

Врожденный буллезный эпидермолиз: особенности регенерации эпидермиса и методы терапии

А. А. Кубанов, А. Э. Карамова, В. И. Альбанова, В. В. Чикин, Е. С. Мончаковская

ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России
107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

Врожденный буллезный эпидермолиз — группа наследственных заболеваний кожи, обусловленных мутациями в генах структурных белков дермо-эпидермального соединения и характеризующихся образованием пузырей и эрозий при незначительной механической травме. У больных с тяжелыми подтипами пограничного и дистрофического буллезного эпидермолиза наблюдаются длительно существующие эрозивно-язвенные дефекты с нарушением процесса заживления. К факторам, препятствующим заживлению, относятся: недостаточное питание, анемия, боль, гиподинамия, местные факторы (наличие инфицирования, длительное воспаление, обширность поражения, отсутствие придатков кожи в зоне поражения, недостаточность или отсутствие образования коллагена VII типа). Устранение факторов, препятствующих заживлению, — основная задача терапии тяжелых подтипов буллезного эпидермолиза. Современные перспективные методы терапии находятся на этапе разработки и пока не внедрены в клиническую практику, и в настоящее время уход за кожей и оптимальное местное лечение с применением современных неадгезивных перевязочных средств остаются основными способами лечения, способствующими ускорению заживления.

Ключевые слова: буллезный эпидермолиз, заживление, раневые повязки, неадгезивные перевязочные средства, уход за эрозиями.

Контактная информация: albanova@rambler.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2017; (4): 28—37.

Congenital epidermolysis bullosa: peculiarities of epidermis regeneration and methods of treatment

A. A. Kubanov, A. E. H. Karamova, V. I. Al'banova, V. V. CHikin, E. S. Monchakovskaya

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russia

Congenital epidermolysis bullosa is a group of hereditary skin diseases caused by mutations in the genes of structural proteins of the dermoepidermal junction of the skin, characterized by formation of blisters and erosions at the smallest mechanical trauma. In patients with severe subtypes of borderline and dystrophic epidermolysis bullosa there are long-term erosive and ulcerative defects with disruption of the healing process. Factors that impede healing include: malnutrition, anemia, pain, inactivity, local factors (presence of infection, prolonged inflammation, extensive nature of the lesion, absence of skin appendages in the affected area, deficiency or lack of formation of type VII collagen). Elimination of healing impeding factors is the main challenge in treatment of severe subtypes of bullous epidermolysis. Modern promising treatment techniques are at the stage of development and have not yet been introduced into clinical practice, and, as of today, skin care and optimal topical treatment with modern non-adhesive dressings remain the most widespread treatment methods that facilitate accelerated healing.

Key words: epidermolysis bullosa, healing, wound dressings, non-adhesive dressings, care of erosions.

Corresponding author: albanova@rambler.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2017; 4: 28—37.

■ Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) — группа наследственных заболеваний кожи, обусловленных мутациями в генах структурных белков дермо-эпидермального соединения. Основным клиническим признаком ВБЭ является образование пузырей и/или эрозий на коже и слизистых оболочках. Нарушение целостности кожи у больных ВБЭ происходит в ответ на незначительную механическую травму, что характерно для любого типа ВБЭ (рис. 1, 2) [1]. При подтипах заболевания с локализованным поражением заживление эрозивно-язвенных дефектов протекает примерно



Рис. 1. Простой буллезный эпидермолиз. Больной Ч., 5 лет. Полушаровидные, полностью заполненные серозным содержимым крупные пузыри на стопах



Рис. 2. Доминантный дистрофический буллезный эпидермолиз. Больной Р., 26 лет. Пузыри на голени с вялой тонкой покрывкой

за 1 мес. [2, 4]. При тяжелых генерализованных подтипах пограничного и дистрофического ВБЭ эрозии и/или язвы склонны к длительному существованию на коже. Длительно не заживающие эрозивно-язвенные дефекты могут сохраняться на коже от 1 мес. до нескольких лет, являясь предрасполагающим фактором к образованию плоскоклеточного рака кожи — основной причины преждевременной смерти у больных ВБЭ.

Увеличение сроков заживления обусловлено ослаблением процесса репаративной регенерации в ответ на нарушение целостности кожного покрова [3].

Фазы репаративной регенерации

Регенерация — восстановление структурных элементов ткани взамен погибших. Репаративная (восстановительная) регенерация возникает при различных патологических процессах, ведущих к повреждению клеток и тканей [3]. Заживление (репарация) раны — сложный динамический процесс, который включает в себя три фазы: воспаление, пролиферацию и ремоделирование (или регенерацию). Фазы следуют одна за другой и перекрывают друг друга по времени. Процесс заживления занимает от 3—4 нед. до 2 лет или более [4]. Длительность заживления зависит от возраста больного, этиологии раны, размеров и глубины раневого дефекта, наличия сопутствующей патологии [5].

Первая фаза (воспаление) состоит из двух главных компонентов: сосудистой реакции (гемостаза) и миграции лейкоцитов в ответ на специфические хемотаксические факторы, генерируемые в области повреждения [4]. Сосудистый ответ характеризуется сменяющимися друг друга стадиями вазоконстрикции и вазодилатации, сопровождающейся возрастанием капиллярной проницаемости. С увеличением сосудистой проницаемости под влиянием трансформирующего фактора роста β (TGF- β) и моноцитарного хемоаттрактанта белка-1, вырабатываемых поврежденными клетками и тромбоцитами, в рану поступают различные клеточные популяции, включая полиморфонуклеарные и мононуклеарные лейкоциты и макрофаги, выполняющие функции фагоцитоза. Миграция фибробластов из окружающей соединительной ткани преимущественно стимулируется тромбоцитарным фактором роста и TGF- β , продуцируемыми макрофагами и тромбоцитами [6]. Как только происходит элиминация избыточного количества инфекционных агентов и некротических тканей, популяция фибробластов становится доминирующей среди всех клеток в ране и фаза воспаления подходит к завершению [5—7].

Вторая фаза (пролиферация) характеризуется несколькими ключевыми моментами: контракцией (уменьшение размеров) раны, образованием новых сосудов (ангиогенез) и грануляционной ткани и реэпителизацией. Эти процессы происходят одновременно. Данная фаза является самой длительной (2—4 нед.). Главная роль в перечисленных процессах принад-

лежит фибробластам. В эту фазу фибробласты продуцируют коллаген и компоненты временного внеклеточного матрикса (фибронектин, протеогликаны, гликопротеиды), образуя грануляционную ткань [5]. Как только в ране образуется избыточное количество коллагенового матрикса, фибробласты перестают продуцировать коллаген, и грануляционная ткань начинает замещаться рубцовой тканью [6]. Контракция раны происходит благодаря дифференцировке фибробластов в миофибробласты под влиянием TGF- β . Миофибробласты экспрессируют гладкомышечный актин- α , обеспечивающий прочную фиксацию миофибробластов между собой и с компонентами внеклеточного матрикса [6, 8].

Ангиогенез в фазе пролиферации происходит под влиянием TGF- β , PGF, фактора роста фибробластов, вырабатываемых тромбоцитами в момент образования тромба в фазу гемостаза, сосудистого эндотелиального фактора роста и других молекул, вырабатываемых различными клеточными популяциями [7].

Процесс реэпителизации начинается сразу после травмы. Он включает в себя восстановление базальной мембраны эпидермиса, мобилизацию стволовых клеток, миграцию кератиноцитов и их пролиферацию. Образование базальной мембраны и миграция кератиноцитов происходят одновременно [9, 10].

В формировании базальной мембраны эпидермиса и миграции кератиноцитов играют роль матриксные металлопротеиназы (MMP-9), интегрины, факторы роста и структурные белки — ламинин-332 и коллаген VII типа [11, 12].

Миграция кератиноцитов инициируется с «разрыва» полудесмосом и десмосом между кератиноцитами и базальной мембраной в области краев раны [13]. Ключевую роль в дезинтеграции полудесмосом играет разрушение связи между интегрином $\alpha_6\beta_4$ и ламинин-332. Для передвижения клеток происходит формирование ламеллиподий [14]. Кератиноциты мигрируют для закрытия дефекта эпидермиса из краев раны и сохранившихся придатков кожи (потовых желез и сально-волосяных фолликулов). На скорость эпителизации влияет плотность расположения придатков кожи, так как в стенке волосяной сумки фолликулов находятся стволовые клетки, обеспечивающие восстановление эпидермиса и в процессе заживления мигрирующие в края раны [15].

В третьей фазе (ремоделирование, или регенерация) происходит разрушение избыточного количества компонентов внеклеточного матрикса (капилляров, коллагена, миофибробластов). Этот процесс обеспечивается действием MMP-1, MMP-2 — протеолитических ферментов, вырабатываемых макрофагами, клетками эпидермиса и фибробластами [16]. MMP-1 разрушает коллаген III, VII, X типов, а MMP-2 действует на коллаген IV типа. Результатом этих процессов является трансформация грануляционной ткани в рубцовую [4, 6, 16].

Особенности заживления при дистрофическом и пограничном ВБЭ

Дистрофический буллезный эпидермолиз

Дистрофический буллезный эпидермолиз обусловлен мутациями в гене коллагена VII типа [17]. Коллаген VII типа секретируется эпидермальными кератиноцитами и дермальными фибробластами. Со стороны эпидермиса доменом NC-1 он связывается с β_3 -цепью ламинина-332, а со стороны дермы формирует якорные фибриллы [18, 19].

В исследовании [20] на линиях мышей с рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом (РДБЭ), нокаутных по гену *COL7A1*, и с дисфункцией гена *COL7A1* продемонстрировано замедление эпителизации ран на коже, обусловленное уменьшением ширины плотной пластинки, нарушением взаимодействия между ламинином и интегрином $\alpha_6\beta_4$, приводящим к ослаблению миграции кератиноцитов, а также замедленному созреванию миофибробластов и образованию грануляционной ткани. В данной работе также сравнивались результаты патоморфологического исследования биоптатов кожи, взятых из свежих хирургических ран, из краев хронических ран и из ран больных РДБЭ. В биоптатах хирургических ран наблюдалось равномерное линейное распределение ламинина-332 в сравнении с биоптатами больных, где ламинин-332 визуализировался в виде прерывистой линии.

Таким образом, у больных с дистрофическим типом буллезного эпидермолиза дефицит или отсутствие коллагена VII типа приводит к нарушению формирования базальной мембраны, строения и прочности дермо-эпидермального соединения и к ослаблению миграции кератиноцитов вследствие его влияния на пространственную организацию интегрин $\alpha_6\beta_4$ и ламинина-332 и их взаимодействия друг с другом [20].

Пограничный буллезный эпидермолиз

При генерализованном тяжелом, среднетяжелом, локализованном, инверсном подтипах пограничного буллезного эпидермолиза мутации в генах *LAMA3*, *LAMB3*, *LAMC2* белка ламинина-332 приводят к его структурным дефектам или к его полному отсутствию. Ламинин-332 рассматривается как мост между базальными кератиноцитами эпидермиса и подлежащей дермой. Связываясь в области полудесмосом с интегрином $\alpha_6\beta_4$, который является специфическим рецептором ламинина-332, и с интегрином $\alpha_3\beta_1$ в области фокальных контактов, он соединяет поверхность кератиноцитов с базальной мембраной эпидермиса [21, 22]. Со стороны дермы ламинин-332 специфически связывается с коллагеном VII типа [18]. В исследовании [23] была подтверждена роль ламинина-332 в регуляции миграции кератиноцитов и восстановления базальной мембраны в процессе заживления при повреждениях кожного покрова. Результаты данной

работы продемонстрировали, что у больных с тяжелым генерализованным пограничным буллезным эпидермолизом со сниженной экспрессией ламинина-332 или полным ее отсутствием кератиноциты принимают вытянутую bipolarную форму, что сопровождается прерывистым и непостоянным характером миграции [23]. В проведенных ранее исследованиях [24] установлено, что после повреждения эпидермиса в процессе миграции «ведущие» кератиноциты могут связываться с ламинином-332, коллагеном или фибронектином [24], однако для миграции в поврежденных отдельных слоях эпидермиса ключевое значение имеет соединение ламинина-332 с интегрином $\alpha_3\beta_1$ [25—28]. Группами исследователей под руководством М. Ryan в 1999 г. и под руководством В. Nguyen в 2000 г. было доказано, что целенаправленное разрушение ламинина-332 в кератиноцитах лабораторных мышей приводит к угнетению эпидермальной адгезии и миграции кератиноцитов в процессе заживления [27, 29].

Повреждение эпидермиса активирует транскрипцию генов ламинина-332 в кератиноцитах и секрецию данного белка во временную базальную мембрану. Отложение ламинина-332 поверх «обнаженного» коллагена и фибронектина является ключевым моментом в восстановлении прочности дермо-эпидермального соединения [30]. Кроме того, ламинин-332 играет важную роль в поляризации «ведущих» клеток миграции в области краев раны [23, 31].

Коллаген XVII типа (BP180, или BPAG2) — трансмембранный белок и ключевой компонент полудесмосом, который служит поверхностным рецептором для белков внеклеточного матрикса и является лигандом ламинина-332 и интегрин α_6 . Интегрин $\alpha_6\beta_4$ так же, как и коллаген XVII типа, участвует в образовании полудесмосом [32, 33].

Мутации в генах коллагена XVII типа и интегрин $\alpha_6\beta_4$, являющихся основными компонентами полудесмосом, препятствуют образованию межклеточных контактов между кератиноцитами и миграции кератиноцитов, тем самым замедляя процесс реэпителизации [33, 34].

Ламинин-332, коллаген VII и XVII типов участвуют в образовании базальной мембраны, являются регуляторами клеточной адгезии и миграции и участвуют в поляризации клеток [35]. Таким образом, особенностью процесса репарации при ВБЭ является замедление, предположительно, первой (воспаление) и второй фаз (пролиферации) процесса заживления вследствие нарушения образования дермо-эпидермального соединения и миграции кератиноцитов.

Далее будут рассмотрены факторы, препятствующие заживлению при ВБЭ: локализация дефекта кожи в зоне рубцовой атрофии; длительное воспаление; болевой синдром; значительная площадь эрозий и язв; нарушение кровоснабжения и гипоксия тканей (анемия); инфицирование; неправильный уход за кожей.



Рис. 3. Рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз. Больная С., 7 лет. Медленно происходящая краевая эпителизация ран на деформированной стопе. Кожа вокруг ран в состоянии рубцовой атрофии

Локализация дефекта кожи в зоне рубцовой атрофии. Для клинической картины пограничного и дистрофического типов буллезного эпидермолиза характерно наличие очагов рубцовой атрофии, где отсутствуют сально-волосные фолликулы, в которых содержатся популяции стволовых клеток, стимулирующих процесс заживления (рис. 3) [15].

Длительное воспаление. Для хронических кожных ран не характерна последовательная смена трех фаз заживления (гемостаза, воспаления и регенерации). В таких ранах процесс заживления «останавливается» на фазе воспаления, где происходит избыточная выработка цитокинов, усиливающих повреждение [36]. В хронических ранах содержание MMP в раневой жидкости повышено, что приводит к избыточному разрушению не только внеклеточного матрикса, но и цитокинов совместно с факторами роста, тем самым способствуя увеличению сроков заживления [37, 38].

Железодефицитная анемия

Железодефицитная анемия часто встречается при ВБЭ, особенно при тяжело протекающих подтипах. Ее возникновение обусловлено наличием обширных эрозий и геморрагического отделяемого на их поверхности [39]. При железодефицитной анемии скорость заживления снижается ввиду компенсаторного уменьшения кровоснабжения кожи для обеспечения поступления кислорода в жизненно важные органы [39, 40]. Доказано, что при уровне гемоглобина ниже 100 г/л заживление ран ухудшается в результате уменьшения оксигенации кожи [41, 42].

Недостаточное питание. При эрозивном поражении полости рта, глотки и пищевода ввиду болевых ощущений количество потребляемой пищи уменьшается. Поступившая пища подвергается недостаточной ферментативной обработке вследствие заражения вестибулярных складок, уменьшения подвижности языка и отсутствия или неправильного расположения зубов [43]. Следствием недостаточного питания являются уменьшение поступления калорий и недостаток энергии для заживления. Если уровень альбумина составляет менее 20–30 г/л (норма 35–54 г/л), это может способствовать возникновению длительно существующих эрозий и язв [43, 44].

Болевой синдром. Частота развития болезненных ощущений и их интенсивность часто пропорциональны тяжести заболевания. При обследовании больных РДБЭ установлено, что 50% испытывают боль ежедневно, оценивая ее интенсивность по 10-балльной шкале более чем на 5 баллов [45]. Описано несколько механизмов, посредством которых боль может замедлять заживление ран [46, 47]. Например, в ответ на болевое раздражение волокно С стимулирует выработку нейропептидов (субстанции Р и нейрокинина А), которые активируют лейкоциты и другие иммуноактивные клетки, выделяющие провоспалительные цитокины, последние в свою очередь усиливают передачу болевых сигналов и реакцию на стресс [48]. В ответ на стресс в надпочечниках вырабатываются кортикостероидные гормоны (преимущественно кортизол). Избыточная продукция кортизола и катехоламинов отрицательно влияет на процесс заживления ран посредством воздействия на работу иммунной системы (подавление пролиферации и дифференцировки клеток) и усиления гипоксии тканей [49].

Инфицирование. Присутствие на поверхности эрозий и язв разрушенных нежизнеспособных тканей и экссудата облегчает размножение бактерий. Более 90% эрозивно-язвенных дефектов при РДБЭ инфицировано разными штаммами золотистого стафилококка (*S. aureus*). Высокая степень колонизации ран *S. aureus* при ВБЭ связана в большей мере с наличием длительно не заживающих эрозий, чем с типом буллезного эпидермолиза [50]. В исследовании M. Van der Kooi-Pol и соавт. (2013) продемонстрировано, что у 5 пациентов было изолировано 6 различных штаммов *S. aureus* [51], а у каждого пациента находили до 4 штаммов [52]. С возрастом у пациентов прослеживается тенденция к образованию большего количества инфицированных эрозий и язв и увеличивается вероятность колонизации антибиотикорезистентными бактериями [53]. I. Pastar и соавт. продемонстрировали, что нередко помимо *S. aureus* в ране существуют и другие бактерии, например анаэробная флора (пептострептококки, бактероиды, фузобактерии), плохо растущая на средах. Данная группа авторов также установила, что любой длительно существующий эрозивно-язвенный дефект кожи должен быть подвергнут

микробиологическому исследованию с определением чувствительности к антибиотикам [54].

Устранение факторов, препятствующих заживлению, — основная задача терапии тяжелых подтипов буллезного эпидермолиза. Правильный уход за эрозивно-язвенными дефектами улучшает заживление, минимизирует боль и повышает качество жизни больных [53, 55, 56].

Наружное лечение длительно незаживающих эрозий

В состав комплексного ухода за эрозиями при ВБЭ входит применение неадгезивных повязок: мягких силиконовых, губчатых, гидрогелевых, гидроколлоидных, липидоколлоидных, мазевых и т. д. Выбор конкретной повязки осуществляется в зависимости от типа ВБЭ, степени выраженности экссудации и наличия инфицирования.

Для ускорения процесса заживления необходимо наложить асептическую повязку сразу после нарушения целостности кожного покрова (образования пузыря, эрозии, раны). Раннее закрытие и обработка раны обеспечивают предотвращение инфицирования, устранение болезненных ощущений, исключение дополнительного травмирования, защиту раны от воздействия факторов внешней среды [55, 56].

При наличии пузыря необходимо провести аспирацию его содержимого с помощью стерильной инъекционной иглы во избежание увеличения его площади, обработать место образования пузыря или эрозии либо физиологическим раствором, либо антисептическими растворами или спреями, не содержащими спирта, — хлоргексидином, мирамистином, 3% водорода пероксидом. Затем поверх них накладывают повязку или заклеивают неадгезивным пластырем, эпителизация происходит под покрывкой пузыря. Удаление покрывки пузыря не рекомендуется с целью предотвращения инфицирования, возникновения болезненных ощущений и ускорения процесса эпителизации, который происходит быстрее во влажной среде, какой является пузырьная жидкость (рис. 4а, б) [55].

Действие повязок различается в зависимости от их составляющих компонентов. К примеру, гидроколлоидные повязки содержат карбоксиметилцеллюлозу, которая поддерживает влажную среду в ране, способствуя ускорению заживления [57]. Липидоколлоидные повязки, содержащие гидроколлоидные частицы, адсорбируют воду и взаимодействуют с компонентами вазелина, образуя липидоколлоидную границу, которая препятствует прилипанию повязки к раневой поверхности, что обеспечивает безболезненные перевязки и исключает дополнительную травматизацию. Благодаря небольшому диаметру отверстий в сетке грануляционная ткань не проникает через повязку, препятствуя возникновению боли и кровотечений. Применение данного вида повязок способствует поддержанию кислой



а



б

Рис. 4. Простой буллезный эпидермолиз: а — пузырь с серозно-геморрагическим содержимым до опорожнения; б — пузырь после опорожнения

среды pH (6,5—7,5), стимулируя пролиферацию макрофагов, необходимую для процесса заживления [58].

Повязки на основе полиуретана стимулируют процесс экссудации и очищения раневой поверхности. Глицерин, содержащийся в повязке, обладает увлажняющим свойством, что предотвращает прилипание повязки к ране. Кроме того, глицерин способствует уменьшению выраженности запаха (если раневой процесс сопровождается данным явлением), поддерживает аутолитический процесс и оказывает успокаивающее действие на поврежденный участок кожи. Раневое отделяемое стимулирует естественные факторы роста. Сурфактант, являющийся дополнительным компонентом повязки, выделяется в рану постепенно, активируется раневым отделяемым в качестве ответа на воспалительную реакцию [59].

При выраженном мокнутии поверх повязок в виде сеток размещают впитывающий слой или сразу (без сетки) накладывают раневое покрытие с впитывающим слоем (сорбирующее). На мокнущие раны не следует наносить мази. Для впитывания рекомендуется применять стерильные марлевые или вязкозные гигроскопические салфетки. При пропитывании их можно менять, не снимая прилегающей к ране сетки. Специальные сорбирующие покрытия обладают более высокой по сравнению с марлей способностью впитывать экссудат либо в силу своей рыхлой структуры — ватно-марлевые и целлюлозные, либо из-за губчатого строения — полиуретановые. Во впитывающем слое некоторых покрытий содержатся лекарственные вещества с анальгезирующим (анилокаин, лидокаин), противомикробным (серебро) или антисептическим (мирамистин) действием. Поверх впитывающего слоя или без него, если нет отделяемого, накладывают вторичные повязки с целью фиксации подлежащего

материала. Обычно это марлевые или самофиксирующиеся бинты, трубчатые или сетчатые бинты. В случае локализации высыпаний в области суставов — для сохранения в них движений предпочтительнее эластичные вторичные бинты. На эрозии без явлений мокнутия во избежание стягивания кожи можно наносить мази с антисептиками [53—55].

В 2014 г. E. Gorell и соавт. сообщили о применении повязки «Геликолл», состоящей из бесклеточного матрикса очищенного бычьего коллагена I типа, в лечении больных ВБЭ. Коллаген, содержащийся в повязке, способствует встраиванию сосудистых и клеточных компонентов, участвующих в заживлении раны, в раневое ложе. Кроме того, он блокирует действие MMP, которые в норме разрушают избыточный коллаген. Однако в хронических ранах их содержание повышается, что препятствует заживлению в нормальные сроки. При исследовании раневого отделяемого после применения коллагенсодержащих повязок было выявлено снижение уровня MMP и повышение уровня связанных факторов роста [60].

При наличии инфицирования наружно применяют противомикробные и антисептические средства, входящие в состав перевязочных средств, либо в виде кремов, мазей или аэрозолей [53, 61]. Так как антисептические средства применяются при обработке не только инфицированных эрозивно-язвенных дефектов, но и пузырей, пациенты с ВБЭ вынуждены использовать данную группу препаратов на протяжении всей жизни. Однако по данным J. Mellerio и соавт. (2010), длительное применение антисептиков может отрицательно влиять на жизнеспособность ткани и таким образом замедлять заживление [61].

Из местных антибиотиков рекомендуется применять бацитрацин (преимущественно воздействующий

на грамположительную флору), полимиксин М (против грамотрицательных бактерий) и неомицин (воздействующий на грамположительные и грамотрицательные бактерии, кроме синегнойной палочки). Целесообразно назначать комбинированные препараты, например банеоцин (бацитрацин + неомицин), чтобы обеспечить максимальный спектр активности. Препарат, содержащий мупироцин и фузидовую кислоту, чаще используется для лечения поверхностного инфицирования, вызванного золотистым стафилококком. При отсутствии эффекта от наружных противомикробных препаратов присоединяют системную антибактериальную терапию. Учитывая возможность полимикробного инфицирования, целесообразно назначать антибиотики широкого спектра действия, воздействующие на грамположительные, грамотрицательные и анаэробные микроорганизмы [53, 55].

Многообразие средств ухода за эрозивными дефектами, с одной стороны, и ограниченный опыт применения их ввиду редкости заболевания — с другой, затрудняют решение о рекомендации перевязочных средств в каждом индивидуальном случае. Кроме того, имеет значение их высокая стоимость, в связи с чем уход за кожей с применением современных неадгезивных перевязочных средств требует значительных финансовых затрат. По данным А. Kirkorian и соавт., ежедневный расход на перевязочные средства для новорожденного ребенка с РДБЭ варьирует от \$10,64 для самых недорогих повязок до \$127,54, если используются дорогостоящие перевязочные средства [62].

Стимуляция эпителизации

Возможность и скорость эпителизации зависят от размера кожного дефекта, возраста больного, наличия сопутствующей патологии и сохранения придатков кожи в области дефекта [5].

Ранозаживляющие лекарственные средства, стимулирующие эпителизацию, назначают только на неинфицированные раны без экссудации. К ним относятся мази с ретинолом, дексапантенолом, метилурацилом, гемодериватами телячьей крови, цинка гиалуронатом, лантаном, ацексамовой кислотой, а также комбинированные средства — мазь с ретинола пальмитатом в сочетании с метилурацилом, мазь с ретинола пальмитатом, эргокальциферолом и токоферола ацетатом, мазь с хлорамфениколом и метилурацилом, мазь Вишневского (содержит деготь + трибромфенолята висмута и висмута оксида комплекс) [63].

Физиотерапия

При поиске в библиографических базах данных найдена одна публикация клинического случая, в которой описано полное заживление язвы (7 см диаметром), существовавшей более 9 мес., у 22-летнего пациента с РДБЭ после двух процедур абляционного фракционного лазерного облучения [64].

Оценка заживления и прогноз

Оценка улучшения заживления язв при ВБЭ включает ряд клинических параметров: сроки полного закрытия раны, увеличение скорости заживления, качество полученного результата (полная эпителизация без рубца или с образованием рубца, пигментацией, нарушением функции), отдаленные последствия. Для оценки указанных параметров применяется преимущественно фотографирование, что оказалось надежным объективным методом, дополняющим клиническую оценку [65] и делающим возможной консультацию online. Важна также субъективная оценка пациентами результатов лечения — снижение болевых ощущений, зуда, жжения и т.п.

Для мониторингования процесса заживления ран и для снижения продолжительности периода заживления длительно существующих ран на 9-й ежегодной конференции Канадской Ассоциации по уходу за ранами был предложен алгоритм MEASURE [66, 67].

Е. Роре и соавт. (2012) описали применение данного алгоритма у больных ВБЭ в «Консенсусе по уходу за ранами при врожденном буллезном эпидермолизе», исключив из параметров U (деструктивные изменения). Применение данного алгоритма позволяет определить площадь поражения и проводить тщательное динамическое наблюдение за процессом заживления, объективизировать состояние раневого процесса больного и в зависимости от этого составить план по уходу за ранами. Авторами алгоритм MEASURE был адаптирован для больных ВБЭ с длительно не заживающими эрозиями:

M — измерение максимальной длины и ширины под прямым углом по отношению друг к другу;

E — характеристика экссудата (серозный, геморрагический, гнойный, смешанный); его количество (отсутствует, скудный, умеренный, обильный);

A — характеристика раневой поверхности (описание цвета раневой поверхности, наличие грануляций, описание их цвета);

SU — выраженность болевого синдрома определяется с помощью визуальной аналоговой шкалы;

R — повторное измерение площади и описание;

E — описание краев и ткани, окружающей рану. Наличие/отсутствие воспаления, мацерации, уплотнения [53].

Клиническая значимость измерения размеров эрозивно-язвенных дефектов была продемонстрирована ранее некоторыми исследованиями. Y. Kantor и D. Margolis (2000) описали сравнение процентного изменения площади венозных язв нижних конечностей. Процентное изменение площади за неделю было использовано в качестве критерия, указывающего на возможность заживления раны к 24-й неделе [68]. В исследовании D. Margolis и соавт. (2004) продемонстрировано, что маловероятно полное заживление к 12-й неделе раневых дефектов,

площадь которых не уменьшилась на 30% к 4-й неделе [69].

Согласно «Консенсусу по уходу за ранами при врожденном буллезном эпидермолизе» (2014), если за 2—4 нед. площадь раны не уменьшилась на 20—40%, то данную рану можно отнести к длительно незаживающим и следует изменить тактику лечения с применением современных методов (клеточная терапия, применение перевязочных средств, содержащих клеточный материал различного происхождения) [53].

Однако при ВБЭ полного заживления можно и не достигнуть, так как практически невозможно устранить все факторы, препятствующие заживлению.

Заключение

У пациентов с ВБЭ, особенно с дистрофическим и пограничным подтипами, на коже, как правило, присутствуют различные дефекты — от поверхностных и небольших эрозий до глубоких, длительно заживающих язв, которые приводят к образованию злокачественных новообразований, значительно снижающих продолжительность жизни больных. Так как современные методы терапии находятся на этапе разработки и пока не внедрены в клиническую практику, необходимо обеспечить правильный уход за эрозивно-язвенными поражениями кожи, что в настоящее время представляется возможным благодаря многообразию современных перевязочных средств. ■

Литература

1. Fine J. D., Eady R. A., Bauer E. A. et al. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): report of the third international consensus meeting on diagnosis and classification of EB. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 931—950.
2. Mellerio J. E., Robertson, S. J., Bernardis C., Diem A. et al. Management of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with epidermolysis bullosa — best clinical practice guidelines. *Br J Dermatol* 2015; 174: 56—67.
3. Strukov A. I., Serov V. V. *Patologicheskaya anatomiya*. M: Litterra; 2010; 880. [Струков А. И., Серов В. В. Патологическая анатомия. М: Литтерра; 2010; 880.]
4. Harding K., Williamson D. Wound healing. *Medicine* 2004; 32 (12): 4—7.
5. Flanagan M. The physiology of wound healing. *J Wound Care* 2000; 9 (6): 299—300.
6. Singer A. J., Clark R. Cutaneous Wound Healing. *N Engl J Med* 1999; 341: 738—746.
7. Young A., Mcnaught C. The physiology of wound healing. *Surgery* 2016; 29 (10): 475—479.
8. Micallef L., Vedrenne N., Billet F. et al. The myofibroblast, multiple origins for major roles in normal and pathological tissue repair. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2012; 5 (Suppl. 1): S5.
9. De Donatis A., Ranaldi F., Cirri P. Reciprocal control of cell proliferation and migration. *Cell Commun Signal* 2010; 78: 20.
10. Bruckner-Tuderman L., Has C. Disorders of the cutaneous basement membrane zone. The paradigm of epidermolysis bullosa. *Matrix Biology* 2014; 33: 29—34.
11. Hattori N., Mochizuki S., Kishi K., Nakajima T., Takaishi H., D'Armiento J., Okada Y. MMP-13 Plays a Role in Keratinocyte Migration, Angiogenesis, and Contraction in Mouse Skin Wound Healing. *The American Journal of Pathology* 2009; 175 (2): 533—546.
12. Lettner, T., Lang R., Klausegger A., Hainzl S., Bauer J. W., Wally V. (2013). MMP-9 and CXCL8/IL-8 are Potential Therapeutic Targets in Epidermolysis Bullosa Simplex *PLoS ONE*, 8 (7) e70123.
13. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *Lancet* 2005; 366 (9498): 1736—1743.
14. Choma D. P., Pumiglia K., DiPersio C. M. Integrin alpha3beta1 directs the stabilization of a polarized lamellipodium in epithelial cells through activation of Rac1. *J Cell Sci* 2004; 117: 3947—59.
15. Papini R. Management of burn injuries of various depths. *BMJ* 2004; 329 (7458): 158—160.
16. Mignatti P., Rifkin D. B., Welgus H. G., Parks W. C. Proteinases and tissue remodeling. In: Clark RAF, ed. *The molecular and cellular biology of wound repair*. 2nd ed. New York: Plenum Press, 1996: 427—74. 18.
17. McGrath J. A. et al. Structural variations in anchoring fibrils in dystrophic epidermolysis bullosa: correlation with type VII collagen expression. *J invest Derm* 1993; 100 (4): 366—72.
18. Chung H. J., Uitto J. Type VII collagen: the anchoring fibril protein at fault in dystrophic epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010; 28 (1): 93—105.
19. Chen M. et al. NC1 domain of type VII collagen binds to the beta3 chain of laminin 5 via a unique subdomain within the fibronectin-like repeats. *J invest Derm* 1999; 112 (2): 177—83.
20. Nyström A., Velati D., Mittapalli V. R. et al. Collagen VII plays a dual role in wound healing. *J clin Invest* 2013; 123 (8): 3498—3509.
21. Kiritsi D., Has C., Bruckner-Tuderman L. Laminin 332 in junctional epidermolysis bullosa. *Cell Adhesion and Migration* 2013; 7 (1): 135—141.
22. Rousselle P. et al. Laminin 5 binds the NC-1 domain of type VII collagen. *J Cell Biol* 1997; 138 (3): 719—728.
23. Hartwig, B., Borm, B., Schneider H., Arin M. J., Kirfel G., Herzog V. (). Laminin-5-deficient human keratinocytes: defective adhesion results in a saltatory and inefficient mode of migration. *Exp Cell Res* 2007; 313 (8): 1575—1587.
24. Nguyen B. P., Ren X. D., Schwartz M. A., Carter W. G. Ligation of integrin $\alpha3\beta1$ by laminin 5 at the wound edge activates Rho-dependent adhesion of leading keratinocytes on collagen. *J Biol Chem* 2001; 276: 43860—43870.
25. Lampe P. D., Nguyen B. P., Gil S., Usui M., Olerud J., Takada Y., Carter W. G. Cellular interaction of integrin $\alpha3\beta1$ with laminin 5 promotes gap junctional communication. *J Cell Biol* 1998; 143: 1735—1747.
26. Goldfinger L., Hopkinson S., deHart G. et al. The alpha3 laminin subunit, alpha6beta4 and alpha3beta1 integrin coordinately regulate wound healing in cultured epithelial cells and in the skin. *J Cell Sci* 1999; 112: 2615—26129.
27. Nguyen B., Gil S., Carter W. Deposition of laminin 5 by keratinocytes regulates integrin adhesion and signaling. *J Biol. Chem* 2000; 275: 31896—31907.
28. Santoro M., Gaudino G., Marchisio P. The MSP receptor regulates alpha6beta4 and alpha3beta1 integrins via 14-3-3 proteins in keratinocyte migration. *Dev Cell* 2003; 5: 257—271.
29. Ryan M., Lee K., Miyashita Y., Carter W. Targeted disruption of the LAMA3 gene in mice reveals abnormalities in survival and late stage differentiation of epithelial cells. *J Cell Biol* 1999; 145: 1309—1323.
30. Clark R. A. F. Wound repair. Overview and general consideration, in: R. A. F. Clark (Ed.), *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair*, Plenum Press, New York 1995; 3—50.
31. Schneider H., Mühle C., Pachó F. Biological function of laminin-5 and pathogenic impact of its deficiency. *Eur J Cell Biol* 2006; 86 (11—12): 701—17.
32. Koster J., Borradori L., Sonnenberg A. Hemidesmosomes: molecular organization and their importance for cell adhesion and disease. In: *Handbook of experimental pharmacology*: Beissert T, Nelson C. F., editors. Berlin: Springer, 2004; 165.

33. Powell A. M., Oyama N., Black M. M. Collagen XVII / BP180: a collagenous transmembrane protein and component of the dermoepidermal anchoring complex. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30 (6):682—7.
34. De Pereda J. M., Lillo M. P., Sonnenberg A. Structural basis of the interaction between integrin $\alpha 6\beta 4$ and plectin at the hemidesmosomes. *EMBO J* 2009; 28(8): 1180—1190.
35. Yurchenco P. D., Amenta P. S., Patton B. L.: Basement membrane assembly, stability and activities observed through a developmental lens. *Matrix Biol* 2004; 22 (7):521—38.
36. Fivenson D. P., Faria D. T., Nickoloff B. J. et al. Chemokine and inflammatory cytokine changes during chronic wound healing. *Wound Repair Regen* 1997; 5:310—322.
37. Toy L. W. Matrix metalloproteinases: their function in tissue repair. *J Wound Care* 2005; 14: 20—22.
38. Loots M. A. et al. Differences in cellular infiltrate and extracellular matrix of chronic diabetic and venous ulcers versus acute wounds. *J invest Derm* 1998; 111: 850—857.
39. Giardina P. J., Lin A. N. *Hematologic Problems in Epidermolysis Bullosa // Epidermolysis Bullosa*. New York, NY: Springer New York, 1992; 191—197.
40. Carter D. M., Lin A. N. Wound healing and epidermolysis bullosa. *Arch Derm* 1988; 124: 732—733.
41. Keast D. H., Fraser C. Treatment of chronic skin ulcers in individuals with anemia of chronic disease using recombinant human erythropoietin (EPO): a review of four cases. *Ostomy Wound Manage* 2004; 50 (10):64—70.17.
42. Pope E., Lara-Corrales I., Mellerio J. E., Martinez A. E., Sibbald C., Sibbald R. G. Epidermolysis bullosa and chronic wounds: a model for wound bed preparation of fragile skin. *Advances in Skin & Wound Care* 2013; 26 (4): 177—88.
43. Posthauer M. E. The role of nutrition in wound care. *Adv Skin Wound Care* 2012; 25: 62—3.
44. Bolitho C., Xaymardan M., Lynch G. W., Zoellner H. Vascularity during wound maturation correlates with fragmentation of serum albumin but not ceruloplasmin, transferrin, or haptoglobin. *Wound Repair Regen* 2010; 18: 211—22.
45. Fine J. D., Johnson L. B., Weiner M., Suchindran C. Assessment of mobility, activities and pain in different subtypes of epidermolysis bullosa. *Clin Exp Derm* 2004; 29: 122—127.
46. Woo K. Y. Exploring the effects of pain and stress on wound healing. *Adv. Skin Wound Care* 2012; 25: 38—44.
47. Woo K. Y. Meeting the challenges of wound-associated pain: anticipatory pain, anxiety, stress, and wound healing. *Ostomy Wound Manage* 2008;54 (9): 10—2.
48. Glaser R., Kiecolt-Glaser J. K. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nat Rev Immunol* 2005;5: 243—51.
49. Kiecolt-Glaser J., Marucha P., Malarkey W., Mercado A., Glaser R. Slowing of wound healing by psychological stress. *Lancet* 1995; 346(8984):1194—6.
50. Van der Kooi-Pol M. M., Duipmans J. C., Jonkman M. F., van Dijk J. M. Host-pathogen interactions in epidermolysis bullosa patients colonized with *Staphylococcus aureus*. *Int J Med Microbiol* 2014; 304 (2):195—203.
51. Van der Kooi-Pol M. M., Sadabad M. S., Duipmans J. C. et al. Topography of distinct *Staphylococcus aureus* types in chronic wounds of patients with epidermolysis bullosa. *PLoS One* 2013; 8 (6): e67272.
52. Van der Kooi-Pol M. M., Veenstra-Kyuchukova Y. K., Duipmans J. C. et al. High genetic diversity of *Staphylococcus aureus* strains colonizing patients with epidermolysis bullosa. *Exp Derm* 2012; 21: 463—466.
53. Pope E., Lara-Corrales I., Mellerio J. et al. A consensus approach to wound care in epidermolysis bullosa. *J Am Acad Derm* 2012; 67 (5): 904—917.
54. Pastar I., Nusbaum A. G., Gil J. et al. Interactions of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* USA300 and *Pseudomonas aeruginosa* in polymicrobial wound infection. *PLoS One* 2013; 8: e56846.
55. Denyer J., Pillay E. Best practice guidelines for skin and wound care in epidermolysis bullosa. *International Consensus. DEBRA*, 2012.
56. El Hachem M., Zambruno G., Bourdon-Lanoy E., Ciasulli A., Buisson C. et al. Multicentre consensus recommendations for skin care in inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Diseases* 2014; 9: 76.
57. Rezvanian M., Ahmad N., Mohd Amin MC., Ng S. F. Optimization, characterization, and in vitro assessment of alginate-pectin ionic cross-linked hydrogel film for wound dressing applications. *Int J Biol Macromol* 2017; 97: 131—140.
58. Benbow M. Urgotul: alternative to conventional non-adherence dressings. *Brit J Nurs* 2002; 11 (2): 135—138.
59. Polymeric membrane dressings for radiotherapy-induced skin damage. *Brit J Nurs* 2014; 23 (10): S24, S26—31.
60. Gorell E. S., Leung T. H., Khuu P., Lane A. T. Purified type I collagen wound matrix improves chronic wound healing in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Pediatr Derm* 2015; 32 (2): 220—225.
61. Mellerio J. E. Infection and colonization in epidermolysis bullosa. *Derm Clin* 2010; 28 (2): 267—269.
62. Kirkorian A. Y., Weitz N. A., Tlougan B., Morel K. D. Evaluation of wound care options in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a costly necessity. *Pediatr Derm* 2014; 31 (1): 33—37.
63. Hunt T. Vitamin A and wound healing. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15(4): 817—821.
64. Minicucci E. et al. Low-level laser therapy for the treatment of epidermolysis bullosa: A case report. *J Cosm Laser Ther* 2010; 12: 203—205.
65. Rennekampff H., Fimmers R., Metelmann H. et al. Reliability of photographic analysis of wound epithelialization assessed in human skin graft donor sites and epidermolysis bullosa wounds. *Trials* 2015; 16: 235.
66. Keast D. H., Bowering K., Burrows C., D'Souza L., Evans A, MacKean G. New techniques in assessing non-healing ulcers—measuring up. Ninth Annual Conference, Canadian Association of Wound Care; 2003 Nov 6—9; Toronto, ON.
67. Keast D. H., Bowering C. K., Evans A. W., Mackean G. L., Burrows C., D'Souza L. MEASURE: a proposed assessment framework for developing best practice recommendations for wound assessment. *Wound Repair Regen* 2004; 12 (3 Suppl): S1—17.
68. Kantor J., Margolis D. J. A multicentre study of percentage change in venous leg ulcer area as a prognostic index of healing at 24 weeks. *Br J Derm* 2000; 142: 960—4.
69. Margolis D. J., Allen-Taylor L., Hoffstad O., Berlin J. A. The accuracy of venous leg ulcer prognostic models in a wound care system. *Wound Repair Regen* 2004; 12: 163—8.

об авторах:

А. А. Кубанов — д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва
 А. Э. Карамова — к.м.н., зав. отделом дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва
 В. И. Альбанова — д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва
 В. В. Чикин — к.м.н., старший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва
 Е. С. Мончаковская — аспирант ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье