основе полиэстерной сетки, импрегнированной пластичной матрицей, в/в введение иммуноглобулинов человеческих, антибактериальной терапии, физиотерапевтические методы лечения (срок первичной госпитализации до 15 дней).

2 Этап. Повторное обследование пациентов в соответствии с разделом 12.5, исключая проведение молекулярно-генетического исследования. Проведение лечения, включающего: применением неадгезивных силиконовых и липидо-коллоидных повязок на основе полиэстерной сетки, импрегнированной пластичной матрицей, в/в введение иммуноглобулинов человеческих, антибактериальной терапии, физиотерапевтические методы лечения. Наблюдение за пациентами, оценка эффективности и безопасности терапии – через 6 месяцев (пациенты будут госпитализироваться через 6 месяцев от начала терапии на срок до 15 дней).

12.5. Перечень данных, регистрируемых непосредственно в индивидуальной регистрационной карте клинической апробации метода (т.е. без записи в медицинской документации пациента) и рассматриваемых в качестве параметров, указанных в пункте 12.1 настоящего протокола клинической апробации.

Визит		
Неделя	Первый визит	72 недели (6 мес)
Анамнез заболевания	X	
Оценка сопутствующей патологии	X	
Оценка критериев включения/исключения	X	X
Основные показатели жизнедеятельности организма*	X	X
Молекулярно-генетическое исследование	X	
Физикальное обследование	X	X
Оценка Бирмингемского индекса тяжести	X	X

буллезного эпидермолиза		
Наружное лечения с применением неадгезивных силиконовых и липидо-коллоидных повязок на основе полиэстерной сетки, импрегнированной пластичной матрицей.	X	X
Системная симптоматическая терапия	X	X
Физиотерапия	X	X
УЗИ брюшной полости, сердца, почек	X	X
Лабораторные исследования (клиническая биохимия, клинический анализ крови, анализ мочи)	X	X
Биопсия кожи	X	X
Гистологическое исследование биопсийного материала (1 тканевой фрагмент)	X	X
Консультация офтальмолога	X	X
Консультация стоматолога	X	X
Консультация физиотерапевта	X	X
Консультация гастроэнтеролог	X	X
Консультация диетолога	X	X
Консультация генетика		X
Проверка сопутствующего лечения	X	X
Оценка безопасности	X	X

* Вес, рост, температура тела, частота сердечных сокращений, частота дыхания

V. Отбор и исключение пациентов, которым оказывается медицинская помощь в рамках клинической апробации

13. Критерии включения пациентов.

- Подписанное информированное согласие родителями пациентов на проведение клинической апробации «Метод комплексной терапии эрозивно-язвенных поражений у больных дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза с применением неадгезивных силиконовых и липидо-коллоидных повязок»
- Пациенты в возрасте от 1 года до 18 лет
- Клинический диагноз дистрофической формы врожденного буллезного эпидермолиза (МКБ-Х: Q81.2).
- Наличие длительно не заживающих эрозий и/или язв (более 1 месяца) на любом участке туловища и/или конечностей в любом количестве и любой площади.
- Согласие принимать участие в клинической апробации и возможность выполнять все предусмотренные дизайном процедуры

14. Критерии невключения пациентов.

- Любые сопутствующие заболевания или отличные от нормы лабораторные показатели, которые могут повлиять на участие пациента в клинической апробации согласно клинической оценке врача, любое из противопоказаний, перечисленных в инструкции по применению препаратов, иммунодефицитные состояния.
- Детский возраст до 1 года.

15. Критерии исключения пациентов из клинической апробации (т.е. основания прекращения применения апробируемого метода).

- Нежелательные явления, препятствующие продолжению терапии.

- Социальные или иные причины, которые могут препятствовать проведению регулярных медицинских обследований.
- Отказ пациента или его родителей от продолжения исследования

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи – специализированная медицинская помощь в рамках клинической апробации

Профиль медицинской помощи – дерматовенерологическая.

Условия оказания медицинской помощи – стационарно.

Форма – плановая медицинская помощь.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств)

18. Наименование	Кратность
Прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога первичный	2
Прием (осмотр, консультация) врача-диетолога первичный	2
Прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога первичный	2
Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный	2
Прием (осмотр, консультация) врача-физиотерапевта первичный	2
Прием (осмотр, консультация) врача-дерматолога первичный	2
Прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный	1
Общий (клинический) анализ крови	2
Анализ крови биохимический общетерапевтический	2
Анализ мочи общий	2
Рентгенография желудка и пищевода с Rg - скопией	2
Физиотерапия	до 10
Определение концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови	5
Определение антистрептолизина-О в сыворотке крови	2
Исследование ревматоидного фактора в крови	2
Молекулярно-генетическое исследование (секвенирование клинического экзона)	1

Исследование уровня сывороточных иммуноглобулинов в крови	2
Эхокардиография	2
Электрокардиограмма	2
Комплексное ультразвуковое исследование внутренних органов	2
Ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря	2
Взятие биопсии кожи	1
Взятие крови из вены	3
Катетеризация периферической вены	3
Внутривенное вливание капельное	10
Ежедневный осмотр врачом-дерматологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	30
Внутривенное введение белковых препаратов	5
АЛТ	2
АСТ	2
Альбумин	2
Антитела IgA к тканевой трансглутаминазе (определение в крови)	2
Антитела IgG к тканевой трансглутаминазе (определение в крови)	2
Антитела IgA к глиадину (определение в крови)	2
Антитела IgG к глиадину (определение в крови)	2
Микробиологические лабораторные исследования отделяемого зева с идентификацией микроорганизма до вида (посев)	2
Микробиологические лабораторные исследования отделяемого носа с идентификацией микроорганизма до вида (посев)	2
Микробиологические исследования гноя, отделяемого ран	2
Рентгенография кистей	2
Кортизол (определение концентрации в крови)	2
Соматотропный гормон (СТГ, гормон роста, определение содержания в крови)	2
Калий (определение концентрации в крови)	2
Натрий (определение концентрации в крови)	2
Хлориды (определение концентрации в крови)	2
Фосфор (определение концентрации в крови)	2

Кальций общий (определение концентрации в крови)	2
Железо (определение концентрации в крови)	2
Трансферрин (определение концентрации в крови)	2
Ферритин (определение концентрации в крови)	2
Витамин В12 (определение концентрации в крови)	2
Фолиевая кислота (определение содержания в крови)	2
Витамин D 25-ОН (определение концентрации в крови)	2
Магний (определение концентрации в крови)	2
Гистологическое исследование биопсийного и операционного материала (1 тканевой фрагмент)	2

16.1. Лекарственные препараты для медицинского применения, дозировка, частота приема, способ введения, а также продолжительность приема, включая периоды последующего наблюдения;

Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	МНН, способ введения	Частота приема	Продолжительность приема	Дозировка
Иммуноглобулины	Иммуноглобулин человека нормальный, в/в	1 раз в день	5 дней	В средних возрастных дозировках в зависимости от веса ребенка

Местные анестетики	Лидокаин, п/к	При взяти и биопсии	однократно	В средних возрастных дозировках в зависимости от веса ребенка
Антибиотики	Цефтриаксон, в/в	1 раз в день	До 10 дней	В средних возрастных дозировках в зависимости от веса ребенка

Перечень используемых препаратов для приема внутрь из расчета на одного пациента

1. Левоцетиризин таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг; 1 упаковка контурная ячейковая 10
2. Левоцетиризин, капли для приема внутрь 5 мг/мл; флакон-капельница темного стекла 10 мл
3. Железа (III) гидроксид полимальтозат, капли для приема внутрь 50 мг/мл; флакон-капельница темного стекла 30 мл

Перечень используемых наружных препаратов из расчета на одного пациента.

Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	МНН	Форма выпуска, количество упаковок на одного пациента, объем
--	------------	---

Антисептики и дезинфицирующие средства	Сульфатиазол серебра	Крем для наружного применения 2%, 1 туба, 40 г
Регенерации тканей стимулятор	Депротеинизированный гемодериват крови телят	- Гель для наружного применения 20%; 1 туба 50 г - Крем для наружного применения 5%; 1 туба 50 г
Стимулятор репарации тканей	Цинка гиалуронат	гель для наружного применения 0.103%; 1 туба алюминиевая 15 г
Регенерации тканей стимулятор	Декспантенол + Хлоргексидин	Крем для наружного применения 50 мг + 5 мг; 1 туба алюминиевая 30 г
Регенерации тканей стимулятор	Декспантенол	- крем для наружного применения 5%; 1 туба алюминиевая 30 г - мазь для наружного применения 5%; туба алюминиевая 30 г

Антибиотик комбинированный	Бацитрацин + Неомицин	- порошок для наружного применения 250 МЕ/г + 5000 МЕ/г; 1 банка (баночка) полиэтиленовая 10 г - мазь для наружного применения 250 МЕ/г + 5000 МЕ/г; 1 туба алюминиевая 20 г
Глюкокортикостероид для местного применения + антибиотик- аминогликозид	Бетаметазон + Гентамицин	- крем для наружного применения 0,5 мг/г + 1,0 мг/г; 1 туба алюминиевая 30 г - мазь для наружного применения; туба 30 г
Антисептики и дезинфицирующие средства в комбинациях	октенидина дигидрохлор ид + феноксиэтан ол	раствор для местного и наружного применения; 1 флакон (флакончик) с пульверизатором 50 мл
Дерматотропные средства	цинка оксид + ланолин + бензилбензоа т + спирт бензиловый + бензилцинна мат	крем для наружного применения; 1 банка (баночка) полипропиленовая 60 г

Глюкокортикостероиды в комбинациях	Тетрациклин + Триамцинолон	аэрозоль для наружного применения; 1 баллон (баллончик) аэрозольный алюминиевый с клапаном непрерывного действия 30 мл
Дерматотропные средства в комбинациях	ретинола пальмитат + альфа-токоферола ацетат + эргокальциферол	мазь для наружного применения; 1 туба 35 г
Регенерации тканей стимулятор	Диоксометил тетрагидропиримидин	мазь для местного и наружного применения 10%; 1 туба алюминиевая 25 г
Местные анестетики	Лидокаин + Прилокаин	крем для местного и наружного применения туба алюминиевая 30 г - пачка картонная

Перечень используемых атравматических повязок из расчета на одного пациента на одни сутки

1. Неадгезивная повязка изготовлена на основе полиэстерной сетки, импрегнированной пластичной матрицей, содержащей

липидоколлоидный комплекс, включающий гидроколлоидные частицы (карбоксиметилцеллюлоза), мягкий парафин 10 см x 15 см.

2. Неадгезивная повязка изготовлена на основе полиэстерной сетки импрегнированной пластичной матрицей, содержащей липидоколлоидный комплекс, включающий гидроколлоидные частицы (карбоксиметилцеллюлоза), мягкий парафин и технологию Zeomic 10 см x 15 см
3. Сетчатая атравматичная повязка на основе полимерной полиэстерной сетки, покрытой низкоадгезивным силиконовым гелем. Не травмирует рану в процессе использования 7,5x7,5 см, 10x20 см.
4. Сетчатая атравматичная повязка на основе полиэстерной сетки с содержанием мягкого парафина и липидов 10x20 см, 15x30 см.
5. Атравматичная неадгезивная повязка на основе полимерной полиэстерной сетки, импрегнированной пластичной матрицей из мягкого парафина с липидами с содержанием неорганического антибактериального агента, состоящего из ионов серебра и цеолита 10x20 см, 15x30 см.
6. Сетчатая атравматичная повязка на основе полиэстерной сетки с содержанием мягкого парафина, когезивных полимеров и гидроколлоидных частиц (карбоксиметилцеллюлоза) 10x15 см, 15x25 см
7. Сетчатая атравматичная повязка на основе полиэстерной сетки с содержанием мягкого парафина, когезивных полимеров и гидроколлоидных частиц (карбоксиметилцеллюлоза), а также ионов серебра 10x15 см, 15x25 см
8. Повязка липидо-коллоидная неокклюзионная, неадгезивная, стерильная 10 x 40см, 15 x 20см

9. Повязка силиконовая неадгезивная легкой абсорбции, средней абсорбции и сильной абсорбции 10x18 см, 15x15 см, 20x50 см, 15x20 см, 20x50 см
10. Повязка силиконовая неадгезивная с серебром 15x15 см
11. Атравматическая мазевая повязка из гидрофобного полиэфирного тюля, с гладкой поверхностью, пропитанная нейтральной мазевой массой (смесь натуральных или растительных жирных кислот в виде ди- и триглицеридов) 10x20 см
12. Серебросодержащая мазевая повязка из гидрофобной полиамидной сетки, покрытой слоем ионизированных частиц серебра 10x20 см
13. мазевая повязка из крупноячеистой воздухо- и секретопроницаемой хлопчатобумажной ткани, пропитанная нейтральной мазевой массой 10x20 см
14. Мазевая повязка с гидроактивными свойствами на основе гидрофобной, крупноячеистой полиамидной сетки; пропитанная мазью, которая трансформируется в гидроактивную эмульсию при абсорбции жидкости 15x20 см
15. атравматическая мазевая повязка с перуанским бальзамом 10x20 см
16. Салфетки из нетканого материала (стерильные) 10x20 см
17. Сетчатый трубчатый бинт
18. Ватный синтетический бинт 3 м x 6 см
19. Самофиксирующий бинт 6смx20м
20. Нестерильные эластичный бинт с красной линией 3,5смx10м, 5смx10м, 9,5смx10м, 10,5смx10м, 20,5 смx10м
21. Неадгезивный силиконовый пластырь 4 см x 1,5 м
22. Нестерильные фиксирующие бинты из мягкой высокоэластичной крепированной ткани с высоким содержанием натурального волокна., 4 м x 4 см, 4 м x 8 см, 4 м x 10 см, 4 м x 12 см;

Перечень используемых биологических материалов.

нет

Наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека.

Используемые медицинские изделия: катетер для вливания в малые вены (игла-бабочка), катетер подключичный, система (устройство) для внутривенных вливаний, шприц туберкулиновый, шприц медицинский инъекционный однократного применения, канюля внутривенная, однократного применения, бинт марлевый, салфетка стерильная, бинт эластичный иммобилизирующий, перчатки хирургические однократного применения, катетер для внутривенных вливаний однократного применения

и иное.

VII. Оценка эффективности метода

В 2018 г. будет предоставлен промежуточный отчет №1, включающий результаты обследования 15 пациентов.

В 2019 г. будет предоставлен промежуточный отчет №2, включающий результаты обследования 15 пациентов и анализ эффективности и безопасности 15 пациентов, включенных в 2018 г.

В 2019 г. будет предоставлен окончательный отчет, включающий результаты анализ эффективности и безопасности 30 пациентов.

19. Перечень показателей эффективности.

Индивидуальная эффективность терапии будет оцениваться по шкале Бирмингемского индекса тяжести буллезного эпидермолиза. Эффективность

эпителизации длительно не заживающих эрозий и язв будет оцениваться следующим образом:

- без эффекта (менее 5% эпителизации)
- плохо (эпителизация от 5-10%)
- хорошо (эпителизация от 10-30%)
- очень хорошо (эпителизация от 30-50%)
- отлично (эпителизация свыше 50%)

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

Безопасность терапии будет оцениваться путем учета нежелательных явлений у всех пациентов, получавших препараты, упомянутые разделах 16.1

21. Методы и сроки оценки, регистрации, учета и анализа показателей эффективности.

На каждого больного, включенного в исследование, заполняется индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента. Анализ параметров эффективности производится с помощью соответствующих математических и статистических методов.

Годы	2018 г.	2019 г.
Число пациентов, включенных в исследование	15	15

В 2018г. планируется включить 15 пациентов. У больных будут проанализированы и охарактеризованы клинические и лабораторные показатели заболевания и эффективность ранее проводимой терапии, будет проведено молекулярно-генетическое исследование и назначена комплексная терапия, включающая: применение неадгезивных силиконовых и липидо-коллоидных повязок на основе полиэстерной сетки, импрегнированной

пластичной матрицей, комплексной терапии: в/в введение иимноглобулинов человеческих, антибактериальной терапии, физиотерапевтические методы лечения.

В 2019г. планируется повторно госпитализировать 15 пациентов, включенных в клиническую апробацию в 2018 г. через 72 недели от начала лечения. На данном этапе будет проводиться оценка эффективности и безопасности проведенных методов лечения у 15 пациентов. В конце полугодия будет предоставлен промежуточный отчет №1.

В 2019г. планируется включить 15 пациентов. У больных будут проанализированы и охарактеризованы клинические и лабораторные показатели заболевания и эффективность ранее проводимой терапии, будет проведено молекулярно-генетическое исследование и назначена комплексная терапия, включающая: применение неадгезивных силиконовых и липидо-коллоидных повязок на основе полиэстерной сетки, импрегнированной пластичной матрицей, комплексной терапии: в/в введение иимноглобулинов человеческих, антибактериальной терапии, физиотерапевтические методы лечения.

В 2019г. планируется повторно госпитализировать 15 пациентов, включенных в клиническую апробацию в 2018г. через 72 недели от начала лечения. На данном этапе будет проводиться оценка эффективности и безопасности проведенных методов лечения у 15 пациентов. В конце года будут предоставлены промежуточный отчет №2 и окончательный отчет по всем 30 пациентам.

VIII. Статистика

22. Описание стратегических методов, которые предполагается использовать на промежуточных этапах анализа результатов клинической апробации и при ее окончании. Уровень значимости применяемых статистических методов.

Все статистические тесты будут проводиться с использованием двусторонних критериев с уровнем достоверности 0.05. Все значения p будут рассчитаны с точностью 2 десятичных знаков. Для непрерывных переменных будут рассчитаны следующие суммарные статистические параметры: размер выборки, среднее, стандартное отклонение, стандартная ошибка, медиана, квартили, минимальное и максимальное значения. Для категориальных переменных будут приведены число и процент пациентов в каждой категории.

Для оценки изменений будет использован критерий Стьюдента для парных значений. В качестве подтверждающего метода может быть использован непараметрический тест (критерий ранговых сумм Вилкоксона для парных значений). Для соответствующих переменных эффективности может приводиться 95% доверительный интервал. Если будут необходимы групповые сравнения, для непрерывных переменных сравнения по каждому визиту и конечной точке будут проводиться с использованием модели дисперсионного анализа (ANOVA). Сравнения категориальных переменных будут проводиться с помощью критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера, а также с использованием критерия Крускала-Виллиса (или подобного критерия) для упорядоченных категорий.

23. Планируемое число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клинической апробации с целью

доказательно эффективности апробируемого метода. Обоснование числа пациентов, включая расчеты для обоснования.

В рамках клинической апробации планируется обследовать 30 пациентов с дистрофической формой ВБЭ.

В России на данный момент зарегистрировано более 300 детей с различными формами ВБЭ. Среди них больше половины пациентов страдают дистрофической формой ВБЭ, около половины всех больных с дистрофической формой имеют тяжелое течение, а также наличие длительно не заживающих эрозивно-язвенных дефектов.

В течение 2015-2017 года в отделении дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России было госпитализировано свыше 200 пациентов с различными формами ВБЭ. 147 пациентам клинически была установлена дистрофическая форма ВБЭ, которые имели длительно не заживающие эрозивно-язвенные дефекты кожи, приносящие большое беспокойство как для самих пациентов, так и для их родителей, что снижало качество их жизни.

В клинической апробации будет проводиться сплошное исследование пациентов с дистрофической формой ВБЭ в течение одного года. Выборка формируется с учетом того, что большая часть из этих больных будут с дистрофической формой ВБЭ. Для достижения достоверности в группу должны быть включены не менее 20 больных.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

Расчет норматива финансовых затрат производится на основании стандартов оказания специализированной помощи детям с дистрофической формой ВБЭ (Q81.2). Также нормативы учитывают фактические расходы при двух госпитализациях пациента (первичной и повторной).

Норматив финансовых затрат включает в себя расходы на заработную плату, начисления на оплату труда, прочие выплаты, приобретение лекарственных средств, расходных материалов, продуктов питания, мягкого инвентаря, медицинского инструментария, реактивов и химикатов, прочих материальных запасов, расходы на оплату стоимости лабораторных и инструментальных исследований, проводимых в других учреждениях (при отсутствии в медицинской организации лаборатории и диагностического оборудования), организации питания (при отсутствии организованного питания в медицинской организации), расходы на оплату услуг связи, транспортных услуг, коммунальных услуг, работ и услуг по содержанию имущества, расходы на арендную плату за пользование имуществом, оплату программного обеспечения и прочих услуг, социальное обеспечение работников медицинских организаций, установленное законодательством Российской Федерации, прочие расходы, расходы на приобретение основных средств (оборудование, производственный и хозяйственный инвентарь).

25. Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации

Общая стоимость апробации метода в одном случае составляет

Планируемое количество случаев апробации – 30.

Общая стоимость апробации составит – 7 978 560 руб., в том числе с разбивкой по годам:

в 2018 году – 15 пациентов на сумму – 3 989 280 руб.

в 2019 году – 15 пациентов на сумму – 3 989 280 руб.

Расчет метода комплексной терапии эрозивно-язвенных поражений у больных дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза с применением неадгезивных силиконовых и липидо-коллоидных повязок.

Наименование затрат	Сумма
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	63 397,00
2. Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	165 378,00
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	19 316,00
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	17 861,00
4.1. из них расходы на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации	15 432,00
Итого:	265 952,00

Директор

 А.А.Баранов

Индивидуальная Регистрационная Карта

Метод лечения длительно не заживающих эрозивно-язвенных поражений у больных дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза с применением неадгезивных силиконовых и липидо-коллоидных повязок на основе полиэстерной сетки, импрегнированной пластичной матрицей.

Участвующий в исследовании центр № ____

Номер пациента ____

Дата рождения ____

Инициалы пациента ____

Схема визитов и процедур исследования

Визит		
Неделя	Первый визит	72 недели (6 мес)
Анамнез заболевания	X	
Оценка сопутствующей патологии	X	
Оценка критериев включения/исключения	X	X
Основные показатели жизнедеятельности организма*	X	X
Молекулярно-генетическое исследование	X	
Физикальное обследование	X	X
Оценка Бирмингемского индекса тяжести буллезного эпидермолиза	X	X
Наружное лечения с применением неадгезивных силиконовых и липидо-коллоидных повязок на основе полиэстерной сетки, импрегнированной пластичной матрицей.	X	X
Симптоматическая терапия	X	X
УЗИ брюшной полости, сердца, почек	X	X
Лабораторные исследования (клиническая биохимия, клинический анализ крови, анализ мочи)	X	X
Биопсия кожи	X	X
Гистологическое исследование биопсийного материала (1 тканевой	X	X

фрагмент)		
Консультация офтальмолога	X	X
Консультация стоматолога	X	X
Консультация физиотерапевта	X	X
Консультация гастроэнтеролог	X	X
Консультация диетолога	X	X
Проверка сопутствующего лечения	X	X
Оценка безопасности	X	X

*Вес, рост, температура тела, частота сердечных сокращений, частота дыхания

ВИЗИТ 1/СКРИНИНГ

Руководитель исследования _____

№ пациента _____

Дата визита: ____ - ____ - ____

Дата рождения: ____ - ____ - ____

Демографические данные:

Дата рождения: ____ - ____ - ____

Пол: женский мужской

Этническая принадлежность / Раса:

Белая Черная Латиноамериканская

Азиатская Другая,
пожалуйста, укажите какая: _____

Дата подписания формы информированного согласия: ____ - ____ - ____

Отвечает пациент всем критериям включения? Да Нет

Критерии включения

Да Нет

1. Пациенты в возрасте от 1 года до 18 лет
2. Клинический диагноз дистрофической формы врожденного буллезного эпидермолиза (МКБ-Х: Q81.2).
3. Наличие длительно не заживающих эрозий и/или язв (более 1 месяца) на любом участке туловища и/или конечностей в любом количестве и любой площади.
4. Согласие принимать участие в клинической апробации и возможность выполнять все предусмотренные дизайном процедуры.

Критерии невключения:

Да Нет

1. Любые сопутствующие заболевания или отличные от нормы лабораторные показатели, которые могут повлиять на участие пациента в клинической апробации согласно клинической оценке врача, любое из противопоказаний, перечисленных в инструкции по применению препаратов, застойная сердечная недостаточность, иммунодефицитные состояния..
2. Текущее острое инфекционное заболевание.
3. Нарушение функции печени с уровнем печеночных аминотрансфераз, превышающим норму более чем в 2 раза.
4. Детский возраст до 1 года.

Критерии исключения пациента из клинической апробации:

Да Нет

1. Нежелательные явления, препятствующие продолжению терапии.
2. Социальные или иные причины, которые могут препятствовать проведению регулярных медицинских обследований

Основные показатели жизнедеятельности организма:

Вес __, __ кг

Рост, ____, __ см

Частота сердечных сокращений (сидя) ____ / мин

Температура тела ____, __ °С

частота дыхания __ / мин

Оценка сопутствующей патологииУ пациента установлено одно из ниже перечисленных заболеваний? Нет Да

Система	Диагноз	Состояние			
		Нет	Закончилось	Текущее заболевание	
				контролируемое	активное
Офтальмологическая	Увеит	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Ирит	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Иридоциклит	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Конъюнктивит	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ЛОР-органов	Нейросенсорная тугоухость	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Отит	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Снижение слуха (глухота)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Сердечно-сосудистая	Боль в сердце	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Артериальная	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	гипертония				
	Сердечная недостаточность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Заболевание коронарной артерии	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Инфаркт миокарда	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Периферические отеки	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Церебральная ишемия	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Гиперлипидемия	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Шум сердца	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Заболевание клапана сердца	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Респираторная	Астма	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Фиброз легких	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Желудочно-кишечная	Кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Язва желудка, 12-перстной кишки	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Воспалительное заболевание кишечника	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Желудочно-кишечная непереносимость нестероидных противовоспалительных средств	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Система кроветворения	Анемия	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Почки	Гематурия	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Протеинурия	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Почечная недостаточность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Мочекаменная болезнь	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Скелетно-мышечная	Остеопороз	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Эндокринная	Сахарный диабет	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Гипотиреоз	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Нервная система	Судороги	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Параличи	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Амавроз (полная слепота)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Энцефаломиелит	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Менингит	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Энцефалит	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Отставание в психическом развитии	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Оценка терапии с использованием Бирмингемского индекса тяжести буллезного

эпидермолиза

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	5	
Глаза	1 — редкие пузыри/эрозии	5	
Гортань	2 — частые пузыри	5	
Пищевод	3 — персистирующие симптомы, ранние структурные аномалии	5	
	4 — умеренные структурные аномалии	5	
Рубцы на коже кистей	5 — тяжелые структурные аномалии (см. ниже детализацию баллов для каждого участка)	5	
	0 — нет рубцевания	5	
	1 — милиумы и/или атрофические рубцы		
	2 — имеющиеся контрактуры или межпальцевые сращения		
	3 — явные контрактуры или проксимальные сращения		
4 — между 3 до 5			
5 — слияние всех пальцев в виде варежки			
Рак кожи (плоскоклеточная карцинома)	Количество злокачественных очагов +1 для метастазов в локальные/региональные лимфоузлы +2 для отдаленных метастазов, (максимум 5 баллов)	5	
Хронические язвы наблюдаются более 6/12 мес.	0 — нет 1 — < 1 % поверхности кожи (1 % — размер ладони) 2—1—2 % 3—2—5 % 4—5—10 % 5 — > 10 %	5	
Рубцовая алопеция вследствие БЭ	0 — алопеция отсутствует 1 — поражение 1—19 % волосистой части кожи головы 2—20—39 % 3—40—59 % 4—60—79 % 5—80—100 %	5	
Недостаточность питания	0—5 (где 0 — норма и 5 — кахексия)	5	
Общее количество баллов		100	

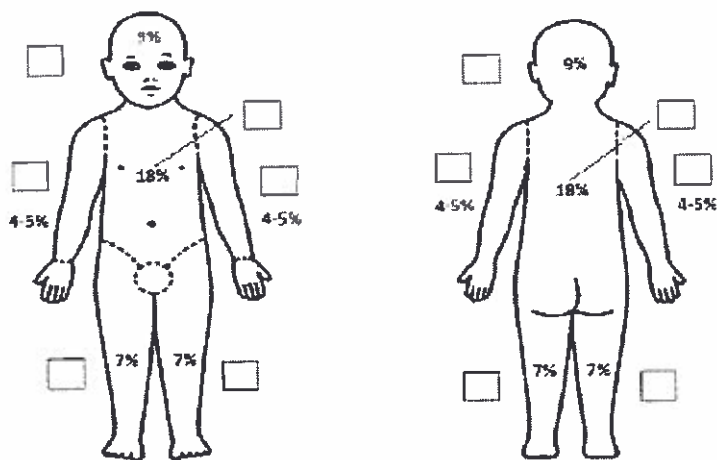
Пример подсчета баллов с использованием Бирмингемского индекса тяжести буллезного эпидермолиза.

ПРИМЕР ПОДСЧЕТА БАЛЛОВ ПРИ БУЛЛЕЗНОМ ЭПИДЕРМОЛИЗЕ (БЭ)

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

Параметры	Правая кисть	Левая кисть	Правая стопа	Левая стопа	Итого А	Итого В	Общее количество баллов
Стойкость ногтей	+	+	-	-	-	- 4 -	}
Дистрофия ногтей	+	+	-	-	-	- 8 -	
НОРМАЛЬНЫЕ НОГТИ							
Итого	5	5	5	5			

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



Площадь поражения спереди (%)

Площадь поражения сзади (%)

Спереди + сзади (%)

- 2 — площадь поражения

Дата исследования: ___ - ___ - ___

Результаты исследования _____

Анамнез заболевания

Другие диагнозы

1. _____ Дата диагноза __ / __ (Месяц/год)
2. _____ Дата диагноза __ / __ (Месяц/год)
3. _____ Дата диагноза __ / __ (Месяц/год)
4. _____ Дата диагноза __ / __ (Месяц/год)

Лабораторные исследования:

Проведены: Да Нет

Дата исследования: __ - __ - __

Гематология	Результат	Единицы измерения	Нормы	Оценка
Гемоглобин	___→_	г/л	120,0-145,0	
Число эритроцитов	___→_	$10^{12}/л$	4,00-5,20	
Число лейкоцитов	___→_	$10^9/л$	5,60-8,70	
Число нейтрофилов	___→_	%	43-65	
Число лимфоцитов	___→_	%	31-53	
Число моноцитов	___→_	%	4-8	
Число базофилов	___→_	%	0-1	
Число эозинофилов	___→_	%	1-5	
Число тромбоцитов	___→_	$10^9/л$	150-450	
Скорость оседания эритроцитов	___→_	мм/ч	1-15 (девочки) 1-10 (мальчики)	

Клиническая биохимия	Результат	Единицы измерения	Нормы	Оценка

Мочевина	---	ммоль/л	1,8-6,4	
Креатинин	---	мкмоль/л	27-62	
Общий билирубин	---	мкмоль/л	3,7-20,5	
АЛТ	---	Ед/л	5-40	
АСТ	---	Ед/л	5-42	
Антистрептолизин-О	---	МЕД/мл	Меньше 250	
Ревматоидный фактор	---	МЕД/мл	Меньше 250	
Иммуноглобулин А	---	г/л	0,34-3,05	
Иммуноглобулин G	---		5,72-14,74	
Иммуноглобулин М	---		0,32-2,08	
Антитела IgA к тканевой трансглутаминазе				
Антитела IgG к тканевой трансглутаминазе				
Антитела IgA к глиадину				
Антитела IgG к глиадину				
Калий				
Натрий				
Хлориды				
Фосфор				
Кальций общий				
Железо				
Трансферрин	---	Ммоль/л	3,4-5	
Ферритин	---	Ммоль/л	134-145	
Витамин В12	---	Ммоль/л	96-110	
Фолиевая кислота	---	Ммоль/л	1,25- 2,16	
Антитела IgM к антигенам лямблий	---	Ммоль/л Мкмоль/л	2,2-2,7 9-21,5	
Витамин D 25-ОН	---			
Магний	---			

Анализ мочи	Результат	Единицы измерения	Нормы	Оценка
-------------	-----------	----------------------	-------	--------

РН	---		1000-1030	
Белок	---	г/л	0,00-0,03	
Эритроциты,	---	клеток/мкл	0-5	
Лейкоциты	---	клеток/мкл	0-5	
Глюкоза	---	моль/л	0	
Микроскопическое исследование				

Рентгенография пищевода с введением контрастного вещества

Проведено:

Да Нет

Результат: _____

Эхокардиография

Проведено:

Да Нет

Результат: _____

Электрокардиограмма

Проведено:

Да Нет

Результат: _____

Комплексное ультразвуковое исследование внутренних органов

Проведено:

Да Нет

Результат: _____

Ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря

Проведено:

Да Нет

Результат: _____

Рентгенография кистей

Проведено:

Да Нет

Результат: _____

Денситометрия

Проведено:

Да Нет

Результат: _____

Молекулярно-генетическое исследование

Проведено:

Да Нет

Микробиологические лабораторные исследования отделяемого:

1. Зева-

Результат _____

2. Носа-

Результат _____

3. Кожа-

Результат _____

Консультации специалистов:

Консультация офтальмолога

Проведено:

Да Нет

Заключение _____

Рекомендации _____

Консультация стоматолога

Проведено:

Да Нет

Заклучение _____

Рекомендации _____

Консультация физиотерапевта

Проведено:

Да Нет

Заклучение _____

Рекомендации _____

Консультация гастроэнтеролог

Проведено:

Да Нет

Заклучение _____

Рекомендации _____

Консультация диетолога

Проведено:

Да Нет

□ □

Заключение _____

Рекомендации _____

Предшествующая терапия

ВИЗИТ 2/ЛЕЧЕНИЕ	
Руководитель исследования	№ пациента _ _ _ _
Дата визита: _ - _ - _ _ _ _	Дата рождения: _ - _ - _ _ _ _

Молекулярно-генетическое исследование

Проведено:

Да Нет

Результат:

Критерии исключения пациента из клинической апробации:

Да Нет

1. Нежелательные явления, препятствующие продолжению терапии.

2. Социальные или иные причины, которые могут препятствовать проведению регулярных медицинских обследований

Основные показатели жизнедеятельности организма:

Вес __, __ кг

Рост, ____, __ см

Частота сердечных сокращений (сидя) ___ / мин

Температура тела ____, __ °С

частота дыхания __ / мин

Оценка сопутствующей патологии

У пациента установлено одно из ниже перечисленных заболеваний? Нет Да

Система	Диагноз	Состояние			
		Нет	Закончилось	Текущее заболевание	
				контролируемое	активное
Офтальмологическая	Увеит	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Ирит	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Иридоциклит	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Конъюнктивит	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ЛОР-органов	Нейросенсорная тугоухость	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Отит	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Снижение слуха (глухота)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Сердечно-сосудистая	Боль в сердце	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Артериальная гипертония	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Сердечная недостаточность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Заболевание коронарной артерии	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Инфаркт миокарда	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Периферические отеки	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Церебральная ишемия	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Гиперлипидемия	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Шум сердца	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Заболевание клапана сердца	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Респираторная	Астма	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Фиброз легких	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Желудочно-кишечная	Кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Язва желудка, 12-перстной кишки	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Воспалительное заболевание кишечника	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Желудочно-кишечная непереносимость нестероидных противовоспалительных средств	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Система кроветворения	Анемия	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Почки	Гематурия	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Протеинурия	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Почечная недостаточность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Мочекаменная болезнь	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Скелетно-мышечная	Остеопороз	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Эндокринная	Сахарный диабет	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Гипотиреоз	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Нервная система	Судороги	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Параличи	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Амавроз (полная слепота)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Энцефаломиелит	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Менингит	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Энцефалит	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Отставание в психическом развитии	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Оценка терапии с использованием Бирмингемского индекса тяжести буллезного

эпидермолиза

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	5	
Глаза	1 — редкие пузыри/эрозии	5	
Гортань	2 — частые пузыри	5	
Пищевод	3 — персистирующие симптомы, ранние структурные аномалии	5	
	4 — умеренные структурные аномалии	5	
	5 — тяжелые структурные аномалии (см. ниже детализацию баллов для каждого участка)	5	
Рубцы на коже кистей	0 — нет рубцевания 1 — милиумы и/или атрофические рубцы 2 — имеющиеся контрактуры или межпальцевые сращения 3 — явные контрактуры или проксимальные сращения 4 — между 3 до 5 5 — слияние всех пальцев в виде варежки	5	
Рак кожи (плоскоклеточная карцинома)	Количество злокачественных очагов +1 для метастазов в локальные/региональные лимфоузлы +2 для отдаленных метастазов, (максимум 5 баллов)	5	
Хронические язвы наблюдаются более 6/12 мес.	0 — нет 1 — < 1 % поверхности кожи (1 % — размер ладони) 2—1–2 % 3—2–5 % 4—5–10 % 5 — > 10 %	5	
Рубцовая алопеция вследствие БЭ	0 — алопеция отсутствует 1 — поражение 1–19 % волосистой части кожи головы 2—20–39 % 3—40–59 % 4—60–79 % 5—80–100 %	5	
Недостаточность питания	0–5 (где 0 — норма и 5 — кахексия)	5	
Общее количество баллов		100	

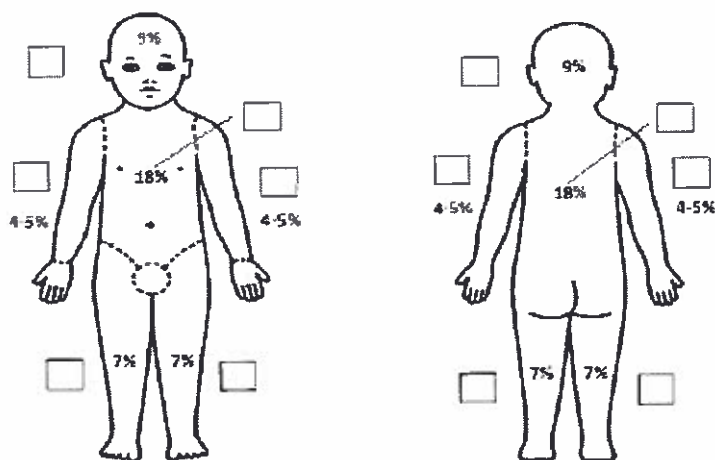
Пример подсчета баллов с использованием Бирмингемского индекса тяжести буллезного эпидермолиза.

ПРИМЕР ПОДСЧЕТА БАЛЛОВ ПРИ БУЛЛЕЗНОМ ЭПИДЕРМОЛИЗЕ (БЭ)

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

Параметры	Правая кисть	Левая кисть	Правая стопа	Левая стопа	Итого А	Итого В	Общее количество баллов
Отсутствие ногтей	+	+	-	-	=	= 4 =	}
Дистрофия ногтей	+	+	-	-	=	= 8 =	
Нормальные ногти							
Итого	5	5	5	5			

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



Площадь поражения спереди (%)

Площадь поражения сзади (%)

Спереди + сзади (%)

- 2 — площадь поражения

Дата исследования: ___ - ___ - ___

Результаты исследования _____

Эффективность эпителизации длительно не заживающих эрозий и язв:

- без эффекта (менее 5% эпителизации)
- плохо (эпителизация от 5-10%)
- хорошо (эпителизация от 10-30%)
- очень хорошо (эпителизация от 30-50%)
- отлично (эпителизация свыше 50%)

Лабораторные исследования:

Проведены: Да Нет

Дата исследования: ___ - ___ - ____

Гематология	Результат	Единицы измерения	Нормы	Оценка
Гемоглобин	___, _	г/л	120,0-145,0	
Число эритроцитов	___, _	$10^{12}/л$	4,00-5,20	
Число лейкоцитов	___, _	$10^9/л$	5,60-8,70	
Число нейтрофилов	___, _	%	43-65	
Число лимфоцитов	___, _	%	31-53	
Число моноцитов	___, _	%	4-8	
Число базофилов	___, _	%	0-1	
Число эозинофилов	___, _	%	1-5	
Число тромбоцитов	___, _	$10^9/л$	150-450	
Скорость оседания эритроцитов	___, _	мм/ч	1-15 (девочки) 1-10 (мальчики)	

Клиническая биохимия	Результат	Единицы измерения	Нормы	Оценка

Мочевина	---	ммоль/л	1,8-6,4	
Креатинин	---	мкмоль/л	27-62	
Общий билирубин	---	мкмоль/л	3,7-20,5	
АЛТ	---	Ед/л	5-40	
АСТ	---	Ед/л	5-42	
Антистрептолизин-О	---	МЕД/мл	Меньше 250	
Ревматоидный фактор	---	МЕД/мл	Меньше 250	
Иммуноглобулин А	---	г/л	0,34-3,05	
Иммуноглобулин G	---		5,72-14,74	
Иммуноглобулин М	---		0,32-2,08	
Антитела IgA к тканевой трансглутаминазе				
Антитела IgG к тканевой трансглутаминазе				
Антитела IgA к глиадину				
Антитела IgG к глиадину				
Калий				
Натрий				
Хлориды				
Фосфор				
Кальций общий				
Железо				
Трансферрин	---	Ммоль/л	3,4-5	
Ферритин	---	Ммоль/л	134-145	
Витамин В12	---	Ммоль/л	96-110	
Фолиевая кислота	---	Ммоль/л	1,25- 2,16	
Антитела IgM к антигенам лямблий	---	Ммоль/л	2,2-2,7	
	---	Мкмоль/л	9-21,5	
Витамин D 25-ОН	---			
Магний	---			

Анализ мочи	Результат	Единицы измерения	Нормы	Оценка
-------------	-----------	----------------------	-------	--------

РН	---		1000-1030	
Белок	---	г/л	0,00-0,03	
Эритроциты,	---	клеток/мкл	0-5	
Лейкоциты	---	клеток/мкл	0-5	
Глюкоза	---	моль/л	0	
Микроскопическое исследование				

Рентгенография пищевода с введением контрастного вещества

Проведено:

Да Нет

Результат: _____

Показание к баллонной дилатации:

Показано:

Да Нет

Эхокардиография

Проведено:

Да Нет

Результат: _____

Электрокардиограмма

Проведено:

Да Нет

Результат: _____

Комплексное ультразвуковое исследование внутренних органов

Проведено:

Да Нет

Результат: _____

Рентгенография кистей

Проведено:

Да Нет

Результат: _____

Рентгенография грудной клетки

Проведено:

Да Нет

Результат: _____

Денситометрия

Проведено:

Да Нет

Результат: _____

Микробиологические лабораторные исследования отделяемого:

1. Зева-

Результат _____

2. Носа-

Результат _____

3. Кожа-

Результат _____

Консультации специалистов:

Консультация офтальмолога

Проведено:

Да Нет

Заключение _____

Рекомендации _____

Консультация стоматолога

Проведено:

Да Нет

Заключение _____

Рекомендации _____

Консультация физиотерапевта

Проведено:

Да Нет

Заключение _____

Рекомендации _____

Консультация гастроэнтеролог

Проведено:

Да Нет

Заключение _____

Рекомендации _____

Консультация диетолога

Проведено:

Да Нет

Заключение _____

Рекомендации _____

Консультация генетика

Проведено:

Да Нет

Заключение _____

Рекомендации _____

СОГЛАСИЕ
на опубликование протокола клинической апробации
на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской
Федерации в сети «Интернет»

г. Москва

«__»_____ 2018 г.

Федеральное государственное автономное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России) в лице директора, академика РАН А.А.Баранова, действующего на основании Устава:

Дает свое согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в сети «Интернет» под названием «Метод комплексной терапии эрозивно-язвенных поражений у больных дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза с применением неадгезивных силиконовых и липидо-коллоидных повязок».

1. Настоящее Соглашение распространяется на текст Протокола и сопроводительные документы, включая данное Соглашение.

2. Настоящее Соглашение вступает в силу с даты его подписания обеими Сторонами и действует до момента отзыва заинтересованными сторонами.

Директор



А.А.Баранов