

На правах рукописи

Мончаковская Екатерина Сергеевна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ВРОЖДЕННЫМ
БУЛЛЕЗНЫМ ЭПИДЕРМОЛИЗОМ**

3.1.23 – Дерматовенерология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук, доцент

Кармова Арфеня Эдуардовна

Официальные оппоненты:

Мурашкин Николай Николаевич,

доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель НИИ детской дерматологии

Гаджимурадов Марат Нурмагомедович,

доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии

Ведущее научное учреждение:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Защита диссертации состоится «___» _____ 2025 г. на заседании Диссертационного совета Д 21.1.007.01 при ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России по адресу: 107076, Москва, ул. Короленко, д.3, корп.6

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России и на сайте www.cnikvi.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

кандидат медицинских наук

Кармова Арфеня Эдуардовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) представляет собой группу наследственных заболеваний кожи, для которых характерно начало с рождения или в раннем детском возрасте, непрерывное рецидивирующее течение, для тяжелых форм – ранняя смертность (Fine J.D. et al. 2014). В основе развития заболевания лежат мутации в генах, приводящие к нарушению синтеза структурных белков кожи, участвующих в прикреплении клеток эпидермиса к базальной мембране. Клинически такие изменения представлены пузырями, эрозиями и язвами, возникающими даже при незначительном травмировании кожи (Fine J.D., 2010).

В Российской Федерации эпидемиологические исследования ВБЭ носят ограниченный характер. Опубликованы данные о заболеваемости и особенностях клинической картины буллезного эпидермолиза у детей в условиях Краснодарского края (Кубанова А.А., Мурашкин Н.Н., 2011). В 2014 году впервые проведена оценка распространенности ВБЭ в Российской Федерации, которая варьировала от 0 до 19,73 на 1 000 000 населения, составляя в среднем 3,64 на 1 000 000 населения (Кубанов А.А. и др., 2015). Представляется значимым продолжение исследований, в результате которых будет получена более полная эпидемиологическая характеристика врожденного буллезного эпидермолиза на территории Российской Федерации для оптимизации и повышения качества медицинской помощи.

ВБЭ характеризуется вовлечением в патогенез более 20 структурных белков кожи, что определяет многообразие клинических проявлений заболевания (Has C. et al., 2020), в связи с чем клиническая диагностика значительно затруднена. Для диагностики ВБЭ и верификации клинического диагноза применяют метод иммунофлюоресцентного антигенного картирования (ИАК), позволяющего идентифицировать мутантный белок (Has C., Bauer J.W., Bodemer C. et al., 2020). В отечественных источниках данные о применении ИАК у больных ВБЭ отсутствуют.

Тяжелым течением отличаются пограничный и дистрофический буллезный эпидермолиз, синдром Киндлер (Fine J.D., 2010). Для данных типов ВБЭ характерно образование длительно незаживающих эрозий и язв (Mellerio J.E. et al, 2015), развитие которых определяется дефицитом коллагена VII и XVII типов, ламинина 332, $\alpha\beta 4$ -интегрина и киндлина-1 – структурных белков, играющих важную роль в процессе заживления (Cianfarani F., Zambruno G., Castiglia D., Odorisio T., 2017). Длительно незаживающие эрозии и язвы являются фактором риска развития агрессивного плоскоклеточного рака кожи, который чаще всего

встречается у больных дистрофическим и пограничным буллезным эпидермолизом (ПгБЭ) (Fine J.D. et al., 2009).

Постоянное наличие множественных эрозий и язв кожи с различным сроком существования определяет необходимость регулярного использования неадгезивных атравматических перевязочных средств (НАПС) (Denyer J. et al., 2017). Однако, применение НАПС малоэффективно в лечении длительно не заживающих эрозивно-язвенных дефектов кожи, в связи с чем, необходима разработка патогенетических методов терапии, способствующих восстановлению синтеза структурных белков кожи и тем самым стимуляции заживления.

Основным источником коллагена VII типа в коже являются фибробласты (Nyström A., 2013). У пациентов с ВБЭ фибробласты вырабатывают дефектный белок, для восстановления синтеза которого представляется актуальным введение аллогенных фибробластов (АФ) человека, способных продуцировать функционально нормальный белок. Преимуществами использования АФ являются простота культивирования, отсутствие онкогенного потенциала и низкая иммуногенность. Таким образом, применение АФ может стать перспективным методом лечения, направленным на ускорение заживления длительно незаживающих эрозий и язв.

Степень разработанности проблемы

ВБЭ представляет собой группу генодерматозов, характеризующихся различными клиническими проявлениями от локализованных высыпаний до генерализованного поражения кожного покрова. ВБЭ имеет статус орфанного заболевания. В зарубежной литературе представлены данные об эпидемиологии заболевания в различных странах Европы, США и Австралии (Danescu S., Has C., Senila S. et al, 2015, Tadini G., Gualandri L., Colombi M. et al., 2005, Pohla-Gubo G., Hintner H., 2010, Horn H.M., Priestley G.C., Eady R.A., Tidman M.J., 1997, Fine J. D. 2016, Kho Y.C., Rhodes L.M., Robertson S.J. et al., 2010). В отечественных источниках литературы имеются единичные публикации об изучении распространенности ВБЭ на территории Российской Федерации (Кубанов А. А. и др., 2015, Кубанова А. А., Мурашкин Н. Н., 2011), методах лабораторного подтверждения клинического диагноза ВБЭ на территории Российской Федерации (Коталевская Ю.Ю., 2021, А. А. Пушков, И. С. Жанин, А. В. Пахомов и др., 2022, Кубанов А.А. и др., 2018). Применение ИАК для диагностики ВБЭ и значимость этого метода в отечественной литературе не описаны.

У больных РДБЭ одним из клинических проявлений, значительно снижающих качество жизни, и приводящих к развитию ПРК, является наличие длительно не заживающих эрозий/язв (Fine J.D., Johnson L.B., Weiner M., Li K.P., Suchindran C., 2009). Возникновение таких дефектов отчасти обусловлено дефицитом синтеза коллагена VII типа, который участвует в процессе заживления

(Nyström A., Velati D., Mittapalli V.R. et al., 2013). Учитывая это, эффекта от симптоматического лечения с использованием неадгезивных перевязочных средств недостаточно для сокращения сроков заживления, в связи с чем актуальным является применение клеточных методов терапии, направленных на восстановление синтеза дефицитных структурных белков. В небольшом числе работ описаны результаты применения аллогенных фибробластов у больных тяжелым РДБЭ, продемонстрировавших улучшение заживления и восстановление экспрессии коллагена VII типа (Wong T., Gammon L., Liu L. et al., 2008; Nagy N., Almaani N., Tanaka A., 2011; Petrof G., Martinez-Queipo M., Mellerio J.E., Kemp P., McGrath J.A., 2013; Venugopal S.S., Yan W., Frew J.W., 2013).

Учитывая вышеизложенное, изучение вопросов распространенности, заболеваемости в Российской Федерации, медико-социальных характеристик больных ВБЭ, подходов к диагностике и лечению ВБЭ представляются актуальной задачей для настоящей научно-исследовательской работы.

Цель исследования – разработать подходы к диагностике и лечению больных врожденным буллезным эпидермолизом с применением аллогенных фибробластов

Задачи исследования:

1. Оценить уровень распространенности и заболеваемости врожденным буллезным эпидермолизом среди населения, представить медико-социальную характеристику и обеспеченность больных перевязочными средствами в Российской Федерации.
2. Охарактеризовать диагностическую значимость метода иммунофлюоресцентного антигенного картирования в установлении типа врожденного буллезного эпидермолиза.
3. Оценить эффективность терапии с использованием неадгезивных атравматических перевязочных средств у больных врожденным буллезным эпидермолизом с эрозиями и язвами различных сроков существования.
4. Оценить клиническую эффективность внутрикожного введения суспензии аллогенных фибробластов больным врожденным буллезным эпидермолизом с эрозивно-язвенными дефектами кожи с длительностью существования более 1 месяца.
5. Охарактеризовать динамику экспрессии белков в зоне дермо-эпидермального соединения методом иммунофлюоресцентного антигенного картирования после внутрикожного введения аллогенных фибробластов.

Научная новизна

Впервые проведена оценка распространенности врожденного буллезного эпидермолиза в Российской Федерации и структуры распределения больных врожденным буллезным эпидермолизом по типам заболевания.

Впервые разработан метод патогенетической терапии с применением аллогенных фибробластов для лечения длительно не заживающих эрозий и язв у больных врожденным буллезным эпидермолизом.

Практическая значимость

Практическая значимость работы заключается в применении метода иммуофлюоресцентного антигенного картирования, позволяющего путем определения дефицита или отсутствия синтеза конкретного структурного белка дермо-эпидермального соединения, установить клинический тип врожденного буллезного эпидермолиза.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Показатели распространенности и заболеваемости врожденного буллезного эпидермолиза в Российской Федерации соответствуют критериям орфанного заболевания, существенно различаются показатели в разных субъектах Российской Федерации, что позволяет выделить регионы с наибольшей распространенностью определенных типов врожденного буллезного эпидермолиза.
2. Метод иммуофлюоресцентного антигенного картирования повышает точность диагностики по сравнению с диагностикой, основанной на оценке клинических проявлений болезни.
3. Использование неадгезивных атравматических перевязочных средств у больных врожденным буллезным эпидермолизом с эрозиями и язвами приводит к своевременному заживлению и является эффективным методом терапии.
4. Внутрикожное введение суспензии аллогенных фибробластов является эффективным методом терапии больных врожденным буллезным эпидермолизом с длительно не заживающими эрозиями и язвами.

Внедрение результатов диссертации в практику

Основные результаты исследования внедрены и используются в практической деятельности ГБУ Республики Дагестан «Республиканский кожно-венерологический диспансер» и ГУЗ «Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер». Результаты исследования внедрены в программу обучения студентов и ординаторов, обучающихся по специальности «дерматовенерология» на кафедре кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедре дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» и на кафедре кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России.

Личный вклад автора

Соискателем сформулирована цель и определены основные задачи диссертационной работы, определены необходимые методы исследований. Соискателем самостоятельно проведен анализ российских и зарубежных источников литературы по теме исследования, по результатам которого подготовлен аналитический обзор. Соискателем разработана карта, позволяющая обобщить данные о числе больных с диагнозом ВБЭ в Российской Федерации, проведено обследование и лечение всех включенных в исследование пациентов с ВБЭ, выполнена обработка данных иммунофлюоресцентного антигенного картирования, проанализированы и систематизированы результаты терапии эрозивно-язвенных дефектов у больных врожденным буллезным эпидермолизом, сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы, а также написан текст диссертации.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность данных, полученных в ходе исследования, обоснованность выводов базируется на достаточном количестве наблюдений и использовании современных методов статистического анализа полученного материала с помощью программного пакета STATISTICA 13.0 (StatSoftInc., США). Материалы диссертации доложены на XVI Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов», Москва, 14–17 июня, 2016 г.; III национальном конгрессе по регенеративной медицине, Москва, 15–18 ноября 2017 г.; Общероссийском хирургическом форуме, Москва, 3–6 апреля 2018 г.; 25th European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Congress, Вена, Австрия. 23–27 сентября, 2016; 14th EADV Spring Symposium», Брюссель, Бельгия, 25–28 мая, 2017 г.; 15th EADV Spring Symposium, Будва, Черногория, 3–6 мая 2018 г.; 27th European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Congress, Париж, Франция, 11–16 сентября 2018 г.; 1112-м заседании Московского общества дерматовенерологов и косметологов им. А.И. Пospelова, Москва, 21 февраля 2017 г.; XVII Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов, Москва, 20–23 июня 2017 г.; XXXV Научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения: Перспективные направления диагностики и терапии в дерматовенерологии и косметологии», Москва, 26 января 2018 г.; XVIII Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов», Москва, 15–18 мая 2018 г.; XIX Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов», Москва, 18–21 июня 2019 г.; XXXVII Научно-практическая конференции с международным участием «Рахмановские чтения. Современная дерматовенерология и междисциплинарные связи». Москва, 30–31 января 2020 г.; Юбилейной научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов, посвященной 135-летию основания РОДВК. Москва, 24–25

сентября 2020 г.; XXI Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов, Москва, 7–10 сентября 2021 г.; XXII Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов, Москва, 20–23 сентября 2022 г.

Апробация диссертации проведена 29 июля 2022 года на научно-практической конференции №5 Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации

Результаты диссертационной работы отражены в 13 печатных работах, опубликованных в научных журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации. 4 из 13 статей опубликованы в рецензируемых журналах, входящих в международную систему научного цитирования Scopus. Получен патент на изобретение RU 2779997 C2: «Способ лечения больных врожденным буллезным эпидермолизом путем комбинированного применения аллогенных фибробластов человека и живого эквивалента кожи».

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 157 страницах машинописного текста и состоит из введения и 3 глав, представляющих обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 34 российских и 169 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 18 таблицами и 50 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Все лица, включенные в исследование, предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании, подписанное участником исследования или, если участник исследования был несовершеннолетним, – их родителями. Исследование выполнено в соответствии с этическими правилами Хельсинской Декларации 1975 г. (<https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>) с дополнениями 2013 г. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России (протокол №6 от 30.06.2016 г.), согласно которому оно соответствует стандартам добросовестной клинической практики и доказательной медицины. Суспензия АФ предоставлена ФГБУН «Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова» РАН. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

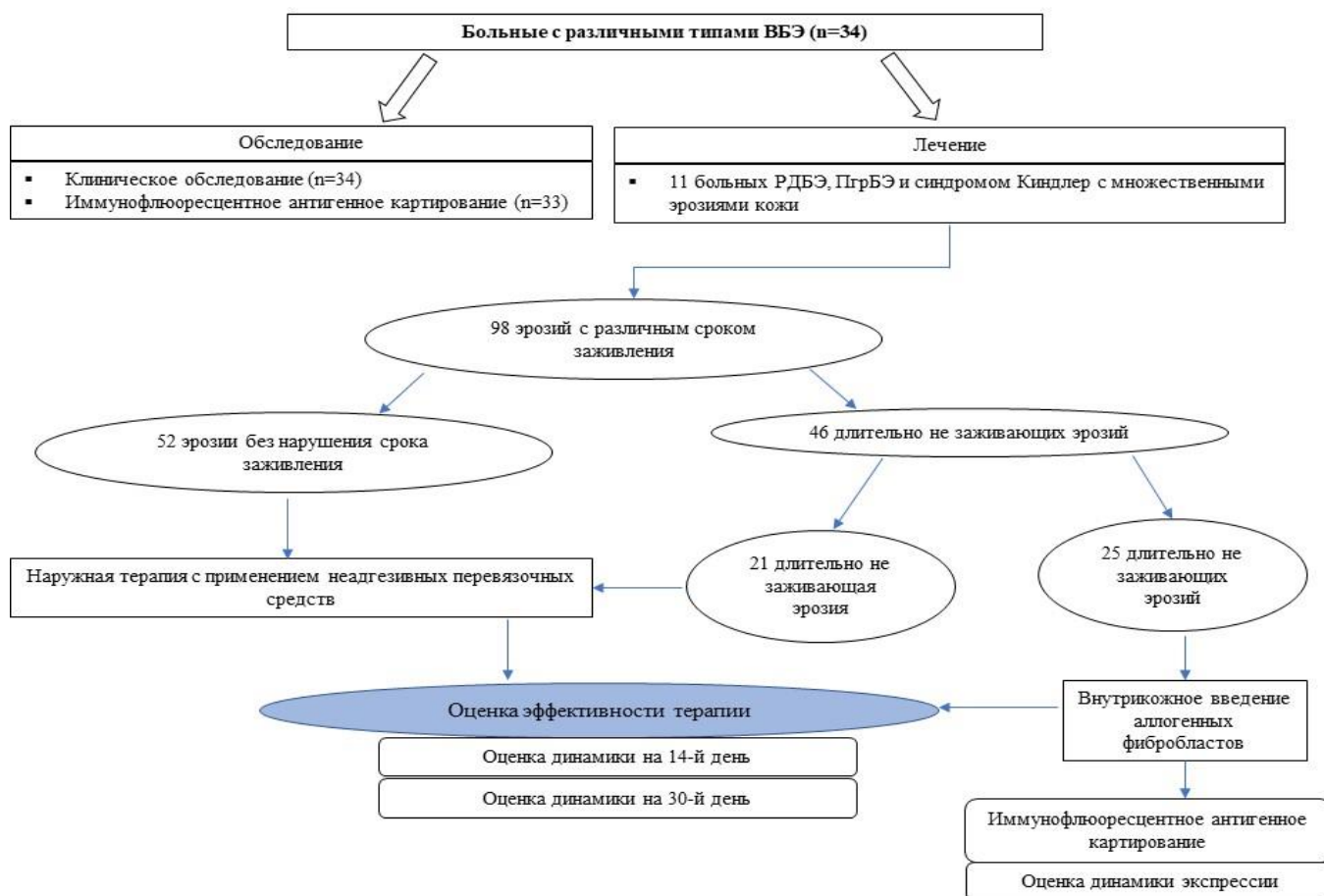


Рисунок 1 – Дизайн исследования

В исследование включены 34 больных ВБЭ, из которых было 18 женщин и 16 мужчин, в возрасте от 10 лет до 51 года, в среднем – $24,7 \pm 14,6$.

Клиническое обследование включало анализ анамнестических данных, физикальное обследование, включавшее описание эрозивно-язвенных дефектов кожи, которое учитывало длительность существования эрозий/язв, их размер, характер экссудата, характеристики дна эрозии/язвы и состояние краев и ткани, окружающей эрозию/язву, наличие субъективных ощущений в области дефекта кожи. Фотодокументирование поражений кожи проводилось до и в процессе наблюдения с использованием фотоаппарата Canon EOS 2000D EF-S 18-55 III Kit. Измерение размеров эрозий/язв проводилось контактным планиметрическим методом. Расчет площади эрозий/язв проводился по формуле $S=L \times W \times 0,785$, где L – наибольшая длина дефекта, W – наибольшая ширина дефекта. Проводился общий анализ крови с целью выявления железодефицитной анемии. Лабораторное исследование клинических и биохимических параметров крови осуществлялось в лабораторном центре ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава РФ по стандартным общепринятым методикам.

Для оценки распространенности и заболеваемости ВБЭ были разработаны карты, позволяющие обобщить данные о числе больных с диагнозом

«Врожденный буллезный эпидермолиз», их распределение по типам болезни, демографические (возраст, пол) и медико-социальные (наличие инвалидности) сведения о больных. Разработанные карты направляли в кожно-венерологические диспансеры и центры специализированной медицинской помощи субъектов Российской Федерации, оказывающие медицинскую помощь по профилю «дерматовенерология». Данные о больных получали методом выкопировки из медицинских карт пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях (учетная форма № 025у).

Распространенность ВБЭ в субъектах Российской Федерации рассчитывали как отношение числа больных ВБЭ в субъекте к численности населения субъекта в пересчете на миллион населения, заболеваемость – как отношение числа новых случаев заболевания за год в субъекте к численности населения субъекта в соответствующий год. Данные о численности населения субъектов Российской Федерации получали на сайте Федеральной службы государственной статистики.

Больным с целью подтверждения клинического диагноза и выявления дефектного белка в области дермо-эпидермального соединения было проведено определение экспрессии структурных белков (кератины 5 и 14 типов, коллагены VII и XVII типов, $\alpha 3$, $\beta 3$ и $\gamma 2$ цепи ламинина 332, $\alpha 6\beta 4$ -интегрин, плакофиллин-1, десмоплакин, плектин, киндлин-1) в биоптатах кожи методом ИАК. Исследование проводилось на конфокальном лазерном сканирующем флуоресцентном микроскопе *ex vivo* IX81S1F-S (Olympus Corp., Япония) с последующей обработкой полученных фотоизображений с использованием программного обеспечения FV10-ASW.

11 больным ВБЭ с различными клиническими подтипами ВБЭ для наружной терапии применялись НАПС и внутрикожное введение суспензии АФ. Выбор метода терапии определялся на основании длительности существования эрозивно-язвенных дефектов кожи у пациентов. По длительности существования делили на группу эрозий/язв с нормальным сроком эпителизации, при котором заживление происходило в течение 1 месяца, и на группу длительно не заживающих эрозий/язв. К длительно не заживающим эрозиям/язвам, относили те кожные дефекты, которые заживали более 1 месяца или площадь которых уменьшилась менее, чем на 30% в течение 1 месяца использования НАПС. До включения в исследование всем больным проводилась наружная терапия с использованием НАПС, которые накладывались на все эрозивно-язвенные дефекты в независимости от длительности существования.

На этапе включения в исследование у больных были выбраны 52 эрозии без нарушения сроков эпителизации и 46 длительно не заживающих эрозий/язв. На эрозии с нормальным сроком заживления накладывали НАПС. Наложение

повязок осуществлялось по размеру дефекта кожи с захватом 1-1,5 см окружающей кожи или в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Во время каждой перевязки документально фиксировалось изменение площади, количества и характера экссудата эрозивно-язвенных дефектов. Регистрировали изменения краев эрозий/язв и субъективных ощущений в области дефекта.

Из 46 длительно не заживающих эрозий/язв в края 25 эрозий проводили внутрикожное введение АФ. По периферии эрозий/язв мезотерапевтическим методом внутрикожно папульно (шприц 2 мл, игла 0,23 х 4 мм) однократно вводилась суспензия АФ общим объемом не более 1 мл, на расстоянии не более 0,5 см от края дефекта кожи, с интервалом между местами инъекций не более 1 см. Для сравнительной оценки эффективности терапии АФ на 21 длительно не заживающий эрозивно-язвенный дефект продолжили применять НАПС.

Оценка клинической эффективности проведенной терапии с применением суспензии АФ и НАПС проводилась на 14-й день и на 30-й день терапии в соответствии со следующими критериями:

1) Полное заживление эрозии или язвы – отсутствие дефекта кожи, который в результате проведенного лечения полностью эпителизировался или зарубцевался; 2) Значительное улучшение – уменьшение площади эрозии/язвы на 75%–<100%; 3) Улучшение – уменьшение площади эрозии/язвы на 25% – <75%; 4) Без изменений – уменьшение площади эрозии/язвы менее чем на 25% или отсутствие изменений по сравнению с исходными данными; 5) Ухудшение – увеличение площади и/или глубины эрозии/язвы.

Для оценки динамики экспрессии коллагена VII и XVII типов, $\alpha 3$ -, $\beta 3$ - и $\gamma 2$ -цепей ламинина 332, $\alpha 6\beta 4$ -интегрина и киндлина-1 в области дермо-эпидермальной границы после введения АФ в края 25 длительно не заживающих эрозий/язв на 14-й день повторно получали биоптат кожи из области инъекций с последующим проведением ИАК. Далее сопоставляли полученные результаты экспрессии с исходным уровнем экспрессии коллагена VII и XVII типов, $\alpha 3$ -, $\beta 3$ - и $\gamma 2$ -цепей ламинина 332, $\alpha 6\beta 4$ -интегрина и киндлина-1 до введения суспензии АФ.

Для оценки динамики экспрессии на фоне лечения исходный уровень экспрессии был условно распределен на 4 группы по степени снижения свечения антител к структурным белкам дермо-эпидермального соединения. Степеньям снижения экспрессии были присвоены условные числовые значения: 0 – отсутствие экспрессии, что характеризовалось отсутствием свечения, 1 – незначительное снижение экспрессии, при котором на большем протяжении дермо-эпидермальной границы свечение сохранено в виде широкой, непрерывной полосы, 2 – значительное снижение экспрессии, характеризующееся свечением на единичных участках дермо-эпидермального соединения в виде единичных коротких узких полос и гранул, 3 – нормальный уровень экспрессии,

соответствующий сплошной полосе свечения в зоне дермо-эпидермального соединения. Аналогичные условные числовые значения были присвоены уровню повышения экспрессии после проведенной терапии, где 0 – это отсутствие восстановления экспрессии, 1 – незначительное повышение экспрессии, 2 – выраженное повышение экспрессии, 3 – полное восстановление экспрессии.

Полученные данные обрабатывали с помощью программы Statistica 13.0 (StatSoftInc., США). Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для сравнения частоты встречаемости показателей в группах применяли критерий χ -квадрат. Для сравнения показателей, полученных при обследовании больных до и после лечения, использовали критерий Манна-Уитни и критерий Уилкоксона. Для проведения корреляционного анализа применяли критерий Спирмена. Данные представляли в виде $M \pm \sigma$. Различия считали достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка распространенности и заболеваемости ВБЭ в Российской Федерации в 2017-2019 гг.

По результатам анализа данных из разработанных карт установлено число больных ВБЭ в субъектах Российской Федерации в 2017-2019 гг. По состоянию на конец 2017 года – известно о наличии 524 пациентов в 76 субъектах, на конец 2018 года – о 511 пациентах в 63 субъектах, на конец 2019 года – о 458 пациентах из 68 субъектов. Согласно анализу, распространенность ВБЭ в Российской Федерации в 2017 году составила 4,24 на миллион населения, в 2018 году – 5,29 на миллион населения, в 2019 году – 4,44 на миллион населения (Рисунок 2).

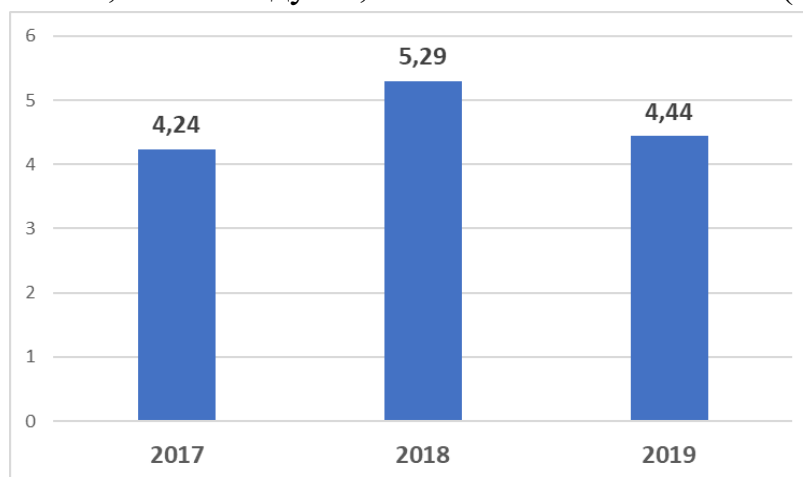


Рисунок 2 – Распространенность ВБЭ среди всего населения Российской Федерации, 2017–2019 гг.

Самые высокие показатели распространенности ВБЭ среди федеральных округов на протяжении трехлетнего периода регистрировали в Дальневосточном,

Уральском и Северо-Западном федеральных округах. Высокий показатель распространенности ВБЭ в Северо-Кавказском федеральном округе в 2018 году обусловлен крайне высокой распространенностью заболевания в Республике Дагестан (Рисунок 3).

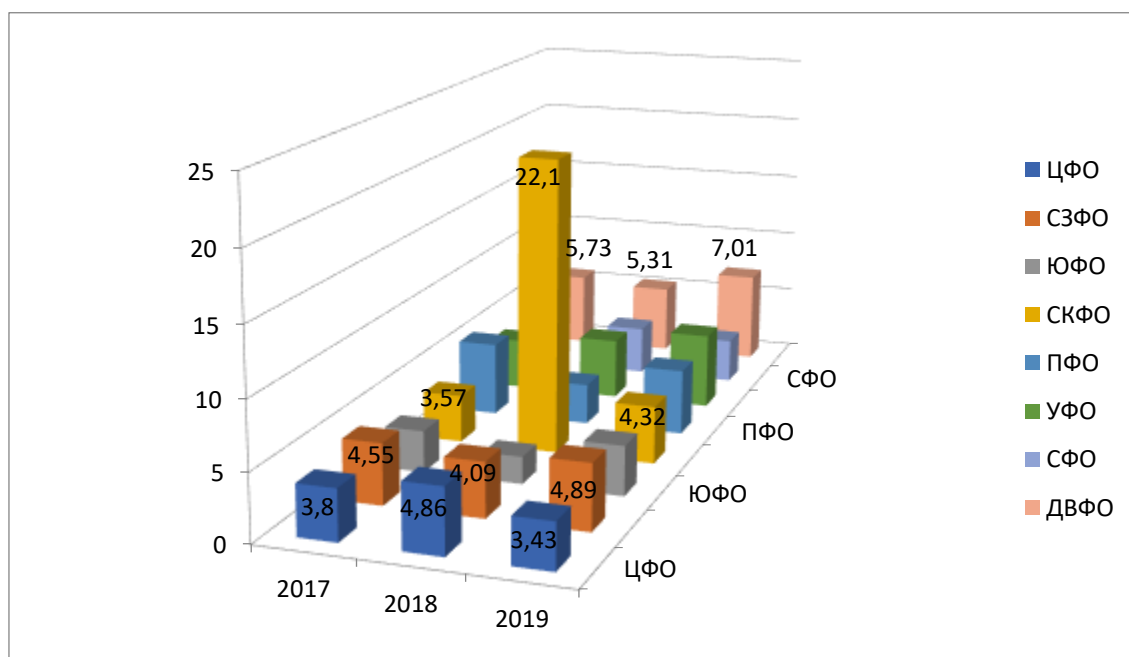


Рисунок 3 – Оценка распространенности ВБЭ в федеральных округах в 2017-2019 гг. (на миллион населения).

Показатель заболеваемости ВБЭ в пересчете на миллион населения составил 0,25 – в 2017 году, 0,22 – в 2018 году, 0,18 – в 2019 году. Диагноз ВБЭ установлен только на основании клинических и анамнестических данных 144 (33%) пациентам. Лабораторное подтверждение диагноза было проведено 84 (19%) пациенту. Гистологическое исследование было проведено 22 (5%) пациентам, РИФ – также 22 (5%) пациентам, генетическое исследование с определением мутантного гена – 40 (9%) пациентам. Данные о проведенном лабораторном исследовании отсутствуют для 207 (48%) пациентов.

Получены данные о перевязочных материалах, использовавшихся для перевязок 286 (57,7%) больных ВБЭ. Для перевязок наиболее часто использовались марлевые повязки – 134 (46,9%) больным. Мазевые повязки использовались для перевязок 120 (42,0%) больных. Неадгезивный перевязочный материал использовался для перевязок 113 (39,5%) больных. Согласно представленным данным, 2 (0,7%) больных использовали специальный перевязочный материал. Не использовали перевязочный материал 71 (14,3%) больных ВБЭ. Не представлены данные об использовании перевязочного материала 139 (28,0%) больными ВБЭ.

Таким образом, ВБЭ сопровождается низкой долей пациентов с лабораторно

подтвержденным диагнозом, низкой обеспеченностью НАПС, что требует дальнейшего изучения эпидемиологии заболевания и объемов оказания медицинской помощи данной категории больных по профилю «дерматовенерология».

Клиническая характеристика пациентов с ВБЭ

Под наблюдением находились 34 пациента с ВБЭ в возрасте от 10 лет до 51 года, в среднем – $28,32 \pm 11,85$. На основании клинического обследования и анализа анамнестических данных у 7 (25,8%) пациентов был установлен диагноз тяжелого РДБЭ, у 10 (29,42%) диагностирован среднетяжелый РДБЭ, у 2 (5,88%) – ДДБЭ, у 1 – претибиальный дистрофический буллезный эпидермолиз (2,94%). Локализованный ПгрБЭ выявлен в одном случае (2,94%). Среди клинических подтипов ПБЭ преобладал локализованный подтип, установленный 8 (23,53%) пациентам. 4-ым больным установили генерализованный (2 больных, 5,88%) и герпетиформный подтипы (2 больных, 5,88%). Синдром Киндлер установлен 1-й пациентке (2,94%).

При клиническом обследовании у всех больных выявлены пузыри и эрозии на коже головы, туловища, верхних и нижних конечностей. У больных ПБЭ, в клинической картине преобладали единичные пузыри и эрозии, преимущественно локализующиеся на коже ладоней и подошв. У больных РДБЭ и ДДБЭ наблюдалось генерализованное поражение кожного покрова и поражение слизистой оболочки полости рта. На коже и слизистых оболочках имелись пузыри с вялой крышкой, серозным, геморрагическим и гнойным содержимым, множественные эрозии с блестящим бледно-розовым и ярко-красным дном, с четкими границами, округлых, овальных и неправильных очертаний. На поверхности эрозий присутствовал серозный, гнойный и геморрагический экссудат в незначительном, умеренном или обильном количестве. У больных РДБЭ, ДДБЭ, ПгрБЭ и синдромом Киндлер наблюдались очаги рубцовой атрофии кожи, анонихии или ониходистрофия кистей и стоп.

Для проведения терапии у 11 с РДБЭ, ДДБЭ, ПгрБЭ и синдромом Киндлер больных были выбраны 98 эрозий и язв, 52 из которых были без нарушения сроков заживления. Исходная площадь составила от $0,5 \text{ см}^2$ до 300 см^2 , в среднем – $15,59 \pm 42,84 \text{ см}^2$. Длительность существования эрозий варьировала от 1 до 29 суток, в среднем – $8,64 \pm 7,23$ сут. Из 98 эрозий площадь 46 длительно не заживающих эрозий составила от $0,7 \text{ см}^2$ до 45 см^2 , в среднем – $10,15 \pm 9,56 \text{ см}^2$. Длительность варьировала от 1 месяца до 3 лет, в среднем – $91,02 \pm 211,14$ сут.

Из осложнений частичная/полная адентия диагностирована у 18 (52,94%) пациентов. Микростомия, анкилоглоссия, псевдосиндактилии и контрактуры суставов кистей и стоп наблюдались у 19 (55,88%) больных. Контрактуры локтевых и коленных суставов выявлены у 3 (8,82%) пациентов с тяжелым РДБЭ.

Деформация кистей по типу «варежки» имелись только у 2 (5,88%) пациентов с тяжелым РДБЭ. Стеноз пищевода выявлен у 14 (41,17%) больных. У 4 (11,76%) пациентов с тяжелым РДБЭ диагностирован плоскоклеточный рак кожи.

Результаты определения экспрессии кератина 5 и 14 типов, коллагена VII и XVII типов, $\alpha 3$ -, $\beta 3$ - и $\gamma 2$ - цепей ламинина 332, $\alpha 6\beta 4$ -интегрина, плакофиллина-1, десмоплакина, плектина, киндлина-1 в биоптатах кожи больных методом ИАК

После проведения ИАК у 13 (39,39%) больных клинически установленный тип ВБЭ был изменен. У 20 (60,61%) больных тип ВБЭ был верифицирован (Рисунок 4).

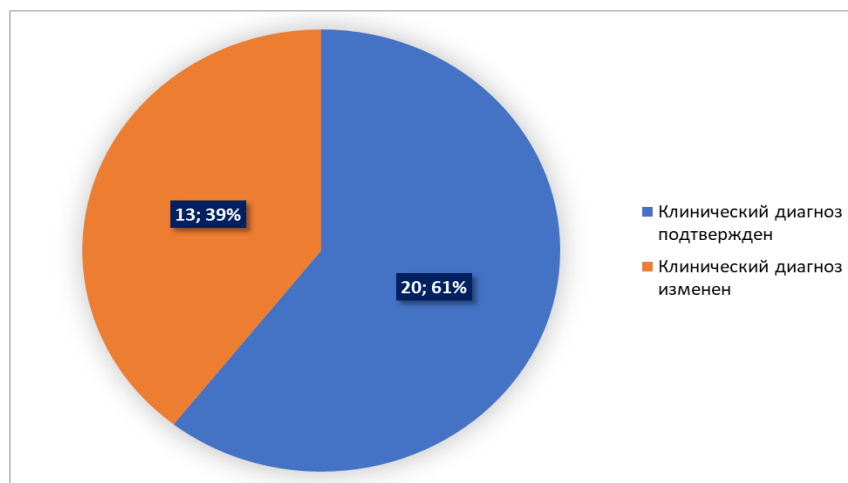


Рисунок 4 – Число больных ВБЭ с подтвержденным и измененным клиническим диагнозом после проведения ИАК, n=33

Диагностика ВБЭ методом ИАК позволила определить подтип заболевания у 30 (90,9%) пациентов, что статистически значимо чаще, чем в случае, если диагностика основывалась лишь на клинико-анамнестических данных ($p < 0,05$).

Результаты наружной терапии с применением НАПС у больных ВБЭ с эрозивно-язвенными дефектами кожи с длительностью существования менее 1 месяца

Площадь дефектов кожи, составлявшая перед началом терапии в среднем $15,59 \pm 42,84 \text{ см}^2$, статистически значимо уменьшилась к 14-му дню лечения до $5,79 \pm 15,15 \text{ см}^2$ ($p < 0,05$). Доля сокращения площади составила в среднем $68,2 \pm 35,5\%$. 17 из 52 (32,7%) эрозий эпителизировались полностью. Площадь 14 (26,9%) эрозий уменьшилась на 75% и более. Площадь 7 (13,5%) эрозий сократилась на 50–75%, 4 (7,7%) эрозий – на 25–50%. Сокращение площади 10 (19,2%) эрозий составило менее 25%.

К 30-му дню использование НАПС позволило достичь полной эпителизации 40 (76,92%) эрозий. Площадь 1-й эрозии (1,93%) уменьшилась в диапазоне 75–100%, 3-х эрозий (5,77%) сократилась на 25–50%. Отсутствие положительной

динамики наблюдали у 8 (15,38%) эрозий/язв, о чем свидетельствует уменьшение эрозий менее, чем на 25%. На 30-й день отмечено статистически значимое уменьшение площади эрозий в среднем до $4,6 \pm 13,43 \text{ см}^2$. Доля сокращения площади составила в среднем $82,27 \pm 34,52\%$ ($p < 0,05$).

Терапия с использованием НАПС позволила достигнуть статистически значимого уменьшения площади эрозий на 14-й и 30-й дни ($p < 0,05$). Кроме того, отмечено статистически значимое уменьшение площади между 14-м и 30-м днями ($p < 0,05$) (Таблица 1).

Таблица 1 – Динамика площади эрозий и язв с длительностью существования менее 1 месяца после применения НАПС (n=52)

Исходная площадь, см^2	Площадь на 14-й день, см^2	Доля сокращения площади на 14-й день, %	Площадь на 30-й день, см^2	Доля сокращения площади на 30-й день, %
$15,60 \pm 42,84$ (0,5–300)	$5,80 \pm 15,15^*$ (0–72)	$68,23 \pm 35,24$	$4,67 \pm 13,43^{*, **}$ (0–65)	$82,27 \pm 34,52$

Примечание: * – статистически значимые отличия от исходной площади эрозий и язв при уровне статистической значимости $p < 0,05$; ** – статистически значимые отличия от площади эрозий и язв на 14-й день при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты наружной терапии с применением НАПС у больных ВБЭ с длительно не заживающими эрозиями/язвами

На 14-й день терапии площадь 21 длительно не заживающей эрозии/язвы уменьшилась по сравнению с исходной площадью $10,77 \pm 11,46 \text{ см}^2$ в среднем до $6,99 \pm 9,32 \text{ см}^2$ ($p < 0,05$). Сокращение площади длительно не заживающих эрозий/язв к 14-му дню применения НАПС составило $52,23 \pm 42,25\%$. На 14-й день терапии произошло полное заживление 6 из 21 длительно не заживающих (28,6%) эрозий. Площадь 1 (4,7%) эрозии сократилась на 75%–100%. Площадь 5 (23,8%) дефектов кожи сократилась на 50–75%, 3 (14,3%) эрозии сократились на 25–<50%. 6 эрозий (28,6%) уменьшились по площади менее, чем на 25%.

На 30-й день применения НАПС площадь эрозий составила от 0 см^2 до 30,40 см^2 , статистически значимо уменьшившись как по сравнению с исходной площадью, так и по сравнению с площадью, отмеченной на 14-й день терапии, до $5,20 \pm 7,88 \text{ см}^2$ ($p < 0,05$, $p < 0,05$ соответственно) (Таблица 2). Доля сокращения площади по сравнению с исходной площадью составила в среднем $67,05 \pm 39,78\%$.

Таблица 2 – Динамика изменения площади длительно не заживающих эрозий и язв после применения НАПС (n=21)

Исходная площадь, см ²	Площадь на 14-й день, см ²	Доля сокращения площади на 14-й день, %	Площадь на 30-й день, см ²	Доля сокращения площади на 30-й день, %
10,77±11,47 (от 0,70 до 45,00)	6,99±9,32* (от 0 до 36,20)	52,23±42,25	5,20±7,88*,** (от 0 до 30,40)	67,05±39,78

Примечание: * – статистически значимые отличия от величины исходной площади при уровне статистической значимости $p<0,05$; ** – статистически значимые отличия от величины площади на 14-й день при уровне статистической значимости $p<0,05$

На 30-й день терапии было отмечено полное заживление 8 (38,1%) эрозий, 5 (23,8%) эрозий уменьшились в размерах на 75–<100%. Площадь 5 (23,8%) эрозий сократилась на 25–50%, еще 3 эрозии (14,3%) сократились в размерах менее, чем на 25%.

Сравнение исходной площади эрозий без нарушения сроков заживления и длительно не заживающих эрозий/язв показало, что статистически значимая разница отсутствует ($p>0,05$), что свидетельствует о том, что площадь в этих группах эрозий не имеет значимых различий. Сравнение эффективности терапии с применением НАПС на эрозии без нарушения сроков эпителизации и на длительно не заживающие эрозии показало отсутствие статистически значимой разницы в доле сокращения площади эрозий на 14-й день ($p>0,05$). Однако, на 30-й день лечения сокращение площади эрозий с длительностью существования менее 1 месяца достоверно более выражено по сравнению с площадью длительно не заживающих эрозий/язв ($p<0,05$).

Эффективность терапии больных РДБЭ, ПгрБЭ и синдромом Киндлер после внутрикожного введения суспензии АФ в края длительно не заживающих эрозивно-язвенных дефектов кожи

На 14-й день после внутрикожного введения АФ исходная площадь 25 длительно не заживающих эрозий/язв составляла от 0 см² до 13 см², в среднем 3,5±4,6 см² ($p<0,05$). Доля сокращения площади составила в среднем 72,6±35,4%.

На 14-й день терапии полностью зажили 13 (52%) из 25 эрозий. Сокращение площади эрозий/язв наблюдалось в диапазоне 0-25%, 25-49%, 50-74% и 75%-99%. Распределение числа эрозий в данных диапазонах было равномерным, по 3 (12%) эрозии в каждой группе (Рисунок 5).

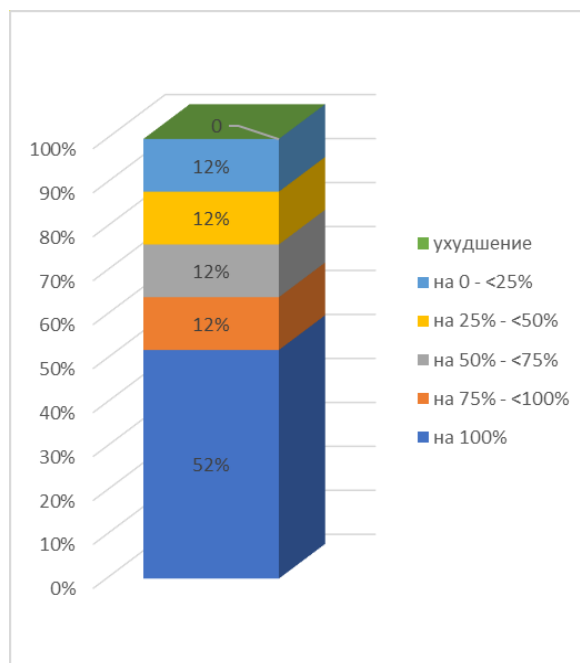


Рисунок 5 – Распределение длительно не заживающих эрозий/язв у больных ВБЭ по доле сокращения площади на 14-й день после внутрикожного введения АФ (n=25)

Площадь эрозий на 30-й день составила от 0 см² до 14,5 см², в среднем – 1,9±4,3 см² (p<0,05). Доля сокращения площади составила в среднем 86,4±31,5%.

На 30-й день терапии достигнута полная эпителизация 20 (80%) эрозий. По 1 (4%) площадь эрозий сократились в диапазоне 75–<100%, 50–75%. В диапазоне 25 –<50% эрозии отсутствовали. Слабоположительная динамика с уменьшением площади менее, чем на 25%, зафиксирована со стороны 3 (12%) эрозий. Увеличения исходной площади эрозий после введения АФ на 30-й день не зафиксировано.

Через 30 дней после введения АФ отмечено заживление 20 (80%) длительно не заживающих эрозий/язв, что наблюдалось значительно чаще, чем у пациентов, которым накладывали только неадгезивные повязки, у которых полностью эпителизировались 8 (38,1%) эрозий.

В результате проведенного лечения на 14-й и 30-й дни после внутрикожного введения аллогенных фибробластов отмечено статистически значимое уменьшение площади длительно не заживающих эрозий/язв (p<0,05) (Таблица 3).

Таблица 3 – Динамика изменения площади длительно не заживающих эрозий и язв после введения аллогенных фибробластов

Исходная площадь, см ²	Площадь на 14-й день, см ²	Доля сокращения площади на 14-й день, %	Площадь на 30-й день, см ²	Доля сокращения площади на 30-й день, %
9,6±7,8 см ²	3,5±4,6 *	72,6±35,4	1,9±4,3*,**	86,4±31,5

	(от 0 до 13)		(от 0 до 14,5)	
--	--------------	--	----------------	--

*Примечание: * – статистически значимые отличия от величины исходной площади при уровне статистической значимости $p < 0,05$; ** – статистически значимые отличия от величины площади на 14-й день при уровне статистической значимости $p < 0,05$*

Анализ результатов показал, что введение суспензии АФ в каждой концентрации (5×10^6 , 10×10^6 и 20×10^6 кл/мл) приводит к достоверному уменьшению площади на 14-й и 30-й дни терапии по сравнению с исходной площадью ($p < 0,05$) (Таблица 4).

Таблица 4 – Динамика площади эрозий, в края которых вводили суспензию аллогенных фибробластов в различных концентрациях, $M \pm \sigma$.

Концентрация фибробластов в суспензии	Число инъекций, n	Площадь эрозий				
		День 0, см ²	День 14, см ²	Выраженность уменьшения к 14-му дню, %	День 30, см ²	Выраженность уменьшения к 30-му дню, %
5 млн/мл	5	10,40 $\pm$ 5,12	5,40 $\pm$ 3,97*	50,32 $\pm$ 30,75	0 $\pm$ 0*	100 $\pm$ 0
10 млн/мл	9	4,06 $\pm$ 4,04	0,67 $\pm$ 2,00*	94,67 $\pm$ 16,00	0,50 $\pm$ 1,50*	96,00 $\pm$ 12,00
20 млн/мл	11	13,86 $\pm$ 8,72	4,98 $\pm$ 5,57*	64,76 $\pm$ 40,91	3,95 $\pm$ 5,90*	72,50 $\pm$ 43,51

*Примечание: * – статистические значимые отличия от площади эрозий в день 0.*

Сравнение эффективности трех концентраций на 30-е сутки лечения не показало статистически значимой разницы в доле уменьшения площади по сравнению с исходной площадью ($p > 0,05$).

Статистически значимая разница отсутствовала при сравнении значений исходной площади длительно не заживающих эрозий/язв, на которые накладывали НАПС и в которые вводили АФ ($p > 0,05$). На 14-й день терапии отмечено статистически значимое уменьшение площади длительно не заживающих эрозий/язв как после введения АФ, так и после применения НАПС ($p < 0,05$). Однако на 30-й день лечения отмечается достоверно более выраженное уменьшение площади после введения АФ в независимости от концентрации суспензии в сравнении с применением НАПС ($p < 0,05$). Доля сокращения площади на 30-й день также достоверно более выражена после применения АФ, чем после использования НАПС ($p < 0,05$).

Динамика экспрессии коллагена VII и XVII типов, $\alpha 3$ -, $\beta 3$ - и $\gamma 2$ -цепей ламинина 332, $\alpha 6\beta 4$ -интегрина, киндлина-1 в биоптатах кожи больных после внутрикожного введения АФ

При проведении ИАК до введения суспензии АФ в биоптатах кожи

выявлено значительное снижение экспрессии коллагена VII и XVII типов, $\alpha 3$ -, $\beta 3$ - и $\gamma 2$ -цепей ламинина 332, $\alpha 6\beta 4$ -интегрина и киндлина-1 в 20 (83,3%) случаях, незначительное снижение экспрессии, в 3 (12,5%) случаях и отсутствие экспрессии белков в области дермо-эпидермальной границы в 1 (4,17%) случае.

В результате проведения ИАК на 14 день после введения суспензии АФ в биоптатах кожи обнаружено незначительное повышение экспрессии в области 14 (60,87%) длительно не заживающих эрозивно-язвенных дефектов кожи. Значительное повышение экспрессии отмечено в области 6 (26,08%) эрозий. Отсутствие динамики экспрессии наблюдалось в области 3 (13,05%) эрозий, в края которых вводили АФ. Полного восстановления экспрессии не отмечалось ни в одном из случаев (рисунок 6).

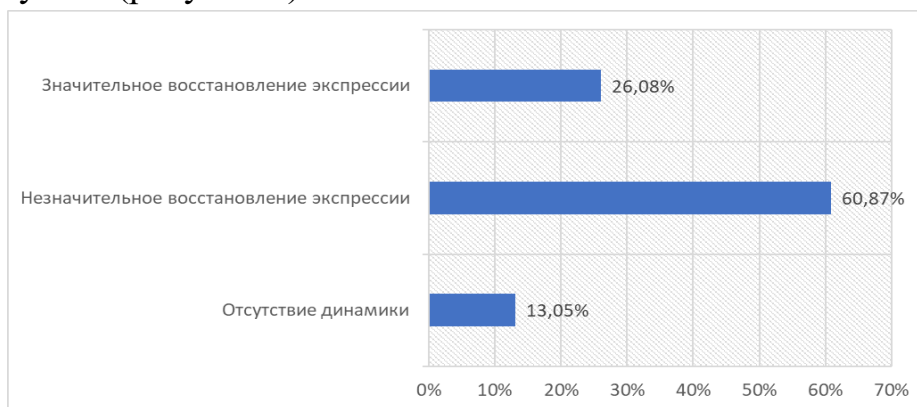


Рисунок 6 – Динамика повышения экспрессии структурных белков (коллагена VII, коллаген XVII, $\beta 3$ -цепи ламинина 332 и киндлин-1) в области дермо-эпидермального соединения в биоптатах кожи больных ВБЭ на 14-й день после введения АФ

Таким образом, положительная динамика в виде повышения исходного уровня экспрессии структурных белков кожи (коллаген VII типа, коллаген XVII типа и $\beta 3$ -цепь ламинина 332) после введения АФ наблюдалась в 86,95% случаев. Отсутствие динамики экспрессии отмечалось в 13,05% после введения АФ (рисунок 7). Было выявлено статистически значимое увеличение экспрессии на 14-й день после введения суспензии АФ ($p=0,049$).

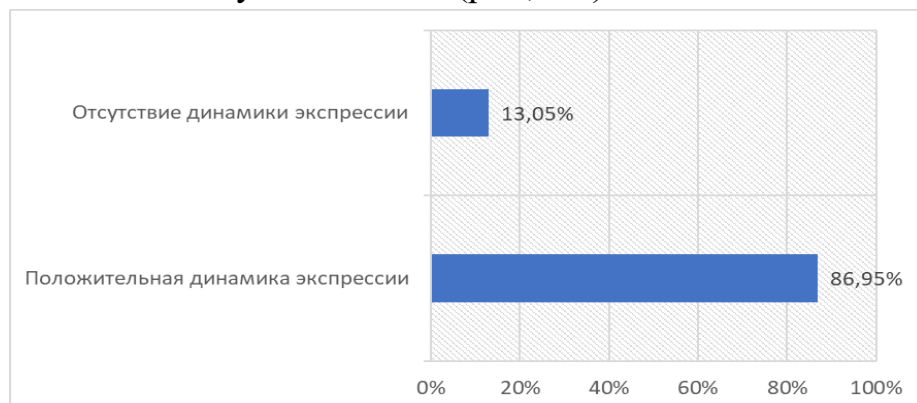


Рисунок 7 – Динамика экспрессии структурных белков в биоптатах кожи

больных ВБЭ на 14-й день после введения АФ

Выявлена слабая положительная корреляционная связь ($r=0,498$, $p=0,015$) между выраженностью клинического эффекта, заключавшегося в уменьшении площади эрозий/язв, и выраженностью повышения экспрессии дефицитных белков (коллагена VII, коллаген XVII, $\beta 3$ -цепи ламинина 332 и киндлин-1) (Рисунок 8). Корреляционных связей между долей сокращения площади эрозий/язв и выраженностью повышения экспрессии структурных белков кожи не установлено.

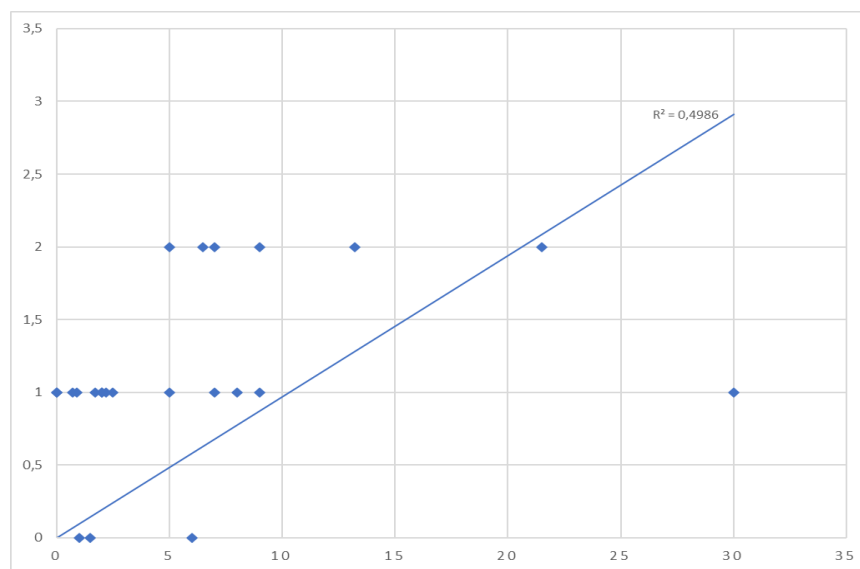


Рисунок 8 – Зависимость между площадью эрозий/язв и степенью увеличения экспрессии дефицитных белков в области дермо-эпидермального соединения на 14-е сутки терапии АФ

Таким образом, применение АФ позволило добиться положительной динамики в виде сокращения срока заживления длительно не заживающих эрозий и усиления экспрессии структурных белков, что свидетельствует о том, что данный метод лечения позволяет нивелировать имеющиеся генетические дефекты синтеза структурных белков кожи, и может применяться в настоящее время для лечения больных ВБЭ.

ВЫВОДЫ

1. Показатели заболеваемости и распространенности врожденного буллезного эпидермолиза в Российской Федерации сопоставимы с международным уровнем и составляют 0,18 и 4,44 на миллион населения соответственно. Среди обследованных субъектов Российской Федерации выявлен регион (республика Дагестан) с аномально высоким уровнем распространенности 50,26 на миллион населения. В Российской Федерации недостаточно используются методы лабораторного подтверждения диагноза врожденного буллезного эпидермолиза, диагностические методы, основанные на

- определении мутантного белка, используются лишь в 26% случаев. Анализ объема, оказываемой медицинской помощи больным, продемонстрировал низкую долю (39,5%) применения неадгезивного перевязочного материала.
2. ИАК является информативным методом диагностики врожденного буллезного эпидермолиза, позволяющий верифицировать клинически установленный тип врожденного буллезного эпидермолиза у 60,61% больных, а также определить тип заболевания у 90,9% пациентов ($p < 0,05$).
 3. Применение неадгезивных атравматических перевязочных средств терапии у больных врожденным буллезным эпидермолизом с эрозивно-язвенными дефектами кожи без нарушения нормального срока заживления и с длительно не заживающими эрозиями/язвами позволяет достичь статистически значимого уменьшения площади эрозий на 14-й и 30-й дни терапии ($p < 0,05$).
 4. Внутрикожное введение суспензии аллогенных фибробластов стимулирует заживление длительно (более 1 месяца) не заживающих эрозий/язв кожи у больных врожденным буллезным эпидермолизом, что подтверждается статистически значимым уменьшением исходной площади эрозий/язв на 14-й и 30-й ($p < 0,05$) дни терапии. Введение аллогенных фибробластов в края длительно не заживающих эрозий/язв приводит к статистически более значимому сокращению исходной площади на 30-й день терапии в сравнении с применением неадгезивных атравматических перевязочных средств ($p < 0,05$).
 5. Введение суспензии аллогенных фибробластов приводит к повышению экспрессии дефицитного мутантного белка зоны дермо-эпидермального соединения в 86,95% случаев ($p = 0,049$) на 14-й день после терапии аллогенными фибробластами, что было подтверждено результатами повторного иммунофлюоресцентного антигенного картирования.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В связи с многообразием клинических проявлений врожденного буллезного эпидермолиза, сложностью постановки диагноза только на основании клинико-анамнестических данных для уточнения диагноза рекомендуется применение метода иммунофлюоресцентного антигенного картирования.
2. Ввиду наличия множественных эрозивно-язвенных дефектов кожи у больных врожденным буллезным эпидермолизом, риска развития плоскоклеточного рака кожи для сокращения сроков эпителизации эрозий/язв пациентам необходимо проведение рациональной наружной терапии с применением атравматических неадгезивных перевязочных средств.
3. Больным врожденным буллезным эпидермолизом с длительно не заживающими эрозиями/язвами рекомендовано введение аллогенных фибробластов для достижения эпителизации дефектов кожи и восстановления

экспрессии дефицитных белков дермо-эпидермального соединения.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Карамова А.Э., Чикин В.В., Альбанова В.И., Смольяникова В.А., Нефедова М.А., **Мончаковская Е.С.** Плоскоклеточный рак кожи, развившийся у больной рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом. // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – №3 – С.88–94.
2. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Альбанова В.И., Чикин В.В., **Мончаковская Е.С.** Врожденный буллезный эпидермолиз: особенности регенерации эпидермиса и методы терапии. // Вестник дерматологии и венерологии. – 2017. – №4 – С.28–37.
3. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Чикин В.В., Богданова Е.В., **Мончаковская Е.С.** Эпидемиология и состояние оказания медицинской помощи больным врожденным буллезным эпидермолизом в Российской Федерации. // Вестник Российской академии медицинских наук – 2018. – Т.73. —№6. —С. 420–430.
4. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Альбанова В.И., **Мончаковская Е.С.** Терапия больных врожденным буллезным эпидермолизом с применением современных неадгезивных перевязочных средств. // Вестник дерматологии и венерологии. – 2019. – №1 – С. 8–11.
5. Карамова А.Э., Альбанова В.И., **Мончаковская Е.С.** Принципы ведения больных врожденным буллезным эпидермолизом. // Вестник дерматологии и венерологии. – 2019. – Т.95. – №4. – С.24–30.
6. Кубанов А.А., Карамова А.Э., **Мончаковская Е.С.** Врожденный буллезный эпидермолиз: современные методы диагностики и терапии. Перспективы регенеративной медицины. // Вестник дерматологии и венерологии. – 2020. – Т.96. – №1 – С.10–17.
7. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Чикин В.В., **Мончаковская Е.С.**, Нефедова М.А. Плоскоклеточный рак кожи у больных рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом: случаи с агрессивным течением новообразования. // Вопросы онкологии. – 2020. – Т.66. – №5. – С.556–562.
8. Кубанов А.А., Чикин В.В., Карамова А.Э., **Мончаковская Е.С.** Наружная терапия больных врожденным буллезным эпидермолизом. // Вестник дерматологии и венерологии. – 2021. – Т.6. – с. 6 –19.
9. Кубанов А.А., Чикин В.В., Карамова А.Э., **Мончаковская Е.С.** Пограничный буллезный эпидермолиз: клинико-генетические корреляции // Вестник дерматологии и венерологии. – 2022. – Т. 98. – №. 6. – С. 17-38.
10. Карамова А.Э., Кубанов А.А., Воротеляк Е.А., Роговая О.С., Чикин В.В., Нефедова М.А., **Мончаковская Е.С.** Эффективность живого эквивалента

- кожи в терапии врожденного буллезного эпидермолиза //Вестник дерматологии и венерологии. – 2023. – Т. 99. – №. 6. – С. 29-36.
11. Артамонова О.Г., Карамова А.Э., Кубанов А.А., Чикин В.В., **Мончаковская Е.С.** Восстановление экспрессии дефицитных белков кожи у больных врожденным буллезным эпидермолизом: эффективность гентамицина //Вестник дерматологии и венерологии. – 2024. – Т. 100. – №. 1. – С. 24-30.
 12. Kubanov A., Karamova A., Albanova V., Smoliannikova V., Nefedova M., Chikin V., **Monchakovskaya E.** Allogeneic fibroblast cell therapy in the treatment of recessive dystrophic epidermolysis bullosa/ //Wound medicine. – 2018. – Vol. 21. – P. 8-11.
 13. Kubanov A., Karamova A., Chikin V., **Monchakovskaya E.**, Nefedova M. Efficacy of intradermal allogeneic fibroblast injections in junctional epidermolysis bullosa //Russian Open Medical Journal. – 2022. – Vol. 11(3). – P. 315.

ОБЪЕКТЫ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

Кубанов А. А., Карамова А. Э., Чикин В. В., **Мончаковская Е. С.**, Васильев А.В., Воротеляк Е.А., Роговая О.С. Способ лечения больных врожденным буллезным эпидермолизом путем комбинированного применения аллогенных фибробластов человека и живого эквивалента кожи. Патент на изобретение RU 2779997 С2 от 16.09.2022.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АФ – аллогенные фибробласты
ВБЭ – врожденный буллезный эпидермолиз
ИАК – иммунофлюоресцентное антигенное картирование
РДБЭ – рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз
ДДБЭ – доминантный дистрофический буллезный эпидермолиз
НАПС – неадгезивные перевязочные средства
ПгрБЭ – пограничный буллезный эпидермолиз
ПБЭ – простой буллезный эпидермолиз