

# Современные методы терапии врожденного буллезного эпидермолиза

А.А. Кубанов, В.И. Альбанова, В.В. Чикин, Р.В. Епишев

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

На сегодняшний день методов этиопатогенетического лечения врожденного буллезного эпидермолиза не разработано. Все существующие методы лечения являются симптоматическими и направлены в основном на уход за пациентом. В связи с мультиорганностью поражения при тяжелых формах врожденного буллезного эпидермолиза больным необходима помощь не только дерматолога, но и подготовленных специалистов — терапевта (педиатра), гастроэнтеролога, стоматолога, при необходимости офтальмолога, хирурга, гематолога, онколога и др. Для проведения эффективных лечебно-профилактических мероприятий необходима разработка клинических рекомендаций и стандартов лечения. Перспективные методы терапии (заместительная белковая, клеточная, генная) пока находятся на разных стадиях разработки и внедрения в практику, но в перспективе способны решить проблемы лечения врожденного буллезного эпидермолиза.

Ключевые слова: **врожденный буллезный эпидермолиз, перевязочные средства, раневые повязки, генная терапия, заместительная белковая терапия, клеточная терапия, аллогенные фибробласты, стволовые клетки.**

Контактная информация: epishev@cnikvi.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2014; (6): 47—56.

# Modern methods of the treatment of hereditary epidermolysis bullosa

A.A. Kubanov, V.I. Albanova, V.V. Chikin, R.V. Yepishev

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

Today there are no etiopathogenetic treatment methods for treating hereditary epidermolysis bullosa. All available treatment methods are symptomatic and are mainly aimed at patient care. Since severe forms of hereditary epidermolysis bullosa affect multiple organs, patients need assistance of both dermatologists and skilled experts such as general practitioners (pediatricians), gastroenterologists and dentists or ophthalmologists, surgeons, hematologists, oncologists, etc. when needed. To take efficient therapeutic and preventive measures, clinical recommendations and treatment standards are needed. Promising therapeutic methods (protein replacement, cell and gene techniques) are currently at different development and implementation stages but they can solve problems related to the treatment of hereditary epidermolysis bullosa in the future.

Key words: **hereditary epidermolysis bullosa, dressings, wound dressings, gene therapy, protein replacement therapy, cell therapy, allogeneous fibroblasts, stem cells.**

Corresponding author: epishev@cnikvi.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2014; 6: 47—56.

■ Врожденный буллезный эпидермолиз объединяет большую группу редких наследственных генетических заболеваний кожи, обусловленных мутациями ряда генов, ответственных за синтез структурных белков кожи. Заболевание характеризуется склонностью к образованию пузырей на коже и слизистых оболочках, преимущественно на местах незначительной механической травмы, возникающих в результате нарушения межклеточных связей в эпидермисе, либо в зоне дермо-эпидермального соединения [1].

Для врожденного буллезного эпидермолиза характерно начало с рождения или первых месяцев жизни, непрерывное течение с периодическими обострениями, при тяжелых формах заболевания развитие мультиорганного поражения и обширного рубцевания, приводящего к инвалидизации больных и уменьшению продолжительности жизни. Тяжесть некоторых заболеваний этой группы настолько велика, что приводит к летальным исходам даже в первые дни жизни [1—3].

Не все клинические признаки заболевания появляются сразу после рождения. Многие проявления врожденного буллезного эпидермолиза могут развиваться в более старшем возрасте по мере прогрессирования заболевания, что зависит от клинической формы болезни.

Например, рубцовая атрофия, милиумы, псевдосиндактилии, контрактуры, дистрофия ногтей или анонихия у больных дистрофическим врожденным буллезным эпидермолизом развиваются через некоторое время после рождения (месяцы, годы). При переводе ребенка на твердую пищу появляются признаки поражения желудочно-кишечного тракта, особенно пищевода, на слизистой оболочке которого последовательно образуются эрозии и стриктуры. Вследствие этого нарушается поступление пищевых веществ, необходимых для нормального осуществления обмена веществ, роста и развития организма. Длительное существование на коже обширных эрозий и образование крупных пузырей приводят к потере жидкости и белка. В связи с этим у больных отмечается значительная задержка роста и развития, развивается анемия. Кроме того, могут наблюдаться такие тяжелые осложнения, как поражение роговицы, хроническая почечная недостаточность, дилатационная кардиомиопатия, анкилоглоссия, микростомия. Больные дистрофическим буллезным эпидермолизом находятся в группе риска развития плоскоклеточного рака кожи, который у этих пациентов отличается агрессивным течением и быстрым метастазированием. К другим, реже встречающимся признакам врожденного буллезного эпидермолиза, относятся алопеция, гипер- или гипопигментация, частичная или полная адентия [1].

Немаловажным аспектом на протяжении длительного, трудного и часто безуспешного лечения являются психоэмоциональные нагрузки как на самих больных, так и на людей, заботящихся о них. Все выше-

перечисленные клинические проявления, а также осложнения в той или иной степени влияют на качество жизни пациентов [4].

### Классификация

В настоящее время, согласно рекомендациям Третьего международного согласительного совещания по диагностике и классификации буллезного эпидермолиза (2008 г.) и по пересмотру его в 2014 г., различают 4 основные группы и 6 подгрупп врожденного буллезного эпидермолиза. На сегодняшний день внутри основных подгрупп выделено большое количество подтипов врожденного буллезного эпидермолиза (в России принято называть их клиническими формами), некоторые из них встречаются крайне редко, и имеются единичные описания этих заболеваний. В классификации также приведены уровни кожного покрова, в которых образуются пузыри (см. таблицу) [5, 6].

### Лечение

Этиопатогенетического лечения врожденного буллезного эпидермолиза в настоящее время не существует. Все врачебные мероприятия являются паллиативными и в первую очередь направлены на предотвращение возникновения травм и как следствия их — пузырей посредством подбора оптимального ухода за кожей и пораженными поверхностями. Лечение направлено также на устранение зуда, болевых ощущений, борьбу с инфекционными осложнениями заболевания, коррекцию патологии желудочно-кишечного тракта, зубов, костно-суставного аппарата. Пациенты с врожденным буллезным эпидермолизом нуждаются в активном динамическом наблюдении и лечении не только у врачей-дерматологов, но и у других специалистов, таких как хирурги, стоматологи, гастроэнтерологи, педиатры, онкологи, офтальмологи, гематологи, психологи [2, 7].

### Лечение кожных поражений

Наружное лечение больных врожденным буллезным эпидермолизом должно быть комплексным и проводиться с учетом клинических проявлений заболевания.

Пузыри у больных врожденным буллезным эпидермолизом могут быть напряженными, полушаровидными, выступающими над поверхностью кожи, или вялыми, с тонкой покрывкой, свисающими вниз под тяжестью заполняющей их жидкости. Кожа в области образования пузырей, особенно во время их развития, резко болезненна [8]. Снижение болезненности и предотвращение роста площади пузырей достигаются их опорожнением. Пузырную жидкость удаляют, прокалывая пузырь с одной или двух сторон стерильной инъекционной иглой, стараясь при этом не задеть дно пузыря. При заполнении пузыря кровью или гноем их покрывки удаляют. После опорожнения обязательно

Таблица

Классификация врожденного буллезного эпидермолиза (ВБЭ) [2, 3]

Группа ВБЭ	Основные подгруппы ВБЭ	Уровень образования пузыря	Клинические формы ВБЭ	Белки-мишени
Простой буллезный эпидермолиз (ПБЭ)	Супрабазальный ПБЭ	Интраэпидермальный	Синдром отслаивания кожи на конечностях Поверхностный ПБЭ Акантолитический ПБЭ  Синдромы хрупкости кожи: — десмоплакина дефицит — плакоглобина дефицит — плакофиллина дефицит	Трансглутаминаза 5 — Десмоплакин, плакоглобин  Десмоплакин Плакоглобин Плакофиллин-1
	Базальный ПБЭ		Локализованный ПБЭ Тяжелый генерализованный ПБЭ Среднетяжелый генерализованный ПБЭ ПБЭ с пятнистой пигментацией ПБЭ кольцевидный мигрирующий ПБЭ аутосомно-рецессивный с вовлечением кератина 14 ПБЭ с мышечной дистрофией ПБЭ с атрезией пилоруса ПБЭ Огна ПБЭ аутосомно-рецессивный с дефицитом антигена 1 буллезного пемфигоида ПБЭ аутосомно-рецессивный с дефицитом экзофиллина 5	Кератин 5, кератин 14 То же То же Кератин 5 То же Кератин 14  Плектин Плектин, интегрин- $\alpha_6\beta_4$ Плектин Антиген 1 буллезного пемфигоида Экзофиллин 5
Пограничный буллезный эпидермолиз (ПогрБЭ)	Генерализованный ПогрБЭ	В светлой пластинке базальной мембраны эпидермиса (intralamina lucida)	ПогрБЭ генерализованный тяжелый ПогрБЭ генерализованный среднетяжелый ПогрБЭ с атрезией пилоруса ПогрБЭ с поздней манифестацией ПогрБЭ с вовлечением дыхательной и почечной систем	Ламинин-332 Ламинин-332, коллаген XVII типа Интегрин- $\alpha_6\beta_4$ Коллаген XVII типа Интегрин $\alpha_3$ -субъединица
	Локализованный ПогрБЭ		ПогрБЭ локализованный  ПогрБЭ инверсный ЛОК-синдром (ларинго-онихо-кожный)	Ламинин-332, коллаген XVII типа, интегрин- $\alpha_6\beta_4$ Ламинин-332 Ламинин-332 ( $\alpha_3$ -цепь)
Дистрофический буллезный эпидермолиз (ДБЭ)	Доминантный ДБЭ (ДДБЭ)	Под плотной пластинкой базальной мембраны эпидермиса (sublamina densa)	ДДБЭ генерализованный ДДБЭ акральные ДДБЭ претибиальный ДДБЭ пруригинозный ДДБЭ с поражением только ногтей ДДБЭ, буллезный дермолиз новорожденных	Коллаген VII типа
	Рецессивный ДБЭ (РДБЭ)		РДБЭ тяжелый генерализованный РДБЭ генерализованный среднетяжелый РДБЭ инверсный РДБЭ локализованный РДБЭ претибиальный РДБЭ пруригинозный РДБЭ центростремительный РДБЭ, буллезный дермолиз новорожденных	Коллаген VII типа
Киндлер-синдром		На разных уровнях		Киндлин-1

наложение повязки, предпочтение отдается неадгезивным раневым повязкам [2].

Эрозии, образовавшиеся на месте пузырей, обрабатывают не содержащими спирт дезинфицирующими растворами хлоргексидина биглюконата, метиленового синего 1%, фурацилина 0,02%, диоксида 5%, мирамистина или орошают спреем, содержащим октенидина дигидрохлорид и феноксиэтанол. После обработки антисептиками на эрозии накладывают атраматические (неадгезивные, неприлипающие) раневые повязки. Эффект «неприлипания» достигается пропитыванием прилегающего к эрозии слоя покрытия различными составами — силиконом, парафином, вазелином, жирами (липидами), кремами, пчелиным воском [9].

На свободные от гноя эрозии накладывают атраматические повязки урготюль, грассолинд, бранолинд, атрауман, воскопран, мепитель. Поверх нижнего неприлипающего слоя, представленного в виде сетки, накладывают верхний — впитывающий, из стерильных марлевых салфеток, салфеток медикомп или мессорб, которые можно менять при промокании, не снимая сетки нижнего слоя. При обильном отделяемом применяют сорбирующие раневые повязки. Впитывающий жидкость слой такого покрытия может быть разным по составу и состоять из полиуретановой губки (мепилекс, сюспур-дерм, пермафом), полисахаридов (альгипор, альгимаф, сильверсель) или коллагеновой губки (комбутек, гешиспон, коллахит). Болезненность в участке кожи, закрытом раневой повязкой, уменьшается. Закрытая повязкой эрозия не обсеменяется микробами, исключается ее дальнейшее травмирование, прекращается мокнутие. Современные повязки эластичны, они позволяют сохранить объем движений, даже если эрозия расположена в зоне сустава [10].

Для лечения инфицированных эрозий применяются повязки с добавлением противомикробных средств: с серебром (сильверсель, урготюль S.Ag, фибротюль Ag, атрауман АГ), хлоргексидином (парапран с хлоргексидином, бактиграс), антибактериальными средствами (воскопран с мазью диоксида 5%, воскопран с мазью левомеколь, коллахит ФА, коллахит Ш, альгипор) [11]. При сильных болевых ощущениях могут использоваться покрытия с обезболивающими веществами — парапран с лидокаином, коллахит ФА (содержит анилокаин). Следует учитывать, что повязки, содержащие ионы серебра и/или антибиотики, нужно применять с осторожностью и накладывать на непродолжительный срок (не более 3 дней). Повязки с серебром не применяются у младенцев и детей младшего возраста из-за высокой проницаемости кожи и возможности развития аргирии [12].

При плохо заживающих язвах применяют специальные заживляющие (регенерирующие) повязки в виде эластичных полупрозрачных пластинок, плотно прилегающих ко дну язвы и не дающих возможности

ей высохнуть, — гидрогелевые (гидросорб, сорбалгон, гелепран с серебром, гелепран с мирамистином, гелепран с лидокаином, повязка гелевая апполо) и гидроколлоидные (гидроколл, гидротюль, грануфлекс).

Особую группу заживляющих повязок представляют коллагеновые пористые покрытия (коллагеновые губки) — комбутек, гешиспон, коллахит. Они плотно прилипают ко дну раны и самостоятельно отделяются либо в случае намокания, либо при полном заживлении. В состав коллагеновых покрытий могут входить антимикробные и обезболивающие (коллахит Ш, коллахит ФА), а также заживляющие вещества (метуракол).

Неадгезивные повязки не требуют ежедневной смены и могут находиться на коже от 2—3 до 7 дней. За исключением пористых повязок с коллагеном, которые накладывают точно по размеру раны, площадь остальных неадгезивных покрытий должна превышать покрываемый дефект кожи на 1—2 см по всей периферии [9]. Все повязки могут быть разрезаны на части, достаточные для покрытия эрозии или язвы, поэтому большим по размеру покрытием можно воспользоваться для наложения на несколько эрозий или оставить его часть до следующей перевязки.

Поверх любых покрытий накладывают вторичные повязки. Они могут состоять из различных материалов — марли, синтетических волокон, трубчатосетчатых. Основная их цель — удержать на месте первичные повязки, т. е. раневые покрытия. Важно, чтобы они не были тугими и не завязывались узлом, чтобы избежать дополнительного травмирования. При бинтовании кистей и стоп у детей с рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом важно внимательно следить, чтобы каждый палец ребенка был перевязан отдельно и рука или нога не оказались в положении сгибания или, наоборот, разгибания. Удобны для бинтования самофиксирующиеся бинты пеха-хафт. Переплетение волокон в бинте позволяет обойтись без дополнительного закрепления его кончика, конец просто прилипает к предыдущему туру бинта и не скользит по нему. Если вторичная повязка закрепляет первичную в области сустава, то для сохранения его подвижности можно пользоваться эластичными бинтами ластотель или ластодюрвайх. Перевязка у пациента со множественными эрозиями и язвами может занимать 1—2 ч [12].

Корки можно обрабатывать спиртосодержащими дезинфицирующими растворами (фукорцин, 1% спиртовой раствор метиленового синего) или перекисью водорода 3%, затем мазями с антисептиками, противомикробными веществами (сульфатиазол или сульфадиазин серебра) или антибиотиками широкого спектра (мупирицин, бацитрацин, неомицин, фузидовая кислота, линкомицин, гентамицин). Если корки отделились, например, во время купания и под ними обнажились эрозии, то дезинфицирующие растворы

для их обработки не должны содержать спирта и дальнейший уход осуществляется с помощью неадгезивных раневых повязок [11].

В уходе за неповрежденной кожей нуждаются только пациенты с дистрофическими и пограничными группами заболевания, у которых заживление происходит с образованием рубцовой атрофии, представляющей собой участки истонченной кожи, похожей на папиросную бумагу, очень хрупкой, всегда сухой. Кожа в области рубцовой атрофии лишена способности к пот- и салоотделению, т. е. формированию защитной гидролипидной пленки на поверхности, придающей коже здоровых людей мягкость и эластичность. Покрывая рубцами кожа становится особенно хрупкой, как правило, это участки наиболее частого травмирования — локти, колени, лодыжки, шея. У некоторых пациентов с возрастом на рубцах перестают появляться пузырьки, а эпидермис сразу отслаивается и возникают эрозии. Кожу в области рубцов нужно ежедневно оживать и увлажнять, создавая аналог собственной гидролипидной пленки, чтобы она приобретала мягкость и эластичность и с большей эффективностью противостояла механическим воздействиям. С этой целью применяются кремы, молочко (не содержащий спирта лосьон) для тела и мази на эмульсионной основе. При использовании кремов следует иметь в виду, что они не должны быть густыми, так как обычных массажных движений при нанесении крема на кожу больного врожденным буллезным эпидермолизом может быть достаточно для отделения эпидермиса от дермы с образованием пузырей или эрозий. Помимо косметических средств целесообразно наносить мази на эмульсионной основе с витаминами А, Е и их комбинациями, способствующие пролиферации кератиноцитов и регулирующие кератинизацию, а также мази и кремы с декспантенолом и гемодериватами телячьей крови, улучшающие кровоснабжение и заживление [13].

Поскольку перевязки — основная часть лечения кожных поражений, важная роль отводится обучению родителей и ухаживающих за больными лиц навыкам и правилам их проведения. Отсутствие в России специально обученного младшего медицинского персонала — причина, по которой родители больных детей получают информацию из Интернета или друг от друга, часто неправильную или искаженную. В европейских рекомендациях по терапии больных врожденным буллезным эпидермолизом большое внимание уделяется именно этой части лечения и обучению младшего медицинского персонала специальным методам ухода за такими пациентами [14].

Отдельной задачей является правильный подбор одежды и обуви (отказ от грубых, давящих, травмирующих тканей, желательное наружное расположение швов на одежде, отсутствие тесемок, резинок). Высокая температура окружающей среды отрицательно влияет на состояние кожи больных врожденным бул-

лезным эпидермолизом, поэтому в помещениях, где находятся пациенты, должны быть оптимизированы микроклиматические условия [15].

В 2012 г. группой специалистов по врожденному буллезному эпидермолизу сформулированы основные принципы ухода за кожей пациентов [16]:

- предупреждение травмирования кожи во избежание формирования новых пузырей;
- устранение боли;
- тщательный уход за эрозированными участками с применением соответствующих современных атравматичных перевязочных материалов из специальных видов тканей для обеспечения своевременного заживления ран и профилактики вторичной инфекции. Если происходит прилипание повязок, то возможно использование специальных средств, которые минимизируют травматизацию и боль, например нилтак (средство предназначено для растворения и безболезненного снятия повязок);
- поддержание хорошего адаптивного питания для усиления заживления эрозий (исключение грубой пищи, увеличение белковых продуктов в пищевом рационе, специальные смеси в детском возрасте);
- профилактика развития поражения внутренних органов и их осложнений;
- постоянная психосоциальная (психосоциальная) поддержка.

### **Противозудная терапия, устранение болевых ощущений**

Болевые ощущения всегда сопровождают образование пузырей, наличие эрозий, а также процедуру перевязки больного врожденным буллезным эпидермолизом. Нередко они побуждают больного занимать вынужденную позу, ограничивают двигательную активность, мешают спать. В условиях стационара перевязки у маленьких детей проводят под наркозом. В домашних условиях наиболее часто для устранения боли применяют препараты, содержащие парацетамол [8]. Дополнительно, с учетом возраста, длительными курсами можно применять седативные средства растительного происхождения — экстракты валерианы, пустырника, пиона, шалфея, а также успокоительные сборы.

Высыпания часто сопровождаются зудом, особенно при дистрофическом буллезном эпидермолизе. В результате расчесывания появляются новые пузырьки, эрозии, язвы и рубцы, поэтому устранение зуда — важная задача терапии больных. Для уменьшения зуда наружно применяются смягчающие и увлажняющие кожу средства (содержащие ментол, алоэ) и топические глюкокортикостероиды, хотя последние дают незначительный эффект и имеют ограничения в применении по возрасту и длительности нанесения [17]. Учитывается также увеличение вероятности раз-



вития системных нежелательных явлений при использовании топических глюкокортикостероидов у больных врожденным буллезным эпидермолизом.

Системно зуд устраняется антигистаминными препаратами второго поколения, многие из них выпускаются в виде раствора или сиропа, что немаловажно для пациентов с дисфагией [16]. Препараты первого поколения предпочтительны при нарушении сна [16].

### **Лечение поражения желудочно-кишечного тракта**

При многих формах врожденного буллезного эпидермолиза незначительная механическая травма фрагментами твердой пищи приводит к появлению пузырей и эрозий во рту, глотке и пищеводе. При рессивном дистрофическом врожденном буллезном эпидермолизе поражение слизистой оболочки полости рта, глотки, пищевода и прямой кишки завершается рубцеванием с зарращением во рту вестибулярных складок, утратой уздечек, анкилоглоссией, эпизодами дисфагии, формированием стриктур пищевода, гастроэзофагеального рефлюкса, постоянными запорами [18, 19].

Из-за ранней утраты зубов и изменений в полости рта нарушается процесс пищеварения, а во время дисфагии больные не могут принимать пищу по несколько дней, худеют иногда до полного истощения. Пациенты с врожденным буллезным эпидермолизом с обширными пузырями и эрозиями теряют через кожу белки и жидкость, расходуют энергию на борьбу с инфицированием, на заживление, поддержание иммунитета. Их метаболизм повышен, а возможности поступления питательных веществ в желудочно-кишечный тракт ограничиваются болями в полости рта, затруднениями жевания и глотания, сужением пищевода, нарушением продвижения пищи по кишечнику, употреблением только мягкой и жидкой пищи, потерей аппетита.

Назначается механически, химически и термически щадящая диета, обогащенная дополнительными нутриентами (белки, углеводы, витамины, железо), с повышенной калорийностью. Детям младшего возраста назначают антирефлюксные смеси (Нутрилак AP, Нутрилон AP, Фрисовом, Хумана AP, Сэмпер Лемолак, Энфамил AP, Нутрилон Комфорт), а также смеси, обогащенные белком и пищевыми волокнами. Важно достаточное введение жидкости, особенно во время эпизодов дисфагии [20].

Для предупреждения инфицирования эрозий во рту применяются дезинфицирующие и противомикробные средства — раствор хлоргексидина биглюконата 0,12% и препараты, содержащие метронидазол. Облегчение боли, вызванной эрозиями слизистой оболочки полости рта, достигается использованием антацидных и противовоспалительных препаратов (полоскание полости рта после еды отварами ромашки и шалфея). Имеются сообщения об эффективности

применения суспензии сукральфата для уменьшения частоты образования пузырей, облегчения боли и уменьшения выраженности воспаления [21]. При плохом заживлении на очаги поражения назначают облепиховое масло, аппликации средств, содержащих ретинола пальмитат и депротеинизированный гемодериват крови телят. Улучшение открывания рта при формировании, а также для профилактики микростомии достигается регулярными упражнениями.

Для облегчения дефекации в диету вводятся размягчающие кал ингредиенты — у детей младшего возраста молочные смеси (Сэмпер Бифидус, Нутрилон Комфорт), с 1 года можно использовать растительное слабительное сенна в небольших дозах, с 8 лет — средства на основе макрогола или полиэтиленгликоля, в любом возрасте — лактулозу. Возможно назначение микроклизмы с теплым вазелиновым маслом, свечей с глицерином [20].

При недостаточной прибавке в массе тела иногда прибегают к наложению гастростомы. Больным необходима помощь гастроэнтеролога, нутрициолога, а порой и хирурга для устранения стриктур пищевода и наложения гастростомы.

### **Стоматологическая помощь**

Ранний кариес характерен для многих групп врожденного буллезного эпидермолиза из-за невозможности достижения хорошей гигиенической обработки зубов в связи с легкой ранимостью слизистой оболочки. Наблюдается ранний кариес как молочных, так и постоянных зубов, при тяжелых формах выпадение зубов вплоть до полной адентии в молодом возрасте. Предотвращение кариеса может быть достигнуто при соблюдении гигиены полости рта, частой профессиональной обработке, фторировании зубов, регулярном приеме препарата витафтор. Поддержание зубов в хорошем состоянии позволяет тщательно пережевывать пищу и снижает риск повреждения слизистой оболочки пищевода. Важное значение имеют зубы и в правильной артикуляции, обеспечивая четкую речь [22].

Для чистки зубов (а она возможна даже при тяжелых формах) выбирают зубную щетку с маленькой головкой и мягкой щетиной (ее можно сделать еще мягче, размочив в горячей воде перед чисткой). При тяжелой микростомии щетину на щетке укорачивают. Возможно использование для чистки ватных палочек, мягкой ткани или марли, если во рту много пузырей. Зубные паста или гель должны содержать фтор. Обязательно полоскать рот водой, средствами для полоскания (без спирта) или отварами трав после каждого приема пищи [23].

Лечение и протезирование зубов в значительной степени затруднено вследствие плохого доступа при наличии микростомии, а также крайне легкой ранимости слизистой оболочки с образованием пузырей и эрозий. Установка и ношение съемных протезов прак-

тически невозможны, о других эффективных видах протезирования, в частности об установке имплантов, имеются единичные сообщения [24].

Согласно клиническим рекомендациям по лечению поражений слизистой оболочки полости рта и зубов у больных врожденным буллезным эпидермолизом, рекомендуется регулярное (1 раз в 3—6 мес.) посещение стоматолога всеми пациентами, при тяжелых формах — чаще. Это необходимо не только для ухода и лечения, но и для раннего выявления предраковых и опухолевых процессов в полости рта [23].

#### Лечение контрактур и псевдосиндактилий

При рецессивном дистрофическом врожденном буллезном эпидермолизе заживление эрозий кожи кистей и стоп завершается рубцеванием с формированием сгибательных контрактур и псевдосиндактилий. На ранних стадиях формирования контрактур рекомендуется лечебная физкультура для рук и ношение лонгет. Хирургическое лечение проводится в случаях, когда с помощью лонгет и физических упражнений не удается преодолеть сгибание пальцев, вызванное контрактурами. Хирургическая помощь (устранение сгибательных контрактур и псевдосиндактилий) показана в условиях стационара для ожоговых больных, поскольку ожоги 2-й степени — самое близкое к врожденному буллезному эпидермолизу состояние, а также в связи с оснащением ожоговых отделений раневыми повязками, необходимыми для ухода за больными. После хирургического лечения назначают постоянное ношение лонгет в первые месяцы, затем только ночью, однако рецидивы часты [19, 25, 26].

#### Новые подходы к лечению кожных поражений

Последние достижения в области молекулярной биологии, биологии стволовых клеток и регенеративной медицины способствовали разработке новых терапевтических подходов к лечению больных врожденным буллезным эпидермолизом [27, 28].

Согласно материалам конференции DEBRA (Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Association) International (2012 г.), существует несколько перспективных направлений лечения врожденного буллезного эпидермолиза: протеиновая, генная и клеточная терапия [29].

**Заместительная белковая терапия (протеиновая)** — в отдельные участки кожи вводят достаточное количество белка, который у пациента либо отсутствует, либо дефектный. Одним из таких белков является коллаген VII типа. D. Woodley и соавт. показали, что рекомбинантный коллаген VII типа, инъекции которого были произведены мышам в эксперименте, стал определяться и функционировать не только в местах инъекций, но и в других участках пораженной кожи [30]. В других исследованиях было показано, что данная технология применима и в отношении белка ламини-

на-332 ( $\alpha_3$ -цепь) у больных пограничным буллезным эпидермолизом [31, 32].

Недостатками данной терапии являются травматичность инъекций протеина, а также возможность развития аутоиммунной реакции в ответ на вводимый белок. Кроме того, чтобы введенный белок начал полноценно функционировать, ему необходимо претерпеть ряд конформационных изменений до того, как произойдет адгезия молекул белка к определенным субстратам. В будущем, после преодоления всех недостатков, протеиновая терапия может стать одной из наиболее значимых и обеспечивающих быстрый и долговременный клинический эффект.

Другим перспективным и многообещающим направлением является **генная терапия**, при которой создаются молекулярные конструкции, способные исправить работу мутантных генов. Первые эксперименты на примере мутантного гена *COL7A* дали обнадеживающие результаты, и было сделано заключение о технологической возможности использовать этот метод в будущем у пациентов с дистрофическим буллезным эпидермолизом [33, 34].

Первая и единственная успешная *ex vivo* трансплантация аутологичных культур эпидермиса, полученных из генетически модифицированных эпидермальных стволовых клеток, была произведена у больного с генерализованным среднетяжелым пограничным буллезным эпидермолизом с мутацией гена *LAMB3*. В течение 7-летнего наблюдения за этим пациентом у него отмечалась нормальная экспрессия белка ламинина-332 [35, 36]. В 2013 г. были опубликованы данные долгосрочного исследования I/II фазы по трансплантации аутологичных культур эпидермиса, полученных из генетически модифицированных эпидермальных стволовых клеток. Результаты свидетельствуют о нормальном функционировании эпидермиса, синтезирующего белок, неотличимого от белка здоровой кожи [37].

Одной из основных нерешенных задач генной терапии остается вопрос о сохранении способности генетически модифицированного материала экспрессировать нужный компонент структур кожи (в частности, белка) в течение продолжительного времени. Обнадеживающие результаты были достигнуты в экспериментальной модели на иммунодефицитных мышях, когда экспрессия коллагена VII типа сохранялась в 12 циклах обновления эпидермиса. Однако короткий срок жизни мышей (1 год) не позволял получить отдаленные результаты [38].

Второй нерешенной задачей является оценка безопасности метода генной терапии, так как применение вирусных векторов (чаще лентивирусных или ретровирусных) влечет за собой высокую вероятность вставочного мутагенеза и активацию протоонкогена [39]. В настоящее время в клиническом исследовании I/II фазы изучается эффективность

использования для лечения больных врожденным буллезным эпидермолизом трансплантата кожи, модифицированного генетически с помощью ретровирусного вектора [40].

**Клеточная терапия** заключается во введении в очаги поражения больного буллезным эпидермолизом клеток, способных заменить функцию клеток с генетическими нарушениями. В настоящее время клеточная терапия включает в себя терапию фибробластами здорового донора для больных рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом, аппликации мезенхимальных стволовых клеток, пересадку костного мозга и использование индуцированных плюрипотентных стволовых клеток [41].

Одним из методов клеточной терапии является введение в отдельные участки кожи больного рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом аллогенных фибробластов, полученных от здорового донора. Аллогенные фибробласты способны синтезировать достаточное количество коллагена, чтобы обеспечить должное соединение эпидермиса и дермы. Такие клетки с успехом применяются в составе кожных эквивалентов для лечения длительно незаживающих ран и ожогов [42—44]. В отличие от аутологичных клеток, для получения достаточного количества которых требуется от 5 до 6 нед., аллогенные клетки могут быть приготовлены заранее и заморожены для хранения в больших количествах. Это позволяет практически сразу использовать их в медицинских целях, способствуя ускорению заживления ран и эрозий, снижая риск образования рубцов [45]. Коллаген, продуцируемый этими клетками, был обнаружен в трансплантате кожи мышей уже на 2-й неделе после инъекции [46]. Аллергических реакций, а также реакций отторжения клеток при использовании аллогенных фибробластов для лечения длительно незаживающих язв кожи не отмечено [47].

Первые исследования эффективности клеточной терапии, в частности инъекций аллогенных фибробластов, были проведены у 5 пациентов с рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом. В результате исследования было отмечено увеличение количества коллагена VII типа в якорных фибриллах дермо-эпидермального соединения на 2-й неделе и через 3 мес. после инъекции. Это первое исследование, демонстрирующее, что внутрикожные инъекции аллогенных фибробластов имеют терапевтический потенциал при рецессивном дистрофическом буллезном эпидермолизе [48].

На сегодняшний день разработаны и реализуются коммерческие продукты на основе аллогенных фибробластов, применяемые в терапии как врожденного буллезного эпидермолиза, так и других заболеваний, связанных с образованием пузырей, эрозий, язв и других дефектов кожи. Установлено, что срок жизни аллогенных фибробластов в составе трансплантатов

ограничен, в связи с чем такие препараты дороги и используются редко [49—51]. Применяется также комбинированная терапия, при которой создают «гибридные» кожные трансплантаты (химерные трансплантаты), используя донорские фибробласты и кератиоциты пациента [52, 53]. Показано, что такие трансплантаты не вызывают реакцию отторжения трансплантата [47, 52].

Еще один метод клеточной терапии — трансплантация костного мозга. На модели мыши с рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом было показано, что при данном методе терапии стволовые клетки из костного мозга могут дифференцироваться в эпителиальные клетки, ответственные за регенерацию [54]. После трансплантации стволовых клеток костного мозга в сочетании с химиотерапией у 6 больных рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом в возрасте от 15 мес. до 14,5 года улучшалось заживление ран и уменьшалось образование пузырей в промежутке от 30 до 130 дней после начала лечения. У 5 больных отмечалось увеличение отложения коллагена VII в дермо-эпидермальном соединении. У всех пациентов в течение всего периода терапии не обнаруживались антитела к коллагену VII типа [55].

Другой метод клеточной терапии, имеющий потенциальную значимость для замены недостающего или отсутствующего коллагена VII типа у больных рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом, — это введение мезенхимальных стволовых клеток, которые имеют свойство дифференцироваться в фибробласты в ответ на воздействие факторов, содержащихся в дерме. Первые исследования эффективности данного метода были показаны в работах P. Conger и соавт. [56]. Аналогичные работы проводятся для исследования возможности улучшения состояния кожи пациентов с рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом при местном и внутривенном введении мезенхимальных стволовых клеток костного мозга. Полагают, что популяции стволовых клеток костного мозга могут быть эффективны для лечения больных не только рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом, но и других подгрупп врожденного буллезного эпидермолиза.

Терапия индуцированными плюрипотентными стволовыми клетками (ИПСК) находится на стадии доклинических исследований (в отличие от других методов клеточной терапии, которые уже проходят клинические испытания), несмотря на то что специфические индуцированные плюрипотентные стволовые клетки больных рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом уже получены. Возможно, в ближайшем будущем данная терапия перейдет в стадию клинических испытаний [57]. Особенностью ИПСК является способность дифференцироваться как в фибробласты, так и в кератиоциты, а также



пониженная иммуногенность, в отличие от мезенхимальных стволовых клеток.

Таким образом, несмотря на недостатки, присущие каждому из вышеперечисленных видов терапии (заместительная белковая, генная, клеточная), все они находятся на разных стадиях внедрения в практику. В конечном итоге сочетание нескольких эффективных методов терапии даст возможность, если не излечения, то хотя бы существенного облегчения жизни пациентов [58].

### Заключение

В настоящее время этиопатогенетическое лечение больных врожденным буллезным эпидермолизом отсутствует, а все существующие методы лече-

ния этих больных являются паллиативными. В связи с мультиорганностью поражения при тяжелых формах врожденного буллезного эпидермолиза больным необходима помощь не только дерматолога, но и подготовленных специалистов — терапевта (педиатра), гастроэнтеролога, стоматолога, при необходимости — офтальмолога, хирурга, гематолога, онколога и др. В связи с редкостью заболевания для проведения эффективных лечебно-профилактических мероприятий необходима разработка клинических рекомендаций и стандартов лечения. Перспективные методы терапии (протеиновая, клеточная, генная) пока находятся на разных стадиях разработки и внедрения в практику, но в перспективе способны решить проблемы лечения врожденного буллезного эпидермолиза. ■

### Литература

1. Fine J.D. Inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 28 (5): 12.
2. Boeira V.L., Souza E.S., Rocha Bde O. et al. Inherited epidermolysis bullosa: clinical and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol* 2013; 88 (2): 185—198.
3. Elluru R.G., Contreras J.M., Albert D.M. Management of manifestations of epidermolysis bullosa. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 21 (6): 588—593.
4. Fine J.D. Inherited epidermolysis bullosa: past, present and future. *Ann NY Acad Sci* 2010; 1194: 213—222.
5. 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 (6): 931—950.
6. Fine J.D., Bruckner-Tuderman L., Eady R.A. et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70 (6): 1103—1126.
7. El Hachem M., Zambruno G., Bourdon-Lanoy E. et al. Multicentre consensus recommendations for skin care in inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 76.
8. Denyer J. Reducing pain during the removal of adhesive and adherent products. *Br J Nurs* 2011; 20 (15): S28, S30—5.
9. 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.
10. Denyer J.E. Wound management for children with epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010; 28 (2): 257—264.
11. Mellerio J.E. Infection and colonization in epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010; 28 (2): 267—269.
12. Lara-Corrales I., Ar buckle A., Zarinehbab S., Pope E. Principles of wound care in patients with epidermolysis bullosa. *Pediatr Dermatol* 2010; 27 (3): 229—337.
13. Al'banova V.I., Gol'chenko V.A. Lechenie bulleznogo epidermoliza. *Ros zhurn kozhn i venerich bolezney* 2013; 4: 21—24. [Альбанова В.И., Гольченко В.А. Лечение буллезного эпидермолиза. *Рос журн кожн и венерич болезней* 2013; (4): 21—24.]
14. McGrath J.A., Mellerio J.E. Epidermolysis bullosa. *Br J Hosp Med (Lond)* 2006; 67 (4): 188—191.
15. Bobko S.I., Al'banova V.I. Problemy fizicheskogo razvitiya bol'nykh bulleznym epidermolizom. *Ros zhurn kozhn i venerich bolezney* 2011; 5: 42—43. [Бобко С.И., Альбанова В.И. Проблемы физического развития больных буллезным эпидермолизом. *Рос журн кожн и венерич болезней* 2011; (5): 42—43.]
16. 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.
17. Snauwaert J.J., Yuen W.Y., Jonkman M.F. et al. Burden of itch in epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 2014; 171 (1): 73—78.
18. Fine J.D., Mellerio J.E. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61 (3): 367—384.
19. Fine J.D., Mellerio J.E. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part II. Other organs. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61 (3): 387—402.
20. Haynes L. Nutrition for children with epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010 Apr; 28 (2): 289—301.
21. Marini I., Vecchiet F. Sucralfate: a help during oral management in patients with epidermolysis bullosa. *J Periodontol* 2001; 72 (5): 691—695.
22. Dag C., Bezgin T., Ozalp N. Dental management of patients with epidermolysis bullosa. *Oral Health Dent Manag* 2014; 13 (3): 623—627.
23. Kramer S.M., Serrano M.C., Zillman G. et al. Oral health care for patients with epidermolysis bullosa — best clinical practice guidelines. *Int J Paediatr Dent* 2012; 22 (Suppl. 1): 1—35.
24. Penarrocha-Oltra D., Aloy-Prosper A., Ata-Ali J. et al. Implants placed simultaneously with particulated bone graft in patients diagnosed with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Oral Maxillofac Surg* 2012; 70 (1): e51—57.
25. Ciccarelli A.O., Rothaus K.O., Carter D.M., Lin A.N. Plastic and reconstructive surgery in epidermolysis bullosa: clinical experience with 110 procedures in 25 patients. *Ann Plast Surg* 1995 Sep 35 (3): 254—261.
26. Tian F., Li B., Tian L.J. Treatment of severe hand deformities caused by epidermolysis bullosa. *Orthopedics* 2011; 34 (11): e 780—783.
27. Carulli S., Contin R., De Rosa L. et al. The long and winding road that leads to a cure for epidermolysis bullosa. *Regen Med* 2013; 8 (4): 467—481.
28. Hsu C.K., Wang S.P., Lee J.Y., McGrath J.A. Treatment of hereditary epidermolysis bullosa: updates and future prospects. *Am J Clin Dermatol* 2014; 15 (1): 1—6.
29. Bruckner-Tuderman L., McGrath J.A., Robinson E.C., Uitto J. Progress in Epidermolysis bullosa research: summary of DEBRA International Research Conference 2012. *J Invest Dermatol* 2013; 133 (9): 2121—2126.
30. Woodley D.T., Keene D.R., Atha T. et al. Injection of recombinant human type VII collagen restores collagen function in dystrophic epidermolysis bullosa. *Nat Med* 2004; 10 (7): 693—695.
31. Robbins P.B., Sheu S.M., Goodnough J.B., Khavari P.A. Impact of laminin 5 beta3 gene versus protein replacement on gene expression patterns in junctional epidermolysis bullosa. *Hum Gene Ther* 2001; 12 (11): 1443—1448.
32. Igoucheva O., Kelly A., Uitto J., Alexeev V. Protein therapeutics for junctional epidermolysis bullosa: incorporation of recombinant beta3 chain into laminin 332 in beta3-/- keratinocytes in vitro. *J Invest Dermatol* 2008; 128 (6): 1476—1486.

33. Mecklenbeck S., Compton S.H., Mejia J.E. et al. A microinjected COL7A1-PAC vector restores synthesis of intact procollagen VII in a dystrophic epidermolysis bullosa keratinocyte cell line. *Hum Gene Ther* 2002; 13 (13): 1655—1662.
34. Woodley D.T., Keene D.R., Atha T. et al. Intra-dermal injection of lentiviral vectors corrects regenerated human dystrophic epidermolysis bullosa skin tissue in vivo. *Mol Ther* 2004; 10 (2): 318—326.
35. Mavilio F., Pellegrini G., Ferrari S. et al. Correction of junctional epidermolysis bullosa by transplantation of genetically modified epidermal stem cells. *Nat Med* 2006; 12 (12): 1397—1402.
36. Abdul-Wahab A., Qasim W., McGrath J.A. Gene therapies for inherited skin disorders. *Semin Cutan Med Surg* 2014; 33 (2): 83—90.
37. De Rosa L., Carulli S., Cocchiarella F. et al. Long-term stability and safety of transgenic cultured epidermal stem cells in gene therapy of junctional epidermolysis bullosa. *Stem Cell Reports* 2013; 2 (1): 1—8.
38. Saprashvili Z., Nguyen N.T., Bezchinsky M.Y. et al. Long-term type VII collagen restoration to human epidermolysis bullosa skin tissue. *Hum Gene Ther* 2010; 21 (10): 1299—1310.
39. Deev R.V. *Sovremennaya gennaya terapiya. Sbornik tezisev i statey Mezhdunarodnoy nauchnoy shkoly «Stvolovye kletki i regenerativnaya meditsina», 14 sentyabrya 2011 g., Moskva, s. 38—60.* [Деев Р.В. Современная генная терапия. Сборник тезисов и статей Международной научной школы «Стволовые клетки и регенеративная медицина», 14 сентября 2011 г., Москва, с. 38—60.]
40. Phase I/II Ex Vivo Gene Therapy Clinical Trial for Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa Using Skin Equivalent Grafts Genetically Corrected with a COL7A1-Encoding SIN Retroviral Vector (GENEGRAFT). *Hum Gene Ther Clin Dev* 2014; 25 (2): 65—66.
41. Uitto J., Has C., Bruckner-Tuderman L. Cell-based therapies for epidermolysis bullosa — from bench to bedside. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10 (11): 803—807.
42. Mel'tsova A.Zh., Gritsenko V.V., Orlovskii P.I. et al. Application of dermal fibroblasts in complex treatment of patients with trophic ulcers of venous etiology. *Vestn Khir Im I I Grek* 2007; 166 (1): 72—77. [Мельцова А.Ж., Гриценко В.В., Орловский П.И. и др. Применение дермальных фибробластов в комплексном лечении больных с трофическими язвами венозной этиологии. *Вестн хир им. И.И. Грекова*. 2007; 166 (1): 72—77.]
43. Makarov P.V., Gundarova R.A., Tersikh V.V. et al. An efficiency study of transplantation of allogenic fibroblasts cultivated in collagen gel for the treatment of corneal burn defects in experiment. *Vestn Oftalmol* 2004; 120 (4): 27—29. [Макаров П.В., Гундарова Р.А., Терских В.В. и др. Изучение эффективности трансплантации культивированных аллогенных фибробластов в коллагеновом геле при лечении ожоговых дефектов роговицы в эксперименте. *Вестн офтальмологии* 2004; 120 (4): 27—29.]
44. Kolokol'chikova E.G., Budkevich L.I., Bobrovnikov A.E. et al. Morphological changes in burn wounds after transplantation of allogenic fibroblasts. *Bull Exp Biol Med*. 2001; 131 (1): 89—93.
45. Nie X., Zhang J.Y., Cai K.J. et al. Cosmetic improvement in various acute skin defects treated with tissue-engineered skin. *Artif Organs* 2007; 31 (9): 703—710.
46. Yoon E.S., Han S.K., Kim W.K. Advantages of the presence of living dermal fibroblasts within restylane for soft tissue augmentation. *Ann Plast Surg* 2003; 51 (6): 587—592.
47. Yonezawa M., Tanizaki H., Inoguchi N. et al. Clinical study with allogeneic cultured dermal substitutes for chronic leg ulcers. *Int J Dermatol* 2007; 46 (1): 36—42.
48. Wong T., Gammon L., Liu L. et al. Potential of fibroblast cell therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 2008; 128 (9): 2179—2189.
49. Zorin V.L., Zorina A.I., Cherkasov V.R. Dermal'nye fibroblasty: chto novogo? Perspektivy klinicheskogo primeneniya. *Kosmetika & Meditsina* 2010; 3: S. 28—34. [Зорин В.Л., Зорина А.И., Черкасов В.Р. Дермальные фибробласты: что нового? Перспективы клинического применения. *Косметика & Медицина* 2010; (3): С. 28—34.]
50. Zorin V.L., Zorina A.I., Petrakova O.S., Cherkasov V.R. Dermal'nye fibroblasty dlya lecheniya defektov kozhi. *Geny i kletki* 2009; 4: 4: 26—40. [Зорин В.Л., Зорина А.И., Петракова О.С., Черкасов В.Р. Дермальные фибробласты для лечения дефектов кожи. *Гены и клетки* 2009; 4: 4: 26—40.]
51. Zorina A.I., Zorin V.L., Cherkasov V.R., Izhevskiy P.V. Kletochnye tekhnologii v esteticheskoy meditsine. *Sovr probl dermatovenerol, immunol i vrach kosmetol*. 2010; 4: 4: 76—82. [Зорина А.И., Зорин В.Л., Черкасов В.Р., Ижевский П.В. Клеточные технологии в эстетической медицине. *Совр пробл дерматовенерол, иммунол и врач косметол* 2010; 4: 4: 76—82.]
52. Fivenson D.P., Scherschun L., Cohen L.V. Apligraf in the treatment of severe mitten deformity associated with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Plast Reconstr Surg* 2003; 112 (2): 584—588.
53. Fivenson D.P., Scherschun L., Choucair M. et al. Graftskin therapy in epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48 (6): 886—892.
54. Tolar J., Ishida-Yamamoto A., Riddle M. et al. Amelioration of epidermolysis bullosa by transfer of wild-type bone marrow cells. *Blood* 2009; 113 (5): 1167—1174.
55. Wagner J.E., Ishida-Yamamoto A., McGrath J.A. et al. Bone marrow transplantation for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *N Engl J Med* 2010; 363 (7): 629—639.
56. Conget P., Rodriguez F., Kramer S. et al. Replenishment of type VII collagen and re-epithelialization of chronically ulcerated skin after intradermal administration of allogeneic mesenchymal stromal cells in two patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Cytotherapy* 2010; 12 (3): 429—431.
57. Tolar J., Xia L., Riddle M.J. et al. Induced pluripotent stem cells from individuals with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 2011; 131 (4): 848—856.
58. Uitto J., McGrath J.A., Rodeck U. Progress in epidermolysis bullosa research: toward treatment and cure. *J Invest Dermatol* 2010; 130 (7): 1778—1784.

#### об авторах:

А.А. Кубанов — д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе 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  
 Р.В. Епишев — младший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

#### Конфликт интересов

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