

ДИСТРОФИЧЕСКИЙ БУЛЛЕЗНЫЙ ЭПИДЕРМОЛИЗ В СОЧЕТАНИИ С ВРОЖДЕННЫМИ КОНТРАКТУРАМИ ВЕРХНИХ И НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

© Агранович О.Е., Буклаев Д.С., Тихоненко Т.И.

ФГБУ «НИДОИ им. Г. И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург

Буллезный эпидермолиз (БЭ)— это редкое наследственное заболевание, его главный признак — образование пузырей и мокнущих ран (эрозий) на коже и слизистых оболочках, возникающих при незначительном травмировании. Клинические проявления заболевания могут варьировать от локализованных пузырей на руках и стопах до генерализованных высыпаний по всему кожному покрову, а также с поражением слизистой оболочки внутренних органов. В настоящее время выделено четыре основные группы БЭ: простой, промежуточный, дистрофический и синдром Киндлера. Мутации вызывают изменения в структуре белков, ответственных за адгезию между слоями дермы, что и приводит к образованию везикул. Лечение БЭ представляет собой сложную задачу вследствие отсутствия возможности прямого воздействия на патогенез заболевания, и его основной целью является купирование существующих кожных проявлений и предотвращение появления новых элементов. В статье приводится описание основных типов БЭ, видов современной диагностики и лечения заболевания, а также представлен клинический случай редкого сочетания двух тяжелых патологий — дистрофического буллезного эпидермолиза и артрогрипоза с поражением верхних и нижних конечностей.

Ключевые слова: буллезный эпидермолиз, артрогрипоз, сгибательные контрактуры конечностей.

Термин «буллезный эпидермолиз» (БЭ) впервые был использован в 1886 году для описания заболевания, характеризующегося повышенной травматичностью кожных покровов с последующим образованием пузырьковых элементов. В настоящий момент БЭ относят к группе редких генетических болезней, обусловленных мутациями в генах, кодирующих строение белков кератиноцитов и дермоэпидермальной пластинки. Мутации вызывают изменения в структуре белков, ответственных за адгезию между слоями дермы, что и приводит к образованию булл [1, 2].

Классификация и клинические проявления

В норме кожа имеет наружный слой, называемый «эпидермис», основной слой, называемый «дерма», а между ними располагается базальная мембрана, которая состоит из двух пластинок: светлой (*lamina lucida*) и темной (*lamina densa*). Согласно Третьему международному согласительному совещанию по диагностике и классификации

буллезного эпидермолиза [3] в настоящее время выделяют четыре основные группы БЭ в зависимости от расположения белков-мишеней и уровня пузырей: простой (*epidermolytic*), промежуточный (*lucidolytic*), дистрофический (*dermolytic*) и синдром Киндлера (рис. 1).

Простой буллезный эпидермолиз (ПБЭ, EBS) наследуется по аутосомно-доминантному типу, но в редких семьях, особенно имеющих кровное родство, заболевание может передаваться и аутосомно-рецессивно. Мутации, локализующиеся в структуре кератина-5, -14, плектине и $\alpha\beta 4$ -интегрине, вызывают активацию лизиса кератиноцитов и, как следствие, образование буллезных элементов интраэпидермально. В настоящее время выделяют два основных типа ПБЭ (локальный и генерализованный) и 12 подтипов. Клинические проявления могут варьировать от легкой локальной формы (высыпания располагаются преимущественно на кистях и стопах) до тяжелой генерализованной формы, приводящей к летальному исходу [1, 4–7].

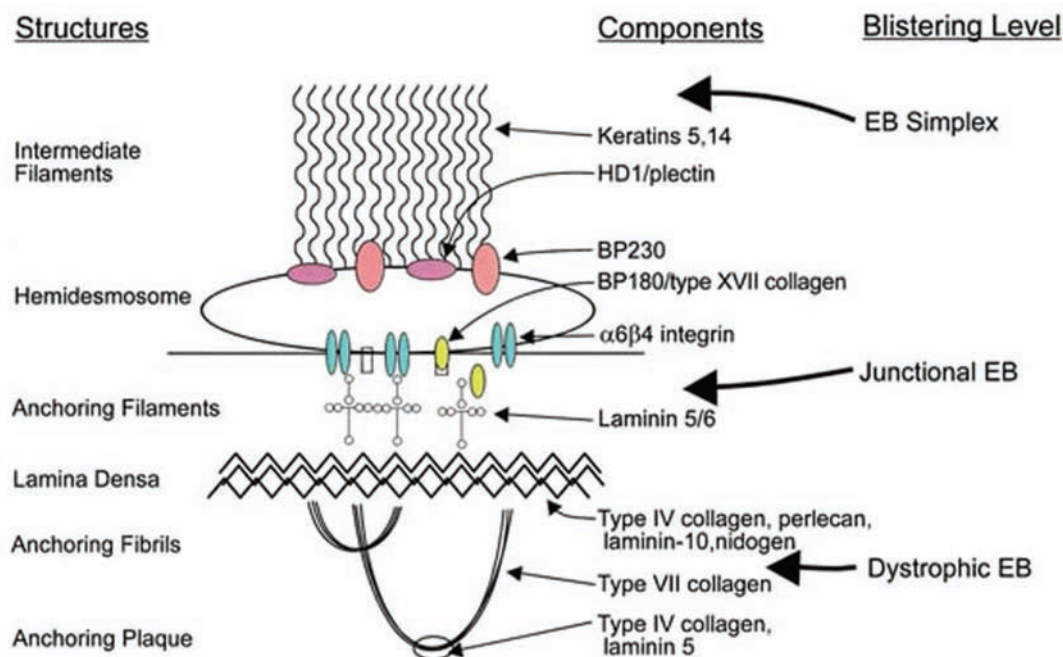


Рис. 1. Классификация БЭ в зависимости от уровня повреждения структур кожи (Цит. по: PathologyOutlines.com, Inc., 2002–2014)

Промежуточный буллезный эпидермолиз (ПоБЭ, JEB) имеет аутосомно-рецессивный тип наследования и включает в себя мутации в генах, кодирующих синтез плектина, коллагена XVII типа, $\alpha 6 \beta 4$ -интегрин или одну из трех цепей ламинина-332, что вызывает нарушение формирования гемидесмосом и фиксации соединительных волокон. Клинически определяются множественные буллезные элементы, имеющие большую площадь поражения кожи. Характерной особенностью данного типа БЭ является образование грануляционной ткани в области лица, спины, подмышечных впадин. Выделяют три основных подтипа ПоБЭ: Херлитца, не-Херлитца и ПоБЭ с атрезией пилорического отдела желудка [4, 6, 7].

Подтип Херлитца — наиболее тяжелый генерализованный вариант буллезного эпидермолиза. Обширные раневые дефекты определяются с рождения ребенка и обуславливают частые септические осложнения, тяжелые белково-электролитные нарушения, обезвоживание, выраженную гипотрофию. Наличие внекожных буллезных элементов (в области пищевода, желудка, дыхательных путей, кишечника, мочеполовой системы) приводит к тяжелой полиорганной недостаточности, и нередко дети погибают в возрасте до двух лет.

При подтипе не-Херлитца у пациентов, кроме генерализованных пузырей, определяются грубые, утолщенные ногтевые пластинки, атрофические рубцы, нарушение формирования зубной эмали,

рубцовые аллопеции. Однако внекожные проявления за исключением стеноза гортани и трахеи встречаются крайне редко.

Дистрофический буллезный эпидермолиз (ДБЭ, DEB) наследуется как по аутосомно-доминантному (ДДБЭ), так и по аутосомно-рецессивному типу (РДБЭ). В обоих случаях заболевание развивается вследствие мутации в гене, отвечающем за синтез коллагена VII типа (COL7A1). Буллы при этом образуются между базальной мембраной и дермой [1, 3, 7–9].

Доминантный тип ДБЭ характеризуется наличием сливных буллезных элементов уже при рождении ребенка. Течение в большинстве случаев генерализованное, однако буллы могут локализоваться только на нижних конечностях, локтях или коленях вследствие механической травматизации. Рецидивирующее течение приводит к формированию милий, атрофических рубцов, особенно на конечностях, а также ониходистрофии и в конечном счете к утрате ногтей. Однако тяжелые вторичные деформации верхних и нижних конечностей, а также внекожные проявления встречаются редко.

Рецессивный генерализованный тип (ранее Аллопо — Сименса) имеет тяжелое клиническое течение, определяется генерализованное образование пузырей и эрозий с последующим формированием атрофических рубцов, ониходистрофии, с утратой ногтей, а также развитием тяжелых псевдосиндактилий кистей и стоп. Кроме того,

с возрастом развиваются контрактуры локтевых и коленных суставов, кистей и стоп. Вовлечение в процесс слизистой желудочно-кишечного тракта приводит к формированию вторичной микростомии, повреждению слизистой пищевода с формированием его рубцовых стенозов и нарушением функции глотания, что в комплексе усугубляет нутритивную недостаточность, вызывает хроническую анемию, задержку роста и остеопороз. У пациентов с данным подтипом крайне высокий риск образования агрессивных плоскоклеточных карцином.

РДБЭ генерализованный, другой (не Аллопо — Сименса): характеризуется локализацией пузырей на руках, ногах, коленях и локтях, иногда на сгибах, на туловище. Заболевание протекает менее тяжело, чем тяжелый генерализованный подтип РДБЭ, заживление происходит без образования рубцов.

Синдром Киндлера является чрезвычайно редким рецессивным генодерматозом, который включает в себя мутации в гене, кодирующем структурный белок Kindlin-1 [7]. Пузыри образуются в любом слое кожи. При синдроме Киндлера имеет место генерализованное повреждение кожных покровов, а также поражение слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, в том числе с образованием анального стеноза. У данных пациентов повышен риск развития плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта.

Диагностика

Учитывая схожесть клинической картины различных видов БЭ, самой большой ошибкой является попытка в неонатальном периоде определить тип и подтип БЭ без соответствующего тестирования. Даже в пределах одного подтипа, с той же мутацией пациенты могут иметь различную клиническую картину.

В зависимости от периода проведения диагностических мероприятий их можно подразделить на пренатальные и постнатальные.

Биопсия кожи. Исследование биопсии кожи методом трансмиссионной электронной микроскопии и/или иммунофлюоресцентной визуализации антител-антигенов является одним из способов установления диагноза ДБЭ. Следует отметить важность правильного выполнения забора биоптата. Биопсия должна быть взята из переднего края свежего (< 12 часов) или вскрывшегося пузыря, с захватом некоторого количества неизменной прилегающей кожи, так как претерпевшие изменения волдыри могут давать неясный морфологический диагноз.

Для предварительной диагностики — на каком из уровней кожи произошло повреждение и какие именно белки вовлечены в процесс — в настоящее время используется *иммунофлюоресценция*. Метод основан на связывании моноклональных антител с белками (антигенами), присутствующими в норме. Если специфические антигены отсутствуют, соответственно, будет отсутствовать окрашивание и выявление недостающих белков, что позволит установить тип, а иногда и подтип БЭ. Например, при ДБЭ окрашивание коллагена VII с использованием антител уменьшается или отсутствует. При легкой форме окрашивание коллагена VII может оказаться нормальным, однако ниже *lamina densa* и ниже окрашенного коллагена VII можно визуализировать расщепление плоскости структур дермы в виде пузырьков или микропузырьков. В то же время нормальное окрашивание для других антигенов (например, ламинин-332, коллаген XVII, плектин, $\alpha\beta 4$ -интегрин и кератин-5 и -14) подтверждает диагноз ДБЭ [10, 11].

Тем не менее, особенно при легких формах БЭ, косвенных данных иммунофлюоресцентного исследования не достаточно, чтобы поставить диагноз, так как выявляются почти нормальные уровни антигенов и не наблюдается расщепления слоев.

В таких случаях выполняется *трансмиссионная электронная микроскопия*, которая является «золотым стандартом» для диагностики БЭ. Электронно-микроскопическое исследование биоптата кожи визуализирует структуры зоны базальной мембраны, в частности, может определить количество и морфологию анкерных фибрилл, наличие и морфологию гемидесмосом, кератина промежуточных филаментов. Так, при всех формах ПБЭ расщепление визуализируется на уровне *lamina lucida* базальной мембраны эпидермиса или чуть выше базальной мембраны, на уровне гемидесмосом низкого уровня эпидермиса. При типе Херлитца определяется значительное уменьшение количества гемидесмосом, их гипоплазия, а также выраженное снижение количества скрепляющих нитей. При типе не-Херлитца гемидесмосомы могут быть гипоплазированы, количество скрепляющих нитей снижено. При некоторых формах ДБЭ в периоде новорожденности коллаген VII типа может задерживаться внутриклеточно в базальном слое эпидермиса вместо того, чтобы перемещаться в зону базальной мембраны.

Генетический анализ. В настоящее время при четырех основных типах БЭ известно до 24 генетических подтипов заболевания. Идентификации типа наследования, анализ структуры ДНК выполняются с целью определения локализации му-

тации, ее типа, что важно для определения дальнейшего прогноза течения заболевания, а также для оценки вероятности рождения ребенка с данным заболеванием у родителей, либо уже имеющих детей с БЭ, либо которые сами имеют данное заболевание. После того, как генетическая мутация идентифицируется в семье, возможно осуществление пренатальной диагностики, начиная с 11 недели беременности путем выполнения амниоцентеза, биопсии хорионических ворсинок. При выполнении экстракорпорального оплодотворения в семьях с БЭ возможно проведение преимплантационной генетической диагностики [12, 13].

Немаловажную роль генетическое картирование играет и в разработке специфичной терапии с использованием препаратов генной инженерии, что в настоящее время является наиболее перспективным методом патогномоничного лечения.

Лечение

Лечение БЭ представляет собой комплекс мероприятий, направленных как на купирование существующих проявлений, так и на предотвращение появления новых элементов.

Свежие везикальные элементы следует вскрывать и дренировать, чтобы предотвратить дальнейшее распространение процесса от давления жидкости [6, 10]. В большинстве случаев повязки в области пузырей состоят из трех слоев. Первый (основной) слой должен свободно прилегать к поверхности кожи, чтобы не производить дополнительную травму и не повреждать верхние слои эпидермиса. Первичные слои могут состоять из повязок, пропитанных смягчающими (сетка на вазелиновой основе) местными антисептическими препаратами (Adaptic®, Xeroform®), обладать антиадгезивными свойствами (например, Telfa® или N-terface®). Также используются силиконовые повязки без липкого слоя (например, Mepitel® или Mepilex®). Для профилактики и лечения инфекции, а также ускорения ранозаживления в основном слое могут использоваться эпителизирующие мази (солкосерил, пантенол), препараты, содержащие оксид цинка и обладающие антисептическими свойствами (антибиотики, серебро). Использование местных глюкокортикоидных препаратов может приводить к ухудшению местного статуса и должно применяться в течение короткого времени в тяжелых случаях БЭ. Второй слой обеспечивает фиксацию основного и составляет многослойность повязки для увеличения активности пациента без механической травматизации. Третий слой обычно обладает эластичными свойствами, что обеспечивает общую целостность

повязки (например, Tubifast®, Coban®). Однако у пациентов с ПБЭ, в отличие от других типов, чрезмерное бинтование может привести к увеличению количества пузырей, по-видимому, в результате повышения местной температуры и потоотделения. Таким пациентам необходимо применять адгезивные повязки с минимальным количеством дополнительных слоев [6].

Немаловажной проблемой является изготовление ортопедической обуви для пациентов с БЭ, которая должна быть атравматичной и удобной, чтобы предотвратить формирование пузырей. В настоящее время разработана одежда, содержащая серебряные нити, что позволяет уменьшить инфицирование поврежденных поверхностей, в том числе при ходьбе. Все дети с БЭ нуждаются в постоянном реабилитационном лечении, включающем различные виды физиотерапевтических процедур. Адекватное реабилитационное лечение позволяет выполнять эффективную разработку стойких контрактур суставов, что уменьшает количество оперативных вмешательств на верхних и нижних конечностях. Однако закрепление результатов лечения с помощью фиксирующих ортезов представляет значительную проблему у данных детей вследствие повышенного травмирования кожи при жесткой фиксации, этим и обусловлен высокий процент рецидивов деформаций [12].

Британская ассоциация дерматологов сообщила о применении инъекций ботулинического токсина в область стоп с целью снижения болевого синдрома у пациентов с обширными буллами подошвенной поверхности. Средняя продолжительность эффекта составляла 3 месяца. Электронно-микроскопическое исследование показало исчезновение внутриэпидермальных расслоений на фоне ботулинотерапии [14]. Однако в настоящее время наиболее широко используется местное применение препаратов алюминия для снижения потоотделения в области стоп.

Хирургическое лечение применяется для коррекции вторичных деформаций (псевдосиндактилий), контрактур верхних и нижних конечностей, для закрытия обширных кожных дефектов, в том числе с использованием «гибридных» кожных трансплантатов, содержащих кератиноциты пациента и донорские фибробласты [9, 15]. В настоящее время активно развивается генная терапия БЭ, за которой будущее лечения этой сложной категории больных. Замена дефектного гена на нормально функционирующий — одна из основных целей генной терапии. Таким образом, рецессивный ДБЭ — идеальная модель для генной терапии, так как все его варианты вызваны мута-

циями в одном гене (COL7A1), кодирующем коллаген VII типа, ключевой компонент крепления фибрилл, соединяющих эпидермис и дерму.

Введение пациентам с РДБЭ мезенхимальных стромальных клеток (МСК) — одно из новых направлений клеточной терапии. Согласно последним исследованиям применение МСК улучшает и ускоряет ранозаживление путем стимуляции производства ангиопротективных факторов, таких как XVII фактор роста эндотелия, а также оказывает опосредованное иммунодепрессивное воздействие путем активации фактора некроза опухоли, который, в свою очередь, уменьшает местные воспалительные реакции. Однако до настоящего момента не изучены механизмы миграции клеток МСК к зоне поражения, а также необходима оценка частоты развития тяжелых побочных эффектов (например, реакции трансплантат против хозяина).

В 3-ю стадию вошло исследование инъекций WT-фибробластов пациентам с дистрофической формой БЭ, проводимое Международной исследовательской ассоциацией помощи детям с ДБЭ (DeBRA). Согласно этим данным подкожное введение фибробластов приводит к появлению новых отложений коллагена VII типа и полной регенерации слоев, ранее пострадавших [15–17].

Несмотря на преимущественно кожные проявления эпидермолиза, коррекция его внекожных проявлений не менее важна. Наличие язвенных элементов в ротовой полости, микростомии, стеноза пищевода, нарушение переваривания и всасывания, с одной стороны, и постоянное увеличение потребности в энергии и питательных веществах — с другой, приводят к замедлению репарации кожных покровов и возникновению воспалительных и инфекционных процессов. Поэтому в комплексном лечении БЭ важную роль играет восполнение белково-энергетической недостаточности, коррекция водно-электролитных нарушений у детей раннего возраста, остеиндуктивная терапия (витамин D₃, препараты кальция), а также хирургическое лечение вторичных стриктур желудочно-кишечного тракта [18].

Таким образом, не существует единого подхода в диагностике и лечении буллезного эпидермолиза. Сложность дифференциальной диагностики подтипов приводит к запоздалому специфичному лечению и раннему развитию тяжелых осложнений.

Описание клинического случая

Пациент Х. поступил в клинику артрогрипоза НИДОИ им Г.И. Турнера в возрасте 5 месяцев из детского дома с направляющим диагнозом:

«Рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз. Артрогрипоз с поражением верхних и нижних конечностей». Из анамнеза известно, что ребенок от IV беременности (1–3 девочки здоровы) близкородственного брака, роды в срок в головном предлежании. При рождении у ребенка отмечались сгибательные контрактуры правого локтевого и обоих коленных суставов до 90°, эквино-вальгусная деформация обеих стоп, на основании чего ребенку поставлен диагноз: «Артрогрипоз с поражением верхних и нижних конечностей». При этом в области ладонных поверхностей определялись обширные мацерации по типу «перчатки». На 9-е сутки жизни ребенок переведен для дальнейшего лечения в ДГБ № 1. В динамике в области стоп и кистей образовались эрозии с признаками инфицирования, в связи с чем ребенок получал местное консервативное лечение. Мальчик консультирован дерматологами СПбГПМА — поставлен диагноз: «Рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз». При выписке из стационара нижние конечности были фиксированы пластиковыми ортезами для фиксации стоп в максимально возможном правильном положении, однако выраженная травматизация кожных покровов не позволила ребенку носить их длительное время. В отделение артрогрипоза ребенок поступил для консервативного лечения деформаций нижних конечностей. При клиническом осмотре в области кистей визуализировались множественные буллезные элементы неправильной формы: свежие в области правой кисти и вскрывшиеся в области левой, без выраженных воспалительных проявлений (рис. 2). Также определялась сгибательная контрактура правого локтевого сустава до 130°.

В области нижних конечностей: выявлены сгибательно-приводящие контрактуры тазобедренных суставов, сгибательные контрактуры коленных суставов до 140° (рис. 3).

Стопы имели стойкое эквино-вальгусное положение с максимальной тыльной флексией до 20°. Первые пальцы обеих стоп также имели сгибательно-приводящие контрактуры (рис. 4).

По данным рентгенографии выявлялось отведение переднего отдела стопы и пронация заднего (рис. 5).

В области пальцев стоп определялись вскрывшиеся буллезные элементы до 1,5 × 0,5 см с умеренной гиперемией. На подошвенной поверхности в области пятки левой стопы визуализировался обширный поверхностный везикальный элемент в стадии эпителизации.

Учитывая наличие открытых раневых поверхностей в области стоп, лечение было решено на-



Рис. 2. Внешний вид кистей при поступлении



Рис. 3. Сгибательная контрактура коленных суставов. Внешний вид при поступлении



Рис. 4. Внешний вид стоп при поступлении



Рис. 5. Рентгенография стоп при поступлении (боковая и прямая проекции)

чать с наложения многослойных повязок с ранозаживляющими мазями, в том числе с препаратами цинка. Назначены курсы физиотерапевтического лечения в виде поляризованного света на участки деэпителизированных тканей. После стабилизации кожных проявлений проводилось этапное гипсование эквино-вальгусной деформации стоп с ахиллотомией с двух сторон. Проводилась нутритивная поддержка белковыми препаратами, а также интенсивная терапия микроэлементами, содержащими оксид цинка, ионы кальция, фосфора и марганца. В комплексную терапию входил витамин D₃ в возрастных дозировках.

Наличие сопутствующего БЭ обусловило необходимость более частой смены гипсовых повязок, на первых этапах она производилась каждые четыре дня, так как при увеличении длительности иммобилизации резко ухудшалось состояние кожных покровов: увеличивалось количество свежих

буллезных элементов и формировались участки обширных мацераций. Таким образом, для полной коррекции положения стоп понадобилось 8 гипсовых повязок (рис. 6).

Сгибательные контрактуры правого локтевого и коленных суставов тоже требуют этапного гипсования. Однако, по-нашему мнению, его целесообразно проводить в более позднем возрасте, так как выраженная белково-нутритивная недостаточность сама по себе способствует образованию новых буллезных элементов даже без механического воздействия. В то же время необходимость длительного ношения гипсовых повязок будет увеличивать риск формирования обширных эпидермальных дефектов и, как следствие, развития генерализованного инфицирования кожных покровов. Следует отметить, что лечение сгибательных контрактур коленных суставов возможно только после стойкой коррекции деформации стоп.



Рис. 6. Результат этапного лечения вальгусного положения стоп

Обсуждение

Как уже отмечалось, серьезной проблемой является дальнейшее ортезирование пациента для предотвращения рецидива деформации. Данная ситуация усугубляется наличием сопутствующего артрогрипоза, при котором ношение жестких ортезов не исключает возвращение стойкой деформации. Даже самые современные фиксирующие средства, к сожалению, не рассчитаны на сочетание столь сложных заболеваний.

Заключение

Таким образом, все дети с подозрением на буллезный эпидермолиз должны проходить точную верификацию диагноза с помощью генетического картирования для определения оптимальной тактики дальнейшего лечения и общего прогноза. Сочетание тяжелой формы буллезного эпидермолиза и артрогрипоза требует особого подхода к консервативному и оперативному лечению данной группы пациентов, делает необходимой тщательную подготовку к выполнению этапных гипсований и других консервативных мероприятий. Создание нового поколения фиксирующих ортезов и разработка плана индивидуальных реабилитационных программ должны улучшить качество жизни пациентов и их социальную адаптацию.

Список литературы

- Intong LR, Murrell DF. Inherited epidermolysis bullosa: new diagnostic criteria and classification. *Clin Dermatol*. 2012;30:70-7. doi: 10.1016/j.clindermatol.2011.03.012.
- Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61:387-402. doi: 10.1016/j.jaad.2009.03.053.
- Fine JD, Eady RA, Bauer EA, et al. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:931-950. doi: 10.1016/j.jaad.2008.02.004.
- Bolling MC, Lemmink HH, Jansen GH, Jonkman MF. Mutations in KRT5 and KRT14 cause epidermolysis bullosa simplex in 75 % of the patients. *Br J Dermatol*. 2011;164:637-44. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10146.x.
- Pfendner EG, Bruckner AL. Epidermolysis Bullosa Simplex. Initial Posting: October 7, 1998; Last Update: September 1, 2011. doi: 10.1007/springerreference_35076.
- Pope E, Lara-Corrales I, Mellerio J, et al. A consensus approach to wound care in epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:904-17. doi: 10.1016/j.jaad.2012.01.016.
- Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, et al. Inherited epidermolysis bullosa: Updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:1103-26. doi: 10.1016/j.jaad.2014.01.903.
- Murrell D. Epidermolysis Bullosa: Part I – Pathogenesis and Clinical Features. 1 ed. Vol. 28-1. *Dermatologic Clinics*. Elsevier, 2010. doi: 10.1016/j.det.2009.10.020.
- Woodley DT, Chen M. Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa: Advances in the laboratory leading to new therapies. *J of Investigative Dermatology*. 2015;135:1705-1707. doi: 10.1038/jid.2015.149.
- Bruckner-Tuderman L. Dystrophic epidermolysis bullosa: pathogenesis and clinical features. *Dermatol Clin*. 2010;28:107-114. doi: 10.1016/j.det.2009.10.020.
- Soro L, Bartus C, Purcell S. Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa: A review of disease: Pathogenesis and update on future therapies. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2015;8(5):41-46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4445895/>
- DEBRA International. Available from: <http://www.debra-international.org/debra.html>
- Liu N, Guo H, Kong X, Shi H, et al. COL7A1 gene mutation analysis of dystrophic epidermolysis bullosa and prenatal diagnosis. *Exp Dermatol*. 2015;95(4):277-82. PMID: 25877244.
- Swartling C, Karlqvist M, Hymnelius K, et al. Botulinum toxin in the treatment of sweat-worsened foot problems in patients with epidermolysis bullosa simplex and pachyonychia congenita. *Br J Dermatol*. 2010;163(5):1072-6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09927.x.
- Wong T, Gammon L, Liu L, et al. Potential of fibroblast cell therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol*. 2008;128:2179-89. doi: 10.1038/jid.2008.78.
- Woodley DT, Wang X, Amir M, et al. Intravenously injected recombinant human type VII collagen homes to skin wounds and restores skin integrity of dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol*. 2013;133:1910-3. doi: 10.1038/jid.2013.10.
- Hovnanian A. Systemic protein therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa: how far are we from clinical translation? *J Invest Dermatol*. 2013;133(7):1719-21. doi: 10.1038/jid.2013.137.
- Zidario APC, Dutra ES, Leão DOD, Costa IMC. Nutritional aspects of children and adolescents with epidermolysis bullosa: literature review. *An Bras Dermatol*. 2015;90(2):217-23. doi: 10.1038/jid.2013.137.

DYSTROPHIC EPIDERMOLYSIS BULLOSA ASSOCIATED WITH CONGENITAL CONTRACTURES OF THE UPPER AND LOWER LIMBS: LITERATURE REVIEW

Agranovich O.E., Buklaev D.S., Tikhonenko T.I.

The Turner Scientific and Research Institute for Children's Orthopedics, Saint-Petersburg, Russian Federation

Epidermolysis bullosa (EB) is a rare hereditary disease. Its main feature is vesication and weeping sores (erosions) of the skin and mucous membranes, resulting from a minor injury. Clinical manifestations of the disease may vary from localized vesicles on the hands and feet to a generalized rash of the skin as well as lesions of the mucosa of the inner organs. At present, there are four main groups of EB: simple, intermediate, dystrophic, and Kindler syndrome. Mutations cause changes in the structure of the proteins responsible for the adhesion between layers of the dermis, leading to vesication. Treatment of EB is a challenge because

of the lack of opportunities for the direct influence on the disease process, and its main purpose is to correct the existing cutaneous manifestations and prevent the occurrence of new elements. This article describes the main types of EB, methods of current diagnosis, and treatment of the disease as well as a clinical case of a rare combination of two severe disorders: 1) dystrophic EB and 2) arthrogryposis with upper and lower limb involvement.

Keywords: Epidermolysis bullosa, arthrogryposis, flexion contractures of extremities.

Сведения об авторах

Агранович Ольга Евгеньевна — д. м. н., руководитель отделения артрогрипоза ФГБУ «НИДОИ им. Г.И. Турнера» Минздрава России. E-mail: olga_agranovich@yahoo.com.

Буклаев Дмитрий Степанович — к. м. н., заведующий отделением артрогрипоза ФГБУ «НИДОИ им. Г.И. Турнера» Минздрава России. E-mail: dsbukl@mail.ru.

Тихоненко Татьяна Ивановна — к. м. н., ведущий научный сотрудник отделения артрогрипоза ФГБУ «НИДОИ им. Г.И. Турнера» Минздрава России. E-mail: Tikhonenko_turner@mail.ru.

Agranovich Olga Evgenievna — MD, PhD, professor, head of the department of arthrogryposis. The Turner Scientific and Research Institute for Children's Orthopedics. E-mail: olga_agranovich@yahoo.com.

Buklaev Dmitry Stepanovich — MD, PhD, chief of the department of arthrogryposis. The Turner Scientific and Research Institute for Children's Orthopedics. E-mail: dsbukl@mail.ru.

Tikhonenko Tatiana Ivanovna — MD, PhD, leading research associate of the department of arthrogryposis. The Turner Scientific and Research Institute for Children's Orthopedics. E-mail: Tikhonenko_turner@mail.ru.