

Наследственный буллезный эпидермолиз: современные представления об этиологии и патогенезе

В.И. Альбанова¹, В.А. Гольченко²

¹Кафедра кожных и венерических болезней (зав. — проф. В.А. Молочков) ФППОВ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России; ²лечебный факультет Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова

В обзоре изложены современные представления об этиологии и патогенезе наследственного буллезного эпидермолиза, приведены современная классификация, рассмотрены молекулярно-генетические, биохимические, патоморфологические особенности заболевания, представлены современные возможности диагностики. Проведен анализ 49 отечественных и зарубежных источников.

Ключевые слова: наследственный буллезный эпидермолиз, синдром Киндлер, кератин 5, кератин 14, ламинин 332, коллаген 7-го типа, плектин, интегрин $\alpha\beta 4$, киндлин 1

HEREDITARY BULLOUS EPIDERMOLYSIS. MODERN CONCEPTS OF ETIOLOGY AND PATHOGENESIS

V.I. Albanova¹, V.A. Golchenko²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; ²A.I. Evdokimov Moscow State Medical Stomatological University

This review of literature describes the modern concepts of the etiology and pathogenesis of hereditary bullous epidermolysis and its modern classification, discusses the molecular genetic, biochemical, and pathomorphological features of the disease, and presents the potentialities of diagnostic approaches. A total of 49 Russian and foreign publications are reviewed.

Key words: hereditary bullous epidermolysis, Kindler's syndrome, keratin 5, keratin 14, laminin 332, collagen-7, plectin, integrin $\alpha\beta 4$, kindlin

Наследственный буллезный эпидермолиз (БЭ) (наследственная пузырчатка, механобуллезная болезнь) представляет группу моногенных кожных заболеваний, включающую около 30 генотипических и фенотипических форм [1]. Все формы БЭ связаны с генетически обусловленной структурной нестабильностью, возникающей за счет дефектного или отсутствующего синтеза некоторых белков эпидермиса или дермо-эпидермального соединения, клинически проявляющегося хрупкостью кожи. При минимальном механическом воздействии у пациентов возникают пузыри или эрозии на коже и слизистых оболочках. БЭ относится к орфанным, редко встречающимся заболеваниям. Распространенность его в России неизвестна. Причиной служит отчасти недостаточная информированность врачей об этом редком заболевании, что вызывает необходимость в освещении в печати многих проблем, связанных с этой группой заболеваний.

Современная классификация наследственного БЭ основана на патоморфологических различиях, типе наследования и выделении клинических вариантов. По локализации структурного нарушения в коже выделяют 3 основные группы наследственного БЭ — простой, пограничный и дистрофический. Особое положение в классификации занимает синдром Киндлер. Интраэпидермальное расположение пузырей характерно для простого БЭ. В зависимости от

слоя эпидермиса, в котором располагаются повреждения, он подразделяется на два подтипа — базальный и супрабазальный (**табл. 1**). При пограничном БЭ пузыри локализуются в области прозрачной пластинки (lamina lucida) базальной мембраны, выделяют три подтипа — летальный Герлитца (Herlitz), нелетальный, или не-Герлитца (non-Herlitz), и с атрезией привратника. Для дистрофического БЭ характерна локализация пузырей под плотной пластинкой (lamina densa) базальной мембраны эпидермиса, в зависимости от типа наследования он подразделяется на аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный. Синдром Киндлер, который до 2008 г. относился к пойкилодермическим светочувствительным нарушениям, характеризуется возникновением пузырей на разных уровнях эпидермиса [2].

При простом БЭ тип наследования всегда аутосомно-доминантный (за исключением крайне редко встречающейся аутосомно-рецессивной формы), при пограничном и синдроме Киндлер — аутосомно-рецессивный.

Основная рабочая классификация БЭ утверждена в 2008 г. на 3-й Международной согласительной встрече по диагностике и классификации БЭ (Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB) [3, 4]. Классификация позволяет диагностировать БЭ в зависимости от расположения в коже структурного дефекта и иммуногистохимических данных (см. **табл. 1**).

Сведения об авторах:

Альбанова Вера Игоревна — д-р мед. наук, проф. (albanova@rambler.ru); Гольченко Вера Александровна — студент (confiance@bk.ru).

Таблица 1

Классификация буллезного эпидермолиза

Основная группа БЭ	Основной подтип БЭ	Дефектный белок (белок-мишень)
Простой БЭ	Супрабазальный:	
	летальный акантолитический	Десмоплакин
	отсутствие плакофилина 1	Плакофилин 1
	поверхностный БЭ	Нет данных
	Базальный:	
	локализованный	Кератин 5, кератин 14
	герпетиформный Доулинг—Меара (Dowling—Meara)	Кератин 5, кератин 14
	другие генерализованные формы	Кератин 5, кератин 14
	с пятнистой пигментацией	Кератин 5
	с мышечной дистрофией	Плектин
	с агрезией пилоруса	Плектин, интегрин $\alpha\beta 4$
	аутосомно-рецессивная форма	Кератин 14
	Огна (Ogna)	Плектин
кольцевидный мигрирующий	Кератин 5	
Пограничный БЭ	Острый летальный Герлитца (Herlitz)	Ламинин 332
	Генерализованная форма (неостропротекающая)	Ламинин 332, коллаген 17-го типа
	Локализованная форма не-Герлитца (non-Herlitz)	Коллаген 17-го типа
	С агрезией пилоруса	Интегрин $\alpha\beta 4$
	Инверсная форма	Ламинин 332
	С поздней манифестацией	Нет данных
	ЛОК-синдром (ларинго-онихо-кожный синдром)	Ламинин 332, $\alpha 3$ -цепь
Доминантный дистрофический БЭ	Генерализованная форма	Коллаген 7-го типа
	Акральная форма	Коллаген 7-го типа
	Узловая форма (претибиальный)	Коллаген 7-го типа
	Пруригинозная форма	Коллаген 7-го типа
	С поражением только ногтевых пластинок	Коллаген 7-го типа
	Буллезный дермолиз новорожденных	Коллаген 7-го типа
Рецессивный дистрофический БЭ	Рецессивный дистрофический БЭ, острая генерализованная форма Аллопо—Сименса (Hallopeau — Siemens)	Коллаген 7-го типа
	Другие генерализованные формы (неостропротекающие)	Коллаген 7-го типа
	Инверсная форма	Коллаген 7-го типа
	Узловая форма (претибиальный)	Коллаген 7-го типа
	Пруригинозная форма	Коллаген 7-го типа
	Центростремительная форма	Коллаген 7-го типа
	Буллезный дермолиз новорожденных	Коллаген 7-го типа
Синдром Киндлер		Киндлин 1

Молекулярно-генетические различия

Наследственный БЭ — группа заболеваний, при которых мутации являются основным этиологическим фактором. В настоящее время основные гены, изменения в которых приводят к развитию заболевания, определены [5—15].

Наиболее часто при БЭ выделяют точечные мутации, при которых мутационному воздействию подвергается один нуклеотид ДНК или РНК. По механизму точечные му-

тации подразделяют на транзицию и трансверсию, по эффекту, оказываемому на триплет, выделяют нонсенс-мутацию (наиболее тяжелые формы БЭ, чаще при рецессивном дистрофическом БЭ), миссенс-мутацию (чаще встречается приемлемая миссенс-мутация, приводящая к развитию доминантного дистрофического БЭ), молчащую мутацию (напрямую не вызывает специфические проявления заболевания, но определяет индивидуальное развитие заболевания, его тяжесть, ответ на лечение) [16, 17].

Гены, подверженные мутациям, при разных формах буллезного эпидермолиза

Группа БЭ	Дефектный белок (белок-мишень)	Ген, кодирующий белок
Простой БЭ		
Супрабазальный:		
летальный акантолитический	Десмоплакин	DSP
отсутствие плакофилина 1	Плакофилин 1	PKP-1
поверхностный	Нет данных	-
Базальный:		
локализованный	Кератин 5, кератин 14	KRT5, KRT14
герпетиформный	Кератин 5, кератин 14	KRT5, KRT14
другие генерализованные	Кератин 5, кератин 14	KRT5, KRT14
с пятнистой пигментацией	Кератин 5	KRT5
с мышечной дистрофией	Плектин	PLEC
с атрезией пилоруса	Плектин, интегрин $\alpha\beta 4$	PLEC, ITGA6, ITGB4
аутосомно-рецессивный	Кератин 14	KRT14
Огна (Ogna)	Плектин	PLEC
кольцевидный мигрирующий	Кератин 5	KRT5
Пограничный БЭ		
Острый летальный	Ламинин 332	LAMA3, LAMB3, LAMC2
Генерализованный (неостропротекающий)	Ламинин 332, коллаген 17-го типа	LAMA3, LAMB3, LAMC2, COL17A1
Локализованный не-Герлитца	Коллаген 17-го типа	COL17A1
С атрезией пилоруса	Интегрин $\alpha\beta 4$	ITGA6, ITGB4
Инверсный	Ламинин 332	LAMA3, LAMB3, LAMC2
С поздней манифестацией	Нет данных	-
Дистрофический БЭ		
Все формы	Коллаген 7-го типа	COL7A1
Синдром Киндлер	Киндлин 1	KIND1

Отдельно выделяют мутации сайта сплайсинга (Splice-Site mutations), которые возникают в области донорского 5'-сайта или в области акцепторного 3'-сайта, контролирующего процесс сплайсинга. Данный тип мутации нарушает вырезание интронов из первичного транскрипта мРНК, что приводит к следующим изменениям. В зрелую мРНК может включаться часть или весь интрон, может вырезаться весь следующий за интроном экзон, возможно использование альтернативных акцепторных и донорских сайтов [2, 15, 18—24].

При БЭ возможно дополнительное включение нуклеотидов (инсерция) или их удаление (делеция) из структуры гена. При встраивании или удалении трех или кратных трех нуклеотидов процесс считывания информации не нарушается. В данном случае возникают более легкие формы БЭ. При встраивании или удалении другого числа нуклеотидов считывание информации будет осуществляться должным образом только до измененного участка гена. Подобный вид мутации встречается при более тяжелых формах БЭ [25, 26].

Все вышеперечисленные мутации повреждают различные гены, кодирующие структурные белки эпидермиса или дермо-эпидермального соединения. Дефект того или иного белка определяет форму БЭ, что составляет основу современной классификации (см. табл. 1). В табл. 2 указаны гены, кодирующие основные структурные белки,

участвующие в патогенезе БЭ в случае воздействия на них мутации [27, 28].

В случаях доминантного типа наследования дефектного гена у обладателей гомозиготного генотипа наблюдается более тяжелое течение БЭ, чем у пациентов с гетерозиготным генотипом [29—36].

Патоморфологические различия форм заболевания могут быть выявлены с помощью световой и электронной микроскопии, а также антигенного картирования (иммуногистохимически).

Метод световой микроскопии не позволяет определить специфические особенности БЭ, а выявляет только косвенные признаки заболевания. При простом БЭ отмечаются щели (пузыри) в базальном слое эпидермиса выше базальной мембраны. Данный признак достоверен только в случае визуализации базальных кератиноцитов или PAS-положительной базальной мембраны ниже пузыря. Косвенным признаком интраэпидермальной локализации пузыря является цитоллиз и вакуолизация базальных кератиноцитов [2, 37]. При пограничном БЭ субэпидермальные пузыри снизу ограничивает PAS-положительная базальная мембрана. При дистрофическом БЭ пузыри расположены субэпидермально, иногда видна отслойка эпителия волосяных фолликулов. В отличие от пограничного БЭ PAS-положительная базальная мембрана располагается над пузырями, часто не видна. При домини-

Таблица 3

Наиболее распространенные признаки экспрессии антигенов в коже при различных подтипах буллезного эпидермолиза

Антиген	Простой	Пограничный Герлитца	Пограничный, другие формы	Доминантный дистрофический	Рецессивный дистрофический Аллопо—Сименса	Рецессивный дистрофический, другие формы
Кератин 14	N*	N	N	N	N	N
Плектин	N*	N	N	N	N	N
Ламинин 332	N	Отсутствует или уменьшен	Уменьшен	N	N	N
Коллаген 17-го типа	N	N	Отсутствует или уменьшен	N	N	N
Интегрин $\alpha\beta 4$	N*	N	N*	N	N	N
Коллаген 7-го типа	N	N	N	N	Отсутствует	Уменьшен

Примечание. * Исключения: при простом аутосомно-рецессивном БЭ — отсутствие или значительное уменьшение количества кератина 14; с атрезией пилоруса и мышечной дистрофией — отсутствие или значительное уменьшение количества плектина, при БЭ с атрезией пилоруса — отсутствие или значительное уменьшение количества интегрин $\alpha\beta 4$.

нантном дистрофическом БЭ эпидермис обычно умеренно утолщен, при рецессивном всегда истончен, эпидермальные выросты сглажены в обоих случаях.

Электронная микроскопия — один из основных методов диагностики. Именно этот метод позволил в 1962 г. Р. Пирсону (R. Pearson) [2] разделить БЭ на рубцующийся и нерубцующийся. На современном этапе электронная микроскопия дополняется иммунофлюоресцентным анализом, что позволяет избежать субъективных ошибок [2, 39]. Электронная микроскопия позволяет увидеть главный патогномичный признак БЭ — пузыри в разных слоях эпидермиса и дермо-эпидермального соединения. При простом БЭ дном пузыря служит цитоплазматическая мембрана базальных клеток с сохранившимися полудесмосомами обычного строения, крышкой — апикальная часть клеток [2, 37]. При БЭ с мышечной дистрофией пузыри локализуются непосредственно над полудесмосомами, при простом поверхностном БЭ — между зернистым и роговым слоем [2, 38]. Патогномичным признаком простых форм является также изменение тонофиламентов [2]. Это морфологическое выражение нарушения синтеза кератина 5 и 14, которые и формируют кератиновые филаменты или тонофиламенты. При поверхностных формах отмечается их перинуклеарная ретракция, при герпетиформном БЭ — агрегация [1, 2]. При наиболее редко встречающемся и наиболее тяжелом простом аутосомно-рецессивном БЭ кератиновые филаменты отсутствуют или их количество значительно снижено [1, 2]. Для простого БЭ с пятнистой пигментацией, помимо изменений тонофиламентов, характерна агрегация меланосом [2].

Для пограничного БЭ специфична локализация пузырей в зоне прозрачной пластинки базальной мембраны [1, 2]. Помимо локализации пузырей, имеет значение качественное и количественное изменение полудесмосом, поскольку в процесс вовлечены белки, входящие в их состав (интегрин $\alpha\beta 4$, ламинин 332, коллаген 17-го типа) [1, 2, 40]. Для летальной формы и с атрезией пилоруса характерно уменьшение размеров и количества полудесмосом, для летальной формы — их полное отсутствие или незначительное количество [1, 2, 40]. Якорные филаменты (anchoring filaments) отсутствуют [2, 40, 41].

При дистрофическом БЭ пузыри локализуются под плотной пластинкой базальной мембраны [1, 2]. Поражение коллагена 7-го типа, который формирует якорные фибриллы, обуславливает полное их отсутствие при рецессивной генерализованной форме или уменьшение их количества и нарушение структуры при других рецессивных формах [1, 2, 21, 42, 43]. При доминантных формах количество якор-

ных фибрилл уменьшено незначительно [1, 2, 44]. Следует отметить, что при доминантном дистрофическом буллезном дермолизе новорожденных гранулы коллагена 7-го типа находятся в цитоплазме базальных кератиноцитов [2, 44].

Биохимические различия. В настоящее время широко используется метод иммунофлюоресцентного антигенного картирования, который дополняет микроскопические методы и позволяет определить наличие и количество структурного белка, входящего в состав той или иной структуры, т. е. косвенно оценить уровень экспрессии дефектного гена. Антигены представлены белками эпидермиса и базальной мембраны. Основные из них кератин 1, кератин 5, кератин 8, кератин 10, кератин 14, плектин, интегрин $\alpha\beta 4$, ламинин 332, коллаген 4-го типа, коллаген 7-го типа, BPAG1, BPAG2. Наиболее распространенные признаки экспрессии антигенов в коже при различных подтипах БЭ представлены в табл. 3 [2].

Использование новых данных в диагностике

Диагностику БЭ можно разделить на пренатальную и постнатальную. Все методы, используемые в пренатальной диагностике, — биопсия кожи плода, биопсия ворсин хориона трансцервикальная или трансабдоминальная (амниоцентез) — связаны с инвазивными вмешательствами, необходимыми для получения материала для исследований [45]. В биопсийном материале кожи плода (получают в сроке 16 нед беременности) с помощью световой и электронной микроскопии определяют расположение пузырей, а используя моноклональные антитела к различным белкам, — их наличие или отсутствие в коже плода. Так, моноклональные антитела LH 7.2, селективно связывающиеся с коллагеном 7-го типа, используют в экспресс-диагностике рецессивного дистрофического БЭ, антитела GB3 и 19-DEJ-1 — пограничного Герлитца, анти- $\alpha\beta 4$ -интегрин — БЭ с атрезией пилоруса, антиплектин — БЭ с мышечной дистрофией [2, 46, 47].

Получение ворсин хориона возможно на 9—11-й неделе беременности (максимально до 12-й). Полученный материал подвергают ДНК-анализу. В ходе данного исследования определяют локализацию мутации. Методы пренатальной диагностики применяют только при наличии заболевания у родственников или больного ребенка в семье. Эффективность этих видов диагностики была доказана исследованием группы по генетическим заболеваниям кожи Лондонского института дерматологии (St. John's Institute of Dermatology), проводившимся в течение 25 лет [2, 48, 49]. У беременных женщин с риском развития тяжелой формы наследственного заболевания кожи (преимущественно БЭ) провели биопсию кожи плода, у 86 — биопсию ворсин хориона. Из 195 женщин

у 142 в биоптатах кожи плода обнаружили признаки БЭ (90 случаев обнаружения признаков пограничного БЭ и 49 — дистрофического). Из 86 женщин, которым была проведена биопсия ворсин хориона с последующим ДНК-анализом, у 85 обнаружили признаки БЭ (у 46 пограничный и у 39 дистрофический БЭ). Дородовая диагностика возможна только в том случае, когда ее планируют заранее. До наступления беременности нужно установить точно генетический дефект у болеющего члена семьи. Генетическое исследование занимает много времени — иногда на поиск дефектного гена уходит до 2 мес. Если дефектный ген уже известен, то поиск такой же поломки у плода занимает всего несколько дней, что создает возможность проведения аборта в безопасные для беременной женщины сроки. Трудностью в диагностике может являться мозаицизм, при котором у ребенка могут присутствовать две генетически различные популяции клеток и более [50, 51].

Все методы постнатальной диагностики можно разделить на две подгруппы — молекулярные и немоллекулярные. К немоллекулярным методам диагностики относят осмотр, сбор анамнеза, световую и электронную микроскопию, антигенное картирование. К молекулярным методам диагностики относится полимеразная цепная реакция (ПЦР). ДНК-анализ проводится пациентам с фенотипически установленным диагнозом БЭ, которые хотят иметь генетическое заключение о заболевании; членам семьи пациента, страдающего БЭ, для исключения у них молчащих мутаций. Данный метод имеет ряд преимуществ и недостатков. Из преимуществ стоит отметить универсальность метода, его высокую специфичность и чувствительность, малый объем забираемого материала. Несмотря на все перечисленные достоинства, ПЦР не может быть использована в качестве рутинного метода диагностики у всех пациентов. Это связано с тем, что при БЭ существует слишком много генов, в которых потенциально может быть дефект. Поиск начинается с самых частых дефектов, но может затянуться, если дефект редкий. Ориентировочный клинический диагноз внутри группы БЭ существенно сужает поиск дефектного гена. Чем точнее клинический диагноз, тем меньше времени уходит на поиски дефектного гена (и тем менее дорогостоящим будет исследование).

Таким образом, исследования последних лет позволили значительно дополнить знания об этиологии и патогенезе БЭ. Полученные данные расширяют возможности пост- и пренатальной диагностики различных форм БЭ и открывают новые пути разработки методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Fine J.-D., Hintner H.* Life with Epidermolysis Bullosa (EB): etiology, diagnosis, multidisciplinary care and therapy. Wein: Springer-Verlag; 2009: 210—26.
2. *Valle K.J., Bauer E.A.* Enhanced biosynthesis of human skin collagenase in fibroblast cultures from recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J. Clin. Invest.* 1980; 66(2): 176—87.
3. *Bauer E.A.* Recessive dystrophic epidermolysis bullosa: evidence for an altered collagenase in fibroblast cultures. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1977; 74(10): 4646—50.
4. *Stricklin G.P., Welgus H.G., Bauer E.A.* Human skin collagenase in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J. Clin. Invest.* 1982; 69(6): 1373—83.
5. *Scheinfeld N.* Phenytoin in cutaneous medicine: its uses, mechanisms and side effects. *Dermatol. Online J.* 2003; 9(3): 6.
6. *Talas G., Adams T.S., Eastwood M., Rubio G., Brown R.A.* Phenytoin reduces the contraction of recessive dystrophic epidermolysis bullosa fibroblast populated collagen gels. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 1997; 29(1): 261—70.
7. *Fine J.D., Johnson L.* Efficacy of systemic phenytoin in the treatment of junctional epidermolysis bullosa. *Arch. Dermatol.* 1988; 124(9): 1402—6.
8. *Cooper T.W., Bauer E.A.* Therapeutic efficacy of phenytoin in recessive dystrophic epidermolysis. A comparison of short- and long-term treatment. *Arch. Dermatol.* 1984; 120(4): 490—5.
9. *Caldwell-Brown D., Stern R.S., Lin A.N., Carter D.M.* Lack of efficacy of phenytoin in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Epidermolysis Bullosa Study Group. N. Engl. J. Med.* 1992; 327(3): 163—7.
10. *Weiner M., Stein A., Cash S., de Leoz J., Fine J.D.* Tetracycline and epidermolysis bullosa simplex: a double-blind, placebo-controlled, crossover randomized clinical trial. *Br. J. Dermatol.* 2004; 150(3): 613—4.
11. *Lara-Corrales I., Parkin P.C., Stephens D., Hamilton J., Koren G., Weinstein M., et al.* The efficacy of trimethoprim in wound healing of patients with epidermolysis bullosa: a feasibility trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012; 66(2): 264—70.
12. *Malkinson F.D., Retief C.R., Pearson R.W.* Two familial cases of epidermolysis bullosa simplex successfully treated with tetracycline. *Arch. Dermatol.* 1999; 135(8): 997—8.
13. *Veien N.K., Buus S.K.* Treatment of epidermolysis bullosa simplex (EBS) with tetracycline. *Arch. Dermatol.* 2000; 136(3): 424—5.
14. *Fine J.D., Eady R.A.* Tetracycline and epidermolysis bullosa simplex: a new indication for one of the oldest and most widely used drugs in dermatology? *Arch. Dermatol.* 1999; 135(8): 981—2.
15. *Pehr K., Forsey R.R.* Why don't we use vitamin E in dermatology? *Canad. Med. Assoc. J.* 1993; 149(9): 1247—53.
16. *Shirakata Y., Shiraishi S., Sayama K., Shinmori H., Miki Y.* High-dose tocopherol acetate therapy in epidermolysis bullosa siblings of the Cockayne-Touraine type. *J. Dermatol.* 1993; 20(11): 723—5.
17. *Hintner H., Schuler G., Fritsch P.* Epidermolysis bullosa acquisita: diagnosis by optic immunofluorescent demonstration of junctional antigens and vitamin E treatment. *Hautarzt.* 1982; 33(6): 310—4.
18. *Альбанова В.И.* Буллезный эпидермолиз: диагностика и лечение. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1993.
19. *Kuvat S.V., Bozkurt M.* Conservative treatment of a patient with epidermolysis bullosa presenting as bart syndrome: a case report. *Case Report Med.* 2010; 20(7): 302—5. doi: 10.1155/2010/302345.
20. *Blanchet-Bardon C., Bohbot S.* Using Urgotul dressing for the management of epidermolysis bullosa skin lesions. *J. Wound Care.* 2005; 14(10): 490—1, 494—6.
21. *Rottman S.J., Glat P.M.* The use of a biologic tissue matrix (Integra™ bilayer matrix wound dressing) in the treatment of recessive dystrophic epidermolysis bullosa pseudosyndactyly deformity. *Wounds.* 2006; 18(11): 315—22.
22. *Zaulyanov L., Kirsner R.S.* A review of a bi-layered living cell treatment (Apligraf®) in the treatment of venous leg ulcers and diabetic foot ulcers. *Clin Interv Aging.* 2007; 2(1): 93—8.
23. *Falabella A.F., Valencia I.C., Eaglstein W.H., Schachner L.A.* Tissue-engineered skin (Apligraf) in the healing of patients with epidermolysis bullosa wounds. *Arch. Dermatol.* 2000; 136(10): 1225—30.
24. *Falabella A.F., Schachner L.A., Valencia I.C., Eaglstein W.H.* The use of tissue-engineered skin (Apligraf) to treat a newborn with epidermolysis bullosa. *Arch. Dermatol.* 1999; 135(10): 1219—22.
25. *Fivenson D.P., Scherschun L., Choucair M., Kukuruga D., Young J., Shwayder T.* Graftskin therapy in epidermolysis bullosa. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003; 48(6): 886—92.
26. *Рахматуллин Р.Р., Бурлуцкая О.И., Адельшина Л.Р., Бурцева Т.И.* Эффективность нового метода восстановления дефекта кожи у больного с врожденным буллезным эпидермолизом: клиническое наблюдение. *Вопросы современной педиатрии.* 2011; 2: 190—2.
27. *Shin K.C., Park B.Y., Kim H.K., Kim W.S., Bae T.H.* The use of cultured allogenic keratinocyte grafting in a patient with epidermolysis bullosa simplex. *Ann. Dermatol.* 2011; 23(3): 393—7.
28. *Igoucheva O., Kelly A., Uitto J., Alexeev V.* Protein therapeutics for Junctional Epidermolysis bullosa: incorporation of recombinant $\beta 3$ chain into laminin 332 in $\beta 3$ -/- keratinocytes in vitro. *J. Invest. Dermatol.* 2008; 128(6): 1476—86.
29. *Remington J., Wang X., Hou Y., Lhou H., Burnett J., Muirhead T., et al.* Injection of recombinant human type VII collagen corrects

- the disease phenotype in a murine model of dystrophic epidermolysis bullosa. *Mol. Ther.* 2009; 17(1): 26—33.
30. Kern J.S., Loeckermann S., Fritsch A., Hausser I., Roth W., Magin T.M., et al. Mechanisms of Fibroblast Cell Therapy for Dystrophic Epidermolysis Bullosa: High Stability of Collagen VII Favors Long-term Skin Integrity. *Mol. Ther.* 2009; 17(9): 1605—15.
 31. Chen M., Kim G.H., Prakash L., Woodley T.D. Epidermolysis bullosa acquisita: autoimmunity to anchoring fibril collagen. *Autoimmunity.* 2012; 45(1): 91—101.
 32. Ito K., Sawamura D., Goto M., Nakamura H., Nishie W., Sakai K., et al. Keratinocyte/fibroblast-targeted rescue of Col7a1-disrupted mice and generation of an exact dystrophic epidermolysis bullosa model using a human COL7A1 mutation. *Am. J. Pathol.* 2009; 175(6): 2508—17. doi: 10.2353/ajpath.2009.090347.
 33. Cao T., Longley M.A., Wang X.J., Roop D.R. An Inducible Mouse Model for Epidermolysis Bullosa Simplex. *J. Cell Biol.* 2001; 152(3): 651—6.
 34. Wally V., Brunner M., Lettner T., Wagner M., Koller U., Trost A., et al. K14 mRNA reprogramming for dominant epidermolysis bullosa simplex. *Hum. Mol. Genet.* 2010; 19(23): 4715—25.
 35. Petek L.M., Fleckman P., Miller D.G. Efficient KRT 14 Targeting and Functional Characterization of Transplanted Human Keratinocytes for the Treatment of Epidermolysis Bullosa Simplex. *Mol. Ther.* 2010; 18(9): 1624—32.
 36. Natsuga K., Sawamura D., Goto M., Homma E., Goto-Ohuchi Y., Aoyagi S., et al. Response of intractable skin ulcers in recessive dystrophic epidermolysis bullosa patients to an allogeneic cultured dermal substitute. *Acta Derm. Venereol.* 2010; 90(2): 165—9.
 37. Gache Y., Pin D., Gagnoux-Palacios L., Carozzo C., Menezuzzi G. Correction of dog dystrophic epidermolysis bullosa by transplantation of genetically modified epidermal autografts. *J. Invest. Dermatol.* 2011; 131(10): 2069—78.
 38. Titeux M., Pendaries V., Zanta-Boussif M.A., Décha A., Pironon N., Tonasso L., et al. SIN retroviral vectors expressing COL7A1 under human promoters for ex vivo gene therapy of recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Mol. Ther.* 2010; 18(8): 1509—18. doi: 10.1038/mt.2010.91.
 39. Baldeschi C., Gache Y., Rattenholl A., Bouille P., Danos O., Ortonne J.P., et al. Genetic correction of canine dystrophic epidermolysis bullosa mediated by retroviral vectors. *Hum. Mol. Genet.* 2003; 12(15): 1897—905.
 40. Robbins P.B., Lin Q., Goodnough J.B., Hongsheng T., Xinjian C., Khavari P.A. In vivo restoration of laminin 5 β 3 expression and function in junctional epidermolysis bullosa. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001; 98(9): 5193—8.
 41. Gache Y., Baldeschi C., Del Rio M., Gagnoux-Palacios L., Larcher F., Lacour J.P., et al. Construction of skin equivalents for gene therapy of recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Hum. Gene Ther.* 2004; 15(10): 921—33.
 42. Ortiz-Urda S., Lin Q., Green C.L., Keene D.R., Marinkovich M.P., Khavari P.A. Injection of genetically engineered fibroblasts corrects regenerated human epidermolysis bullosa skin tissue. *J. Clin. Invest.* 2003; 111(2): 251—5.
 43. Wong T., Gammon L., Liu L., Mellerio J.E., Dipping-Hepental P.J., Pacy J., et al. Potential of fibroblast cell therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J. Invest. Dermatol.* 2008; 128(9): 2179—89.
 44. Tolar J., Ishida-Yamamoto A., Riddle M., McElmurry R.T., Osborn M., Xia L., et al. Amelioration of epidermolysis bullosa by transfer of wild-type bone marrow cells. *Blood.* 2009; 113(5): 1167—74.
 45. Fujita Y., Abe R., Inokuma D., Hoshina D., Natsuga K., Nishie W., et al. Bone marrow transplantation restores epidermal basement membrane protein expression and rescues epidermolysis bullosa model mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010; 107(32): 14345—50.
 46. Wagner J.E., Ishida-Yamamoto A., McGrath J.A., Hordinsky M., Keene D.R., Woodley D.T., et al. Bone marrow transplantation for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363(7): 629—39.
 47. Tamai K. Stem cell therapy for intractable skin diseases. *Nihon. Rinsho.* 2011; 69(12): 2167—71.
 48. Itoh M., Kiuru M., Cairo M.S., Christiano A.M. Generation of keratinocytes from normal and recessive dystrophic epidermolysis bullosa-induced pluripotent stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2011; 108(21): 8797—802.
 49. Tolar J., Xia L., Riddle M.J., Lees C.J., Eide C.R., McElmurry R.T., et al. Induced pluripotent stem cells from individuals with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J. Invest. Dermatol.* 2011; 131(4): 848—56.

Поступила 24.10.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013
УДК 615.382.03:616.5-002.44-036.12

Тромбоцитарная масса при хронических язвенных дефектах кожи

Н.В. Просяникова¹, Е.В. Липова¹, К.А. Покровский², Г.Н. Тарасенко³

¹Отделение дерматовенерологии, микологии и косметологии (зав. — проф. Е.В. Липова) ФГБУ Поликлиника №1 УД Президента РФ, Москва; ²Городская клиническая больница № 67 им. Л.А. Ворохобова (зам. гл. врача — К.А. Покровский), Москва; ³Отделение дерматовенерологии ФГУ 3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого Минобороны России, Красногорск

Представлены результаты клинического исследования, посвященного оценке эффективности применения аутологичной богатой тромбоцитами плазмы в лечении длительно незаживающих ран кожи.

Ключевые слова: длительно незаживающие раны кожи, трофические язвы, аутологичная богатая тромбоцитами плазма, фактор роста

Сведения об авторах:

Просяникова Наталья Владимировна — врач (tynrik@yandex.ru); Липова Елена Валериевна — д-р мед. наук, проф.; Покровский Константин Александрович — д-р мед. наук, проф.; Тарасенко Григорий Николаевич — канд. мед. наук, доцент.