

ВРОЖДЕННЫЙ БУЛЛЕЗНЫЙ ЭПИДЕРМОЛИЗ У ДЕТЕЙ: ВОПРОСЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Т. М. Сомова

Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

Цель – провести обзор современных научных литературных данных, посвященных особенностям этиопатогенеза, клиники, диагностики и лечения врожденного буллезного эпидермолиза. **Материал и методы.** Проанализированы публикации зарубежных и отечественных ученых, а также клинические рекомендации, размещенные в базах данных Scopus, PubMed, КиберЛенинка и др. Ключевые слова для поиска: буллезный эпидермолиз, генетическое заболевание, стволовые клетки, дети. Глубина поиска – 10 лет. **Результаты.** По итогам анализа литературы представлены классификация, клиника, диагностика, а также результаты исследований орфанного заболевания. Буллезный эпидермолиз – редкое генетически опосредованное заболевание с частотой встречаемости от 1:30 000 до 1:1 000 000 в зависимости от популяции. Заболевание возникает в результате мутаций в 18 генах, кодирующих белки, расположенные в различных слоях кожи.

Ключевые слова: буллезный эпидермолиз, генетическое заболевание, стволовые клетки, дети.

Шифр специальности: 14.03.03 Патологическая физиология;

14.01.08 Педиатрия.

Автор для переписки: Сомова Татьяна Михайловна, e-mail: tatyana_somova@bk.ru

ВВЕДЕНИЕ

Врожденный буллезный эпидермолиз – редкое генетически детерминированное заболевание, встречающееся, по данным международной ассоциации DEBRA, с частотой 1:30 000 – 1:1 000 000 человек. Основным клиническим проявлением этой орфанной патологии служит легкая травмируемость кожи и слизистых с возникновением на них при трении, прикосновении или даже спонтанно эрозий и раз-

личного размера пузырей. Заболевание манифестирует с рождения; диагноз, как правило, клинически устанавливается еще в родильном доме с последующим генетическим подтверждением. Точного количества заболевших в России нет, по неподтвержденным данным в стране проживает около 2–2,5 тысяч больных буллезным эпидермолизом. В настоящее время ведется создание регистра больных буллезных

CONGENITAL EPIDERMOLYSIS BULLOSA IN CHILDREN: ETIOPATHOGENESIS, CLINICAL PICTURE, DIAGNOSTICS AND TREATMENT

T. M. Somova

Surgut State University, Surgut, Russia

The study aims to review current data on the characteristics of etiopathogenesis, clinical picture, diagnostics, and treatment of congenital epidermolysis bullosa. **Material and methods.** The publications of foreign and Russian scientists, as well as clinical recommendations from various sources of scientific literature, located in the databases of Scopus, PubMed, CyberLeninka, and others, are analyzed. Search keywords are epidermolysis bullosa, genetic disease, stem cells, and children. The search depth is ten years. **Results.** According to the literature, classification, clinical picture, diagnostics, as well as the latest achievements in the field of the orphan disease are presented. Epidermolysis bullosa is a rare genetically mediated disease, with a frequency of occurrence from 1: 30,000 to 1: 1,000,000 depending on the population. This disease occurs as a result of mutations in 18 genes encoding proteins located in different layers of the skin.

Keywords: epidermolysis bullosa, genetic disease, stem cells, children.

Code: 14.03.03 Pathophysiology;

14.01.08 Pediatrics.

Corresponding Author: Tatyana M. Somova, e-mail: tatyana_somova@bk.ru

эпидермолизом в Российской Федерации – многогранной системы взаимодействия между пациентом и государством, что позволит точно определить количество заболевших. В Ханты-Мансийском автономном округе – Югре зарегистрировано 12 детей с диагнозом «буллезный эпидермолиз», из них 10 человек имеют легкий вариант течения болезни, у 2 пациентов диагностирован тяжелый тип заболевания, имеющий неблагоприятный прогноз в будущем.

Цель – провести обзор современных научных литературных данных, посвященных особенностям течения, диагностики и лечения врожденного буллезного эпидермолиза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ публикаций зарубежных и отечественных ученых, посвященных современным представлениям о классификации, клинике, диагно-

стике и методах лечения врожденного буллезного эпидермолиза, а также приведены собственные результаты наблюдения течения заболевания у пациентки Д.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Врожденный буллезный эпидермолиз (БЭ) – группа генетически детерминированных болезней, для которых клинически характерно спонтанное или связанное с незначительными механическими воздействиями образование эрозий и пузырей на коже и слизистых. Генетический дефект образования структурных белков кожи является причиной нарушения интраэпидермальных и эпидермодермальных связей [1–2].

В настоящее время в литературе описано около 30 клинических вариантов БЭ, которые объединены в 4 основных типа и 6 подтипов (табл.) [1, 3–5].

Таблица

Клинико-патогенетическая группировка буллезного эпидермолиза

Основные типы	Основные подтипы	Уровень образования пузыря	Основные клинические варианты	Белки-мишени
Простой буллезный эпидермолиз (ПБЭ)	Супрабазальный ПБЭ	Интраэпидермальный	Доулинга – Меары (герпетиформный); локализованный; генерализованный; с пятнистой пигментацией	десмоплактин, плакофилин-1
	Базальный ПБЭ			$\alpha\beta 4$ -интегрин
Пограничный буллезный эпидермолиз (ПоБЭ)	Локализованный ПоБЭ	На уровне светлой пластинки базальной мембраны эпидермиса (lamina lucida)	Херлитца (ранее летальный); не-Херлитца (ранее генерализованный атрофический)	ламинин-332; коллаген XVII типа; $\alpha\beta 4$ -интегрин
	Генерализованный ПоБЭ (подтип Херлитца)			ламинин-332 (ламинин-5)
Дистрофический буллезный эпидермолиз (ДБЭ)	Доминантный ДБЭ	Под плотной пластинкой базальной мембраны эпидермиса (sublamina densa)	генерализованный, периферический; претригинозный; с поражением только ногтей; дермолиз новорожденных	коллаген VII типа
	Рецессивный ДБЭ			
Киндлер-синдром	-	На разных уровнях эпидермиса	-	киндлин-1

Помимо клинико-диагностических критериев, варианты БЭ различаются по глубине поражения кожи [5–6]. При простом БЭ пузыри образуются в верхних слоях кожи на уровне эпидермиса, не оставляя после себя следов. Происходит это за счет дезинтеграции и цитолиза кератиноцитов. При пограничном БЭ пузыри образуются на уровне светлой пластинки базальной мембраны, располагающейся между эпидермисом и дермой, что свидетельствует о неполноценности связей между слоями кожи, а именно между крепящими элементами и полудесмосом. Образование пузырей при дистрофическом БЭ указывает на более глубокое поражение кожи за счет гибели коллагеновых волокон, располагающихся в дерме. При пограничном и дистрофическом БЭ на месте пузырей,

как правило, образуются эрозии, шрамы, рубцы. При Киндлер-синдроме кожа поражается на различных уровнях [4–7]. БЭ поражает в равной степени как мальчиков, так и девочек [2].

Врожденный БЭ характеризуется тем, что даже при незначительных механических воздействиях (а при дистрофических формах – спонтанно) на коже и слизистых возможно образование пузырей с отслойкой эпидермиса. В зависимости от локализации пузыри могут быть как напряженными, так и дряблыми и имеют серозное или геморрагическое содержимое. Они легко вскрываются, что чаще наблюдается в местах трения кожи, особенно – в естественных складках. При вскрытии пузыря образуются эрозии, нередко обширные, что характерно для поражений кожи ниже

эпидермиса [2, 6, 8]. Они могут образовываться только на определенных участках тела (локализованные формы) либо появляться в любом месте на теле (распространенные формы). Часто поражаются руки и ноги. Пузыри чаще всего вызваны ушибами, давлением или трением (одежда, подгузники, обувь, сиденье и т. д.), а также повышением температуры тела и окружающей среды, но иногда появляются спонтанно. Рецидивирующее появление пузырей, помимо боли, сопровождается зудом, порой нестерпимым. Зуд вызывает появление новых ран и усугубляет существующие [9–10].



Рис. 1. Типичный пузырь при простом буллезном эпидермолизе [7]

При самой тяжелой распространенной форме (Даулинга – Меары) – герпетиформном простом БЭ – у детей при рождении кожа легко отслаивается на больших площадях или имеет много пузырьков, напоминающих высыпания при простом герпесе [10]. Для данного подтипа характерны: диффузный ладонно-подошвенный гиперкератоз, дистрофия ногтей, атрофическое рубцевание, гипо- и/или гиперпигментация, поражение слизистых (рис. 2). В некоторых случаях образование пузырей принимает тяжелую форму, которая приводит к смерти пациента. Заболевание таким подтипом БЭ приводит к задержке физического развития и стенозу гортани [10–12].



Рис. 2. Циркадно сгруппированные волдыри, атрофическое рубцевание кожи с вариантом Даулинга – Меары [7]

Пограничный БЭ характеризуется спонтанным появлением пузырей в результате хрупкости кожи и слизистых оболочек и делится на два подтипа: подтип Херлитца (ранее летальный) и подтип не-Херлитца (ранее генерализованный, атрофический) [11, 13].

Симптомокомплекс подтипа Херлитца характеризуется полиморфизмом клинических проявлений. Чаще всего образование пузырей носит распространенный характер, после их вскрытия, в зависимости

от глубины поражения, образуются эрозии с последующим формированием на этом месте атрофических рубцов. Поражение ногтей на руках и ногах (ониходистрофия) приводит в дальнейшем к полной утрате ногтевых пластин и рубцеванию ногтевых лож. Также характерны тяжелое поражение мягких тканей в ротовой полости, гипоплазия эмали и тяжелый кариес зубов (рис. 3). При поражении слизистых оболочек со стороны желудочно-кишечного тракта формируется осложнение в виде рубцовой стриктуры пищевода. При этом ребенок испытывает трудности при кормлении сначала твердой, а в последующем и жидкой пищей. Коррекция данного состояния – только хирургическая (баллонная дилатация стриктуры пищевода). Данный подтип характеризуется образованием грануляционной ткани прежде всего на коже лица – вокруг носа и периорально, а также на коже верхней части спины, в аксиллярных областях и ногтевых валиках (рис. 4). Со временем, особенно при тяжелых дистрофических формах, рот открывается не полностью (микростомия) и язык становится менее подвижным (анкилоглоссия) [2, 13–14].



Рис. 3. Глубокие изъязвления эмали у пациента с ПоБЭ [7]

В тяжелых случаях возникает сужение пищевода, глотание затрудняется еще больше и сопровождается рвотой и ощущением «блока», что приводит в результате к недостаточности в организме витаминов и микроэлементов, в том числе витамина Д, селена и цинка. Нарушается акт дефекации – при поражении слизистой оболочки заднего прохода и наличии анальных трещин он становится болезненным. Часто встречаются запоры, иногда стойкие, особенно при дистрофических формах.

Основными системными проявлениями подтипа Херлитца являются полиэтиологическая анемия, белково-энергетическая недостаточность, рубцовые стриктуры со стороны желудочно-кишечного тракта (чаще пищевода), поражение слизистых оболочек верхних дыхательных путей, мочеполовой системы, наружных оболочек глаза, поражения кистей рук. Тяжелая белково-энергетическая недостаточность, генерализованная инфекция, обструкция гортани и трахеи зачастую приводят к летальному исходу [10–11, 13–14].

При подтипе не-Херлитца клиническая картина менее выражена, не сопровождается высоким риском преждевременной смерти.

В дистрофическом БЭ выделяют следующие подтипы: дистрофический доминантный и дистрофический рецессивный.

Помимо рецидивирующего образования пузырей и милий, симптомокомплекс доминантного дистрофического БЭ включает атрофическое рубцевание, дистрофию придатков кожи, вплоть до полной утраты ногтей. Отличительной особенностью является и то, что уже с 5–6-летнего возраста образованию пузырей предшествует заметная травма (падение, ушибы, трение, расчесы). Пузыри возникают повторно на рубцах в местах заживления предшествующих эрозий, излюбленными местами которых являются шея, крупные суставы (локтевые, коленные, голеностопные). Поражение кожи чаще генерализованное. С возрастом, в результате многократного образования пузырей в основном в определенных местах (шея, грудь, спина вдоль позвоночника, поясница), формируются участки шагреновой кожи в виде белесоватых бляшек и папул. При этом чаще отмечаются осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (дисфагия, рубцовые стриктуры пищевода, запоры и анальные трещины) [10, 14].



Рис. 4. Грануляции на коже шеи и верхней части спины у пациента с ПобЭ (подтип Херлитца) [7]

Одним из наиболее клинически тяжелых является рецессивный дистрофический БЭ, который, помимо образования пузырей, эрозий, атрофических рубцов, ониходистрофий и утраты ногтей, характеризуется псевдосиндактией пальцев рук и ног (рис. 5). Выделяют два подтипа: тяжелый генерализованный подтип (Аллопо – Сименса) и генерализованный другой подтип (не-Аллопо – Сименса).

Поражение кожи носит обширный и устойчивый к терапии характер. Постепенно с возрастом у пациентов формируются осложнения со стороны костно-суставной системы, а именно контрактуры крупных и мелких суставов (локтевых, коленных, кистей рук и стоп) и остеопороз. Осложнения принимают системный характер, чаще поражаются желудочно-кишечный тракт и мочеполовая система, также в процесс вовлекается внешняя оболочка глаз, диагностируются хроническая полиэтиологическая анемия, задержка физического и полового развития [10–11, 13].

Киндлер-синдром характеризуется образованием пузырей на коже и слизистых с рождения, с образованием эрозий, рубцов, контрактур со стороны суставов, псевдосиндактий. Кроме этого, отмечаются различные деформации скелета, фотосенсибилизация, поражение желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, а именно стриктуры мочеточников и влагалища.



Рис. 5. Псевдосиндактии у пациента с тяжелым рецессивным дистрофическим буллезным эпидермоллизе [7]

У пациентов с пограничным БЭ (подтип Херлитца) и рецессивным дистрофическим БЭ наиболее высок риск онкологических заболеваний, в частности образования агрессивных плоскоклеточных карцином, склонных к быстрому метастазированию [13–14].

Диагноз буллезного эпидермоллиза устанавливается на основании характерной клинической картины, данных анамнеза (близкородственный брак, наличие в семье данной патологии), дополнительных лабораторных методов исследования биоптатов кожи, а именно световой микроскопии, непрямой реакции иммунофлюоресценции и трансмиссионной электронной микроскопии [15].

За последние несколько лет знания о БЭ значительно расширились как на клиническом, так и на молекулярном уровнях. Каждый тип характеризуется своим спектром тяжести клинических проявлений и всевозможными сочетаниями мутаций в различных генах. В настоящее время известно 18 генов, возникновение мутации в которых связано с различными подтипами БЭ [16–17].

Для выявления типа наследования, наличия мутаций в генах необходима генетическая верификация диагноза. Генетическое исследование широко применяется также при планировании беременности как в семьях с БЭ, так и без него. В семьях, где уже есть ребенок с установленным диагнозом, проводится дородовая диагностика последующего потомства методом прямого секвенирования. В случаях с установленным типом мутации возможна преимплантационная диагностика отдельных типов БЭ с использованием вспомогательных репродуктивных технологий [17].

Некоторые фенотипически идентичные подтипы БЭ могут быть результатом мутаций в разных генах, что приводит к необходимости исследования нескольких генов. С 1990-х годов было выявлено 18 причинно-следственных генов, что привело к улучшению диагностики БЭ. Одним из последних был выделен ген COL7A1 (коллаген 7-го типа), ответственный за доминантный и рецессивный подтипы претибиального дистрофического БЭ [18–20].

Радикального лечения в настоящее время нет. Чтобы как-то улучшить качество жизни пациента, необходим тщательный ежедневный уход за ранами. Для этого используются атравматичные неприлипающие материалы (бинты, бандаж), специальная одежда и обувь. перевязки осуществляются с использованием ранозаживляющих, противовоспалительных кремов и мазей. Во избежание вскрытия и дальнейшего

разрастания пузыря его аккуратно дренируют стерильной иглой для скорейшего заживления и эпителизации кожи. Особое внимание уделяется пальцам кистей рук и стоп: необходимо перебинтовывать отдельно каждый палец во избежание формирования псевдосиндактилий [21–22].

Сложно представить, через что вынуждены ежедневно проходить в течение всей своей жизни дети, страдающие буллезным эпидермолизом. Удержание вилки или ложки причиняет боль, а ходьба на небольшие расстояния вызывает болезненные волдыри, образующиеся на подошвах ног [23].

В поисках способов лечения и облегчения симптомов кожного заболевания, характеризующегося образованием пузырей, исследователи обнаружили, что недостаток витамина D является потенциальным ключевым фактором в развитии БЭ. Используя модели мышей, они показали, что пероральное введение кальцитриола – активной формы витамина D – снизило тяжесть заболевания и улучшило ответную воспалительную реакцию. Пероральная терапия имела дополнительное иммуномодулирующее действие, в том числе и увеличение количества регуляторных клеток иммунной системы, которые несут ответственность за ее поддержание. По результатам анализа общего уровня 25-гидроксивитамина D – основной циркулирующей формы витамина D – большинство пациентов с БЭ (73 %) имели значительно более низкий его уровень в сравнении с пациентами с другими видами аутоиммунных заболеваний кожи. Проведенное исследование в целом свидетельствует о положительных результатах приема витамина D и его аналогов у пациентов с БЭ благодаря их мощному иммуномодулирующему действию [24–25].

Одним из негативно сказывающихся на качестве жизни пациентов клинических проявлений является

наличие хронического зуда. В настоящее время впервые проводится рандомизированное клиническое исследование действия перорального препарата Серлопитант – антагониста рецептора нейрокина 1, участвующего в передаче «сигнала зуда» от кожи в мозг пациентов с БЭ [23].

Научные исследования и разработки методов лечения БЭ активно проводятся как в Российской Федерации, так и за рубежом в трех направлениях: генная и клеточная (использование стволовых клеток) терапия, а также пересадка костного мозга.

Стволовые клетки поставляют правильную версию гена коллагена 7-го типа через неинфекционные вирусные носители в собственные клетки кожи пациента (кератиноциты), собираемые из биопсий кожи и культивируемые в лабораторных условиях. Эти генно-модифицированные клетки затем пересаживают обратно пациенту, восстанавливая нормальную продукцию гена коллагена 7-го типа в коже, измеряемую по производству фибрилл – нитей, которые имеют решающее значение для связывания эпидермиса с дермой и, как следствие, заживления ран и предотвращения появления новых пузырей. Помимо этого, больными было отмечено значительное снижение боли и зуда [21, 23–24].

Собственное наблюдение. Девочка Д., 7 лет, от первой беременности от близкородственного брака, беременность протекала на фоне преэклампсии, роды путем кесарева сечения. Поражение кожи отмечалось с рождения. В возрасте 3 недель выставлен диагноз генерализованный дистрофический БЭ. Проведено генетическое обследование, выявлена мутация гена COL7A1 (нарушение синтеза коллагена 7-го типа). Патологический кожный процесс представлен эрозивными участками различной степени давности, некоторые участки с признаками вторичного инфицирования (рис. 6).



а)



б)



в)



г)

Рис. 6 а, б, в. г. Девочка Д., обширная площадь поражения кожи, эрозии различной степени давности (фото автора)

Рот открывается на 1 палец, микростомия, анкилоглоссия. Ногти на руках, ногах отсутствуют (рис. 7). Белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени (масса тела – 15 кг, рост – 112 см, ИМТ – 11,8). Тяжесть состояния усугубляется наличием пищевой аллергии у ребенка. С 3-летнего возраста отмечается осложнение основного заболевания в виде рубцово-

го стеноза пищевода, дважды проводилась баллонная дилатация стриктуры пищевода. Также диагностировано поражение глаз, а именно роговично-конъюнктивный ксероз средней степени тяжести (привычная эрозия роговицы OU, частичное помутнение роговицы OU), сложный гиперметропический астигматизм обоих глаз, полиэтиологическая анемия, гиповитаминоз Д.



а)



б)

Рис. 7 а, б. Девочка Д., отсутствие ногтей на руках и ногах, контрактуры пальцев рук (фото автора)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Буллезный эпидермолиз является орфанным, генетически детерминированным, тяжелым и инвалидизирующим заболеванием. При доказанной генетической природе различных мутаций в 18 генах, ответственных за целостность кожи и слизистых, отмечается выраженный полиморфизм клинических проявлений, влияющий на качество жизни пациента. Ученые во всем мире занимаются поисками эффективных методов лечения для облегчения симптомов

БЭ. Создаются клетки кожи, которые несут ген, вызывающий появление волдырей. Эти клетки используют для поиска соединений, способных улучшить устойчивость клеток к болезни. До настоящего времени было протестировано более 100 препаратов и соединений. Помимо этого, ведутся работы по трансплантации костного мозга.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кубанов А. А., Альбанова В. И., Карамова А. Э. и др. Распространенность врожденного буллезного эпидермолиза у населения Российской Федерации // Вестн. дерматологии и венерологии. 2015. № 3. С. 21–30.
2. The Epidermolysis Hereditaria Bullous // Orphanet Consumer Encyclopedia – First edition: Sept 2012. URL: www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/EpidermolysBulleuseHereditaire-FRfrPub11387.pdf (дата обращения: 13.06.2020).
3. Снарская Е. С., Кряжева С. С., Карташов М. Г., Бобров М. А., Филатова И. В. Врожденный дистрофический гиперпластический буллезный эпидермолиз Коккейна – Турена // Рос. журн. кожных и венерич. болезней. 2011. № 5. С. 34–41.
4. 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. No. 6. P. 1103–1126.
5. Коталевская Ю. Ю., Марычева Н. М. Буллезный эпидермолиз: основные клинические проявления // Педиатрия. № 4. 2014. С. 70–72.
6. Кубанова А. А., Мурашкин Н. Н. Особенности современного течения и эпидемиология буллезного эпидермолиза в Краснодарском крае // Вестн. дерматологии и венерологии. 2011. № 1. С. 59–65.
7. Fine J. Inherited Epidermolysis Bullosa // Orphanet J Rare Dis. 2010. No. 5. P. 12. DOI 10.1186/1750-1172-5-12.
8. Fine J. D. Epidermolysis Bullosa Registries and the Epidemiology of Epidermolysis Bullosa (EB) // Blistering Diseases. 2015. No. 1. P. 265–274. DOI 10.1007/978-3-662-45698-9_22.
9. Новиков П. В. Правовые аспекты редких (орфанных) заболеваний в России и в мире // Медицина. 2013. № 4. С. 50–70.
10. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных врожденным буллезным эпидермолизом. М., 2015. 24 с.
11. Родин А. Ю., Сердюкова Е. А., Щава С. Н. Неинфекционные буллезные дерматозы. Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2013. 132 с.
12. Kiritsi D., Pigors M., Tantcheva-Poor I., Wessel C., Arin M. J., Kohlhaase J. et al. Epidermolysis Bullosa Simplex Ogra Revisited // J Invest Dermatol. 2013. No. 133. P. 270–273.
13. Yuen W. Y., Pasmooij A., Stellingma C., Jonkman M. F. Enamel Defects in Carriers of a Novel LAMA3 Mutation Underlying Epidermolysis Bullosa // Acta Derm Venereol. 2012. No. 92. P. 695–696.
14. Fine J. D., Bruckner-Tuderman L., Eady R. A. J. et al. Inherited Epidermolysis Bullosa: Updated Recommendations on Diagnosis and Classification // J Am Acad Dermatol. 2014. Vol. 70. No. 6. P. 1103–1126.
15. Wilson N. J., Messenger A. G., Leachman S. A., O'Toole E. A., Lane E. B., McLean W. H., Smith F. J. Keratin K6c Mutations Cause Focal Palmoplantar Keratoderma // J Invest Dermatol. 2010. No. 130. P. 425–429.
16. Pigors M., Kiritsi D., Cobzaru C., Schwieger-Briel A., Suarez J., et al. TGM5 mutations Impact Epidermal Differentiation in Acral Peeling Skin Syndrome // J Invest Dermatol. 2012. No. 132. P. 2422–2429.
17. Pigors M., Schwieger-Briel A., Leppert J., Kiritsi D., Kohlhaase J., Bruckner-Tuderman L. et al. Molecular Heterogeneity of Epidermolysis Bullosa Simplex: Contribution of EXPH5 Mutations // J Invest Dermatol. 2014. No. 134. P. 842–845.
18. Yuen W. Y., Pas H. H., Sinke R. J., Jonkman M. F. Junctional Epidermolysis Bullosa of Late Onset Explained by Mutations in COL17A1 // Br J Dermatol. 2011. No. 164. P. 1280–1284.

REFERENCES

1. Kubanov A. A., Albanova V. I., Karamova A. E. et al. Prevalence of Hereditary Epidermolysis Bullosa in the Russian Federation // Vestnik dermatologii i venerologii. 2015. No. 3. P. 21–30. (In Russian).
2. The Epidermolysis Hereditary Bullous // Orphanet Consumer Encyclopedia – First edition: Sept 2012. URL: www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/EpidermolysBulleuseHereditaire-FRfrPub11387.pdf (accessed: 13.06.2020).
3. Snarskaya E. S., Kriazheva S. S. et al. Vrozhdennyi distroficheskii giperplasticheskii bulleznyi epidermoliz Kokkeina-Turena // Ros. zhurn. kozhnykh i venericheskikh boleznei. 2011. No. 5. P. 34–41. (In Russian).
4. 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. No. 6. P. 1103–1126.
5. Kotalevskaya Yu. Yu., Marycheva N. M. Bulleznyi epidermoliz: osnovnye klinicheskie proiavleniya // Pediatriia. 2014. No. 4. P. 70–72. (In Russian).
6. Kubanova A. A., Murashkin N. N. Osobennosti sovremennogo techeniya i epidemiologiya bulleznogo epidermoliza v Krasnodarskom krae // Vestnik dermatologii i venerologii. 2011. No. 1. P. 59–65. (In Russian).
7. Fine J. Inherited Epidermolysis Bullosa // Orphanet J Rare Dis. 2010. No. 5. P. 12. DOI 10.1186/1750-1172-5-12.
8. Fine J. D. Epidermolysis Bullosa Registries and the Epidemiology of Epidermolysis Bullosa (EB) // Blistering Diseases. 2015. No. 1. P. 265–274. DOI 10.1007/978-3-662-45698-9_22.
9. Novikov P. V. Pravovye aspekty redkikh (orfannykh) zabolevanii v Rossii i v mire // Meditsina. 2013. No. 4. P. 50–70. (In Russian).
10. Federalnye klinicheskie rekomendatsii po vedeniiu bolnykh vrozhdenym bulleznyim epidermolizom. Moscow, 2015. 24 p. (In Russian).
11. Rodin A. Yu., Serdiukova E. A., Shchava S. N. Neinfektsionnye bulleznye dermatozy. Volgograd: Izd-vo VolgGMU, 2013. 132 p. (In Russian).
12. Kiritsi D., Pigors M., Tantcheva-Poor I., Wessel C., Arin M. J., Kohlhaase J. et al. Epidermolysis Bullosa Simplex Ogra Revisited // J Invest Dermatol. 2013. No. 133. P. 270–273.
13. Yuen W. Y., Pasmooij A., Stellingma C., Jonkman M. F. Enamel Defects in Carriers of a Novel LAMA3 Mutation Underlying Epidermolysis Bullosa // Acta Derm Venereol. 2012. No. 92. P. 695–696.
14. Fine J. D., Bruckner-Tuderman L., Eady R. A. J. et al. Inherited Epidermolysis Bullosa: Updated Recommendations on Diagnosis and Classification // J Am Acad Dermatol. 2014. Vol. 70. No. 6. P. 1103–1126.
15. Wilson N. J., Messenger A. G., Leachman S. A., O'Toole E. A., Lane E. B., McLean W. H., Smith F. J. Keratin K6c Mutations Cause Focal Palmoplantar Keratoderma // J Invest Dermatol. 2010. No. 130. P. 425–429.
16. Pigors M., Kiritsi D., Cobzaru C., Schwieger-Briel A., Suarez J., et al. TGM5 mutations Impact Epidermal Differentiation in Acral Peeling Skin Syndrome // J Invest Dermatol. 2012. No. 132. P. 2422–2429.
17. Pigors M., Schwieger-Briel A., Leppert J., Kiritsi D., Kohlhaase J., Bruckner-Tuderman L. et al. Molecular Heterogeneity of Epidermolysis Bullosa Simplex: Contribution of EXPH5 Mutations // J Invest Dermatol. 2014. No. 134. P. 842–845.
18. Yuen W. Y., Pas H. H., Sinke R. J., Jonkman M. F. Junctional Epidermolysis Bullosa of Late Onset Explained by Mutations in COL17A1 // Br J Dermatol. 2011. No. 164. P. 1280–1284.

19. Natsuga K., Nishie W., Nishimura M. et al. Loss of Interaction between Plectin and Type XVII Collagen Results in Epidermolysis Bullosa Simplex // *Human Mutation*. 2017. No. 9. P. 1666–1670. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/humu.23344> (дата обращения: 13.06.2020).
20. Kamaguchi M., Iwata H., Ujiie H., Natsuga K., Nishie W., Kitagawa Y., Shimizu H. High Expression of Collagen XVII Compensates for its Depletion Induced by Pemphigoid IgG in the Oral Mucosa // *Journal of Investigative Dermatology*. 2018. No. 3. P. 1707–1715. DOI 10.1016/j.jid.2018.03.002.
21. Альбанова В. И., Гольченко В. А. Лечение буллезного эпидермолиза // *Рос. журн. кожных и венерич. болезней*. 2013. № 4. С. 21–24.
22. Сердюкова Е. А., Попов В. В. Лечение врожденного буллезного эпидермолиза у детей // *Лекарств. вестн.* 2016. Т. 10, № 4 (64). С. 43–47.
23. Goldschneider K. R., Good J., Harrop E. et al. Pain Care for Patients with Epidermolysis Bullosa: Best Care Practice Guidelines // *BMC Medicine*. 2014. No. 12. P. 178.
24. Fujita Y., Abe R., Inokuma D., Sasaki M., Hoshina D., Natsuga K. et al. Bone Marrow Transplantation Restores Epidermal Basement Membrane Protein Expression and Rescues Epidermolysis Bullosa Model Mic // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010. No. 107 (32). P. 14345–14350. DOI 10.1073/pnas.1000044107.
25. Tukaj S., Bieber K., Witte M. et al. Calcitriol Treatment Ameliorates Inflammation and Blistering in Mouse Models of Epidermolysis Bullosa Acquisita // *Journal of Investigative Dermatology*. 2018. Vol. 138, P. 301–309. DOI 10.1016/j.jid.2017.09.009.
19. Natsuga K., Nishie W., Nishimura M. et al. Loss of Interaction between Plectin and Type XVII Collagen Results in Epidermolysis Bullosa Simplex // *Human Mutation*. 2017. No. 9. P. 1666–1670. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/humu.23344> (accessed: 13.06.2020).
20. Kamaguchi M., Iwata H., Ujiie H., Natsuga K., Nishie W., Kitagawa Y., Shimizu H. High Expression of Collagen XVII Compensates for its Depletion Induced by Pemphigoid IgG in the Oral Mucosa // *Journal of Investigative Dermatology*. 2018. No. 3. P. 1707–1715. DOI 10.1016/j.jid.2018.03.002.
21. Albanova V. I., Golchenko V. A. Lechenie bulleznogo epidermoliza // *Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei*. 2013. No. 4. P. 21–24. (In Russian).
22. Serdyukova E. A., Popov V. V. Lechenie vrozhdennogo bulleznogo epidermoliza u detei // *Lekarstvennyi vestnik*. 2016. Vol. 10, No. 4 (64). P. 43–47. (In Russian).
23. Goldschneider K. R., Good J., Harrop E. et al. Pain Care for Patients with Epidermolysis Bullosa: Best Care Practice Guidelines // *BMC Medicine*. 2014. No. 12. P. 178.
24. Fujita Y., Abe R., Inokuma D., Sasaki M., Hoshina D., Natsuga K. et al. Bone Marrow Transplantation Restores Epidermal Basement Membrane Protein Expression and Rescues Epidermolysis Bullosa Model Mic // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010. No. 107 (32). P. 14345–14350. DOI 10.1073/pnas.1000044107.
25. Tukaj S., Bieber K., Witte M. et al. Calcitriol Treatment Ameliorates Inflammation and Blistering in Mouse Models of Epidermolysis Bullosa Acquisita // *Journal of Investigative Dermatology*. 2018. Vol. 138, P. 301–309. DOI 10.1016/j.jid.2017.09.009.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Сомова Татьяна Михайловна – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры детских болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.
E-mail: tatyana_somova@bk.ru

ABOUT THE AUTHOR

Tatyana M. Somova – Candidate of Sciences (Medicine), Senior Lecturer, Children's Diseases Department, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.
E-mail: tatyana_somova@bk.ru