

УДК 615:615.2/615.3/615.4+616-08/616.5
DOI <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2021-1-12>

Катерина КОЛЯДЕНКО

кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри дерматології та венерології з курсом косметології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна, індекс 01001 (katerinak78@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5708-0193>

Олександр ФЕДОРЕНКО

доктор медичних наук, професор, професор кафедри дерматології та венерології з курсом косметології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна, індекс 01001 (fedorenko.o.e@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2022-7336>

Крістіан ДІЛ

Università Degli Studi Guglielmo Marconi, Via Plinio, 44, 00193 Roma, Italy (chdiehl@hotmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1324-8999>

Kateryna KOLIADENKO

PhD MD, Associate Professor, Senior Lecturer at the Department of Dermatology and Venereology with the course of Cosmetology, Bogomolets National Medical University, Director of the Clinic «Medical Practice», 13 Tarasa Shevchenka Blvd., Kyiv, Ukraine, postal code 01001 (katerinak78@gmail.com)

Oleksandr FEDORENKO

DSc (Medicine), Professor, Professor at the Department of Dermatology and Venereology with the course of Cosmetology, Bogomolets National Medical University, Director of the Clinic «Medical Practice», 13 Tarasa Shevchenka Blvd., Kyiv, Ukraine, postal code 01001 (fedorenko.o.e@gmail.com)

Christian DIEHL

Università Degli Studi Guglielmo Marconi, Via Plinio, 44, 00193 Roma, Italy (chdiehl@hotmail.com)

Бібліографічний опис статті: Коляденко К., Федоренко О., Діл К. Вплив супероксиддисмутази на стан шкіри і на якість життя при місцевій терапії у хворих на бульозний епідермоліз. *Психологічне здоров'я*. 2021. Вип. 1 (6). С. 102–111 DOI: <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2021-1-12>

Bibliographic description of the article: Koliadenko, K., Fedorenko, O., Diehl, Ch. (2021). Vplyv superoksyddysmutazy na stan shkiry i na yakist zhyttia pry mistsevii terapii u khvorykh na buloznyi epidermoliz [The effect of superoxide dismutase on skin condition and quality of life in topical therapy in patients with bullous epidermolysis]. *Psykhologichne zdorovia – Psychological Health*, 1 (6), 102–111. DOI: <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2021-1-12>

ВПЛИВ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗИ НА СТАН ШКІРИ І НА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПРИ МІСЦЕВІЙ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА БУЛЬОЗНИЙ ЕПІДЕРМОЛІЗ

Анотація. Постановка проблеми. Бульозний епідермоліз (БЕ) належить до генетично та клінічно гетерогенних захворювань, які характеризуються утворенням на шкірі та слизових оболонках пухирів та ерозій внаслідок навіть дуже незначного механічного тертя або травми. За міжнародною класифікацією, ухваленою в 2008 р., БЕ має чотири форми залежно від рівня ураження епідермісу: простий, межовий, дистрофічний та синдром Кіндлера. Клінічні прояви БЕ вкрай негативно впливають на самооцінку якості життя маленького пацієнта та членів його родини не тільки у фізичному, але й у психологічному аспекті.

Формулювання мети статті. Мета – оцінити ефективність місцевого використання ферменту супероксиддисмутази у вигляді крему на стан шкірних покривів та оцінку якості життя пацієнтів, хворих на бульозний епідермоліз.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Актуальним напрямком досліджень є пошук ефективних засобів покращення якості життя хворих на бульозний епідермоліз.

Матеріали та методи дослідження. Робота була виконана на кафедрі дерматології та венерології з курсом косметології НМУ ім. О.О. Богомольця та за підтримки центру «Дебра-Україна». З метою об'єктивізації оцінок реального терапевтичного впливу супероксиддисмутази у хворих на бульозний епідермоліз було використано оцінку стану шкірних покривів та автоматизоване тестування якості життя в динаміці до та після застосування препарату.

Результати дослідження. Проведено комбіноване дослідження терапевтичного впливу багатотижневого місцевого лікування уражених ділянок шкіри у хворих на БЕ препаратом Sodermix (компанія Life Science Investments).

Обговорення результатів дослідження. Лікувальний ефект препарату забезпечується високим вмістом Супероксиддисмутази (СОД), яка знищує вільні радикали, що з'являються при фізіологічному метаболізмі, тим самим сприяючи покращенню стану шкірних покривів і суб'єктивних відчуттів пацієнтів.

Висновки та перспективи подальших досліджень. Доведено, що лікування супероксиддисмутазою сприяє покращенню стану шкірних покривів хворих на бульозний епідермоліз, що опосередковує позитивний вплив препарату на якість життя цих пацієнтів.

Ключові слова: супероксиддисмутаза, препарат Sodermix, хвороби шкіри, бульозний епідермоліз, больовий синдром, самооцінка, якість життя.

THE EFFECT OF SUPEROXIDE DISMUTASE ON SKIN CONDITION AND QUALITY OF LIFE IN TOPICAL THERAPY IN PATIENTS WITH BULLOUS EPIDERMOLYSIS

Abstract. Formulation of the problem. Bullous epidermolysis (BE) is a genetically and clinically heterogeneous disease characterized by the formation of blisters and erosions on the skin and mucous membranes due to even very slight mechanical friction or injury. According to the international classification adopted in 2008, BE has four forms depending on the level of damage to the epidermis: simple, borderline, dystrophic and Kindler's syndrome. Clinical manifestations of PE have a very negative impact on the self-assessment of the quality of life of a young patient and his family members not only physically but also psychologically.

Formulation of the purpose of the article. The aim is to evaluate the effectiveness of topical use of the enzyme superoxide dismutase in the form of a cream on the condition of the skin and to assess the quality of life of patients with bullous epidermolysis.

Analysis of recent research and publications. An important area of research is the search for effective ways to improve the quality of life of patients with bullous epidermolysis.

Materials and methods of research. The work was performed at the Department of Dermatology and Venereology with a course in cosmetology of NMU named after OO Bogomolets and with the support of the center "Debra-Ukraine". In order to objectify the assessments of the real therapeutic effect of superoxide dismutase in patients with bullous epidermolysis, we used the assessment of the condition of the skin and automated testing of quality of life in the dynamics before and after drug use.

Research results. A combined study of the therapeutic effect of weeks of local treatment of affected skin areas in patients with BE with Sodermix (Life Science Investments).

Discussion. The therapeutic effect of the drug is provided by the high content of Superoxide dismutase (SOD), which destroys free radicals that occur during physiological metabolism, thereby improving the condition of the skin and subjective feelings of patients.

Conclusions and prospects for further research. It has been proven that treatment with superoxide dismutase helps to improve the condition of the skin of patients with bullous epidermolysis, which mediates the positive effect of the drug on the quality of life of these patients.

Key words: superoxide dismutase, Sodermix, skin diseases, bullous epidermolysis, pain, self-esteem, quality of life.

Вступ. Бульозний епідермоліз (БЕ) належить до генетично та клінічно гетерогенних захворювань, що характеризуються утворенням на шкірі та слизових оболонках пухирів та ерозій внаслідок навіть дуже незначного механічного тертя або травми. (Kariminejad, A., Vahidnezhad, H., Ghaderi-Sohi, S., et al., 2019). Сам термін «вроджений бульозний епідермоліз» об'єднує групу досить рідкісних, клініко-генетично гетерогенних захворювань, які характеризуються виникненням або у внутрішньоутробний період розвитку людини або у ранньому дитинстві на різних ділянках шкіри та слизових оболонок певної кількості (від поодиноких до множинних) міхурів та ерозій. Крім того, доволі чисельні позашкірні клінічні прояви можуть супроводжувати різні підтипи БЕ. (Reimer, A., Hess, M., Schwieger-Briel, A. et al., 2020). Вони мають вигляд пухирів та ерозій на рогівці очей та слизових оболонках, гіпоплазії емалі зубів, стенозів або стриктур слизових оболонок дихальної, травної та сечостатевої систем, атрезії пілоруса, м'язової дистрофії і раку. Частота виявлення БЕ в світі становить 17 випадків

на 1 млн живих новонароджених. За міжнародною класифікацією, ухваленою в 2008 р., БЕ має чотири форми залежно від рівня ураження епідермісу: простий, межовий, дистрофічний та синдром Кіндлера.

Появу первинних висипань при БЕ переважно спричиняє досить незначна за силою і тривалістю дії механічна взаємодія у формі тертя між шкірою немовляти та білизною (Mariath, L. M., Santin, J. T., Schuler-Faccini, L., Kiszewski, A. E., et al., 2020). Батьки основну увагу в таких випадках приділяють не факту немотивованої появи у дитини поодиноких дрібних висипань, а з'ясуванню «справжньої» причини її неспокійної поведінки. І лише з часом (від кількох годин до кількох місяців) дорослі починають усвідомлювати очевидний зв'язок між появою висипань на шкірі та зумовленими ними больовими відчуттями у їх дитини і, як наслідок – різкої зміни її звичної поведінки. Зрештою дорослим членам родини стає зрозуміло, що біль – це невід'ємна складова життя кожної дитини з бульозним епідермолізом (БЕ). Окрім цього, різні клінічні підтипи

захворювання можуть супроводжуватися і чисельними позашкірними проявами. Міжнародна асоціація з вивчення болю (International Association for the Study of Pain) надає таке визначення цій соматичній патології: «Бульозний епідермоліз – це неприємний чуттєвий та емоційний досвід, пов'язаний з актуальним чи потенційним пошкодженням тканин або описаний термінами такого пошкодження» (J-D. Fine, H. Hintner, 2014).

Причини болю при БЕ можуть бути різними. З одного боку, є власне больовий синдром, спричинений самим захворюванням внаслідок появи свіжих ран, тиску оточуючих епідерміс тканин одягу на великі пухирі, заповнені серозною рідиною. З іншого боку, місцеве лікування цього захворювання також може бути досить болючим, коли матеріали, що використовуються для перев'язок, прилипають до ерозивних поверхонь або при дезінфекції ерозивних ділянок з метою запобігання розвитку піодермій. Існують два основних типи болю – ноцицептивний та невротичний. Розуміння їх розмежування є корисним для будь якого клініциста, адже відрізняються методи їх лікування. Ноцицептивний біль виникає, коли ураження тканин активує специфічні рецептори болю – ноцицептори, які є чутливими до дії шкідливих стимулів (високої або низької температури, вібрації, тиску, розтягнення, впливу хімічних речовин). Невротичний біль зумовлюють структурні ушкодження та дисфункція нервових клітин периферичної або центральної нервової системи (ЦНС). У пацієнтів із БЕ больові відчуття спричиняють обидва вказаних механізми. (Has, C., 2019). Крім того, їх посилює сенсibiliзація ЦНС та психологічне кондиціонування. Було встановлено, що джерелом невротичного болю є зниження щільності внутрішньоepидермальних нервових волокон у пацієнтів із рецесивним дистрофічним БЕ внаслідок ушкодження дистальних терміналів дрібних волокон, зумовленого травмою, дією метаболічних токсинів, інфекцією та дефіцитом харчування (Pope, E., Lara-Corrales, I., Mellerio, J., et al., 2012).

Отже, цілком зрозумілим є факт, що клінічні прояви БЕ вкрай негативно впливають на самооцінку якості життя пацієнта та членів його родини не тільки у фізичному, але й у психологічному аспекті. Постійна наявність пухирів та ерозій (ран), які при тяжких формах супроводжуються болем та свербіжем, велика площа ураження та серйозні ускладнення, які призводять до інвалідизації, можуть стати причиною виникнення у хворого невротичного стану, що зумовлює його соціальну дезадаптацію, ускладнює процеси навчання, праці та відпочинку. В перше десятиліття XXI ст. у країнах Європейського Союзу та США проведено низку досліджень, присвячених вивченню клінічних особливостей стійкого болю у па-

цієнтів із БЕ (Qurrat, Ul Ain, Estefania, V. R., Campos E. V., et al., 2020). Серед всієї офіційно встановленої української популяції таких хворих (станом на 2018 р. – 163 особи), як дітей, так і дорослих, аналогічних досліджень ще не проводили.

Формулювання мети статті. Мета – оцінити ефективність місцевого використання ферменту супероксиддисмутази у вигляді крему на стан шкірних покривів та оцінку якості життя пацієнтів, хворих на бульозний епідермоліз.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Виходячи з розуміння, що дистрофічна форма БЕ характеризується чисельними мутаціями у гені COL7A1, який кодує колаген VII типу, що і призводить до зміненої структурної та функціональної недостатності якірних фібрил і, відповідно, розщеплення шкіри на суббазальному рівні компанією Krystal Biotech і був розроблений препарат KB103 (bercolagene telsepavec). Він є запатентованим засобом для місцевої генної терапії – безпосередньої доставки функціонального гена COL7A1 в клітини шкіри з використанням модифікованого і безпечного вірусу простого герпесу. Він був удостоєний звання PRIME (PRiority MEDicines) від Європейського агентства з лікарських засобів (EMA) (Takashima, S., Shinkuma, S., Fujita, Y., et al., 2019). Таке вкрай позитивне його відзначення засноване на попередніх вельми позитивних результатах дослідження GEM-1 Фаз 1/2 (NCT03536143) та деяких додаткових неклінічних даних (Haik, J., Kornhaber, R., Blal, B., & Harats, M., 2017). Наступні результати клінічних спостережень показали, що препарат KB103 добре переносився всіма пацієнтами при його багаторазовому використанні без появи запалення чи його посилення та роздратування шкіри на місцях висипань. Щодо візуальної оцінки ефективності, то 90% ерозивних поверхонь після використання KB103 повністю епітелізувалися (закрилися). Середній проміжок часу до їх повної епітелізації становив менше 3 тижнів (17,4 дня), а наступна клінічна ремісія складала в середньому 113 днів. Препарат KB103 вже отримав від FDA статус прогресивної терапії регенеративної медицини (the Regenerative Medicine Advanced Therapy – RMAT) (Has, C., 2019).

Ще однією новинкою, про яку стало відомо з наукової літератури, є іноваційна розробка компанії Phoenix Tissue Repair яка просуває дослідницьку терапію БЕ, відому як PTR-01 (системний рекомбінантний колаген типу VII (rC7) для лікування рецесивного дистрофічного булезного епідермолізу. Препарат rC7 є потенційно модифікованим лікарським засобом, який вводиться пацієнтам внутрішньовенно, замінюючи дефектний колаген типу VII здоровим колагеном в тих місцях, де він вкрай необхідний (Graham, T., Sooriah, S., Giampieri, S., Vox, R., & Grocott, P., 2019). Окремою ланкою

міжнародних досліджень 2021 року стала інноваційна інформація стосовно препарату EB-101, тобто, клітинної терапії генної корекції, розробленої Abeona Therapeutics. Цей препарат доставляє правильну версію гена COL7A1 через неінфекційні вірусні носії до власних клітин шкіри (кератиноцитів), зібраних шляхом біопсій та культивованих в лабораторному посуді (Zurab Sibrashvili, Ngon T. Nguyen, Emily S. Gorell, et al., 2016). Потім ці генно-інженерні клітини пересаджуються назад пацієнту, відновлюючи нормальне вироблення COL7 в шкірі. Американським управлінням харчових продуктів і лікарських засобів препарату EB-101 було надано статус як проривної терапії (the Breakthrough therapy), так і прогресивної терапії регенеративної медицини (the Regenerative Medicine Advanced Therapy). (De Rosa, L., Secone Seconetti, A., De Santis, G. et al., 2019).

Дослідники з Королівського коледжу Лондона створили специфічну перев'язувальну рукавичку, розроблену для задоволення конкретних потреб під час перев'язок та утримання розділеними пальців пацієнтів з рецесивним дистрофічним БЕ (профілактика псевдосиндактилії). За допомогою тематичного аналізу було виявлено вісім основних потреб потенційних користувачів – поглинання, прихильність, комфорт, пристосованість, простота нанесення та видалення, дихання, захист та гігієна рук. Це і було враховано та включено до дизайну робочого прототипу цих рукавичок і на їх основі науковці-дослідники і створили два їх початкових прототипа (Has, C., Liu, L., Bolling, M., et al., 2020). Достатньо цікавою та потенційно привабливою для хворих з БЕ є і «Spin Care» – розроблений в Ізраїлі електропрядильний пристрій, призначений для швидкої та безболісної зовнішньої обробки опіків та раньових поверхонь. Він нагадує собою великий іграшковий пістолет, що розпорошує прозору, схожу на шкіру полімерну пов'язку прямо на раньову поверхню. Цей пристрій пристосований саме для його використання біля ліжка хворого і являє собою повністю персоналізовану систему перев'язування з відмінним покриттям усіх розмірів, форм і складних контурів. Нановолокниста перев'язка імітує структуру природних тканин тіла і створює чудове середовище для відновлення та загоєння пошкоджених тканин шкіри фактично будь якої природи (Graham, T., Sooriah, S., Giampieri, et al., 2019).

Матеріали та методи дослідження. Робота була виконана на кафедрі дерматології та венерології з курсом косметології НМУ ім.О.О.Богомольця за підтримки центру «Добра-Україна» з метою об'єктивізації оцінок реального терапевтичного впливу супероксиддисмутази на стан шкіри при місцевій терапії у хворих на бульозний епідермоліз, що є орфанним захворюванням, при якому етіопатогенетичного лікування досі не існує. Супероксиддисму-

таза каталізує дисмутацію супероксиду в кисень і перекис водню, вона грає найважливішу роль в антиоксидантному захисті практично всіх типів клітин, що так або інакше знаходяться у контакті з киснем. Тому **гіпотезою дослідження** стало припущення, що супероксиддисмутаза може впливати на загоєння ран у хворих на БЕ.

Було на добровільних засадах використано автоматизоване тестування якості життя (ЯЖ) на основі класичного підходу до кількісної оцінки суб'єктивного стану, розробленого Стівенсом-Галантером ще у 1957 р. Використання загального опитувальника Medical Outcomes Study Short Form 36 (MOS SF-36) дало змогу опитувати пацієнтів з БЕ віком від 7-8 років. Суттєвим є й те, що тест має досить високу чутливість і є коротким (складається лише з 36 питань), а також що відповіді на питання може збирати як дослідник, так і заповнювати сам респондент. (Suresh, H., 2021). До того ж, відповіді можна передавати телефоном, що є принципово важливим під час повторного дистанційного опитування в період вірусної пандемії. Цей тест був розроблений у Центрі вивчення медичних результатів США (IQOLA) у 1992 р. E. Jonh Ware і Cathy Donald Sherbourne. Переклад та адаптацію MOS SF-36 було здійснено у 29 країнах світу. В Україні тест був перекладений та адаптований у 2003 р. (Ю. І. Фещенко, Ю. М. Мостовий, Ю. В. Бабійчук, 2003). Для визначення ЯЖ за допомогою опитувальника MOS SF-36 використовували низку критеріїв. Юний респондент із допомогою батьків сам оцінював власний стан відповідно до визначених в тексті опитувальника показників за останні 4 тижні:

1. Фізична активність (ФА) – суб'єктивна оцінка респондентом об'єму свого буденного фізичного навантаження. Що більшим він є, то вища фізична самостійність. Результат дорівнює середньоарифметичній суми балів 10 видів діяльності: а) надмірні зусилля (піднімати вагу, бігати, брати участь у спортивних змаганнях); б) помірні зусилля (прибирати у квартирі, пилососити); в) піднімати або носити сумки з продуктами; г) підніматися сходами на кілька поверхів; г) підніматися сходами на один по – верх; д) нахилитися, стати навколішки, зігнутися; е) пройти більше 1 км; є) пройти кілька кварталів (200–300 м); ж) пройти один квартал (100 м); з) самостійно митися та вдягатися.

2. Роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності (ФПЖ) – суб'єктивна оцінка респондентом ступеня обмеження своєї буденної діяльності внаслідок стану здоров'я та виявів хвороби. Що вищий показник, то меншою мірою обмежена його буденна активність.

3. Больові відчуття (БВ) – характеризують роль суб'єктивного сприйняття болю респондентом в обмеженні його діяльності. Що вище показник, то

більшою мірою, на думку респондента, БВ заважають його буденній діяльності.

4. Життєздатність (ЖЗ) – суб'єктивна оцінка респондентом свого життєвого тону (енергія, жвавість). Чим вище показник, тим краща оцінка життєвого тону, більше часу хворий відчував себе повним сил та енергійним.

5. Соціальна активність (СА) – оцінка респондентом рівня своїх відносин із друзями, колегами по роботі, рідними. Чим вищий показник, тим вища оцінка рівня соціальних зв'язків.

6. Роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності (РЕ) – суб'єктивна оцінка респондентом ступеня обмеження своєї буденної діяльності внаслідок емоційних проблем за останніх 4 тижні. Чим вищий показник, тим меншою мірою, на думку респондента, його емоційний стан впливає на буденну діяльність.

7. Психічне здоров'я (ПЗ) – суб'єктивна оцінка свого настрою (щастя, спокій). Чим вищий показник, тим кращий настрій був у респондента, тим більше за останніх 4 тижні він відчував спокійним та щасливим.

8. Загальне здоров'я (ЗЗ) – оцінка респондентом стану власного загального здоров'я натеper. Чим вищий показник, тим краще респондент сприймає своє здоров'я в цілому.

9. Стан здоров'я порівняно з тим, яким був рік тому (ЗР) – суб'єктивна оцінка респондентом свого здоров'я та змін, що сталися протягом року. Прямий зв'язок: що краще стало здоров'я, то вище бал.

Також можливе обрахування трьох додаткових узагальнюючих критеріїв:

1. Фізичний статус – оцінюють за трьома показниками: – ФА; – ФПЖ, – БВ.

2. Загальний статус (ЗС) – оцінюють за двома показниками: – ЗЗ; – ЖЗ.

3. Психічний статус (ПС) – оцінюють за трьома показниками: – СА; – РЕ; – ПЗ (розраховують як середньоарифметичне). (Bornert O, Hogervorst M, Naugoy P, et al. 2021).

З комплексу саме цих параметрів і формували цілісну карту показників, характерних для обстежених нами ще в 2019 р. 43 пацієнтів з БЕ за допомогою міжнародного опитувальника MOS SF-36 (Boeira V.L., Souza E.S., Rocha Bde O. et al., 2013). Через пандемію коронавірусу і зумовлені ним технічні, побутові та психологічні складності навесні 2021 р. було повторно дистанційно опитано лише 38 хворих на БЕ та їхніх рідних.

Обмеження дослідження стосувалися його проведення лише серед хворих з бульозним епідермолізом в Україні та дорослих членів їх родин. БЕ є досить рідкісним захворюванням, що зумовило порівняно невелику кількість досліджуваних пацієнтів. Крім того,

тоді як в початковому дослідженні взяли участь 43 пацієнти з БЕ, динаміку вдалося оцінити лише в 38 із них, що було пов'язано з карантинними обмеженнями спілкування в зв'язку з пандемією COVID-19.

Етичні питання вирішувалися дотриманням біоетичних принципів, зокрема: інформованої згоди, анонімності, толерантності, академічної доброчесності. Для проведення дослідження додаткового фінансування не виділялося, конфлікту інтересів не було.

Результати дослідження. Повноцінного етіопатогенетично обґрунтованого лікування бульозного епідермолізу не існує, і реальна терапія зводиться до пильного догляду за хронічними ерозіями-ранами та профілактики появи нових пухирів і ран. При щоденному догляді дорослих за шкірою дітей з БЕ, яка в таких дітей часто є занадто сухою та легко травмується, застосовують м'які очищуючі засоби з антибактеріальною дією та пом'якшувальні зволожуючі креми. Задачею лікувального впливу препаратів місцевої дії є прискорення заживлення хронічних ран, профілактика появи нових ран, а також максимальне усунення суб'єктивних відчуттів, таких як зуд, біль тощо. Запропонований розробниками метод догляду за хронічними ранами (на прикладі бульозного епідермолізу) являє собою нанесення на рану препарату Sodermix, компанії Life Science Investments. Активним дієвим терапевтичним інгредієнтом його є супероксиддисмутаза, екстрагована з зелених томатів. Препарат наносився 1–2 рази на день під пов'язку або без пов'язки в залежності від величини, важкості рани та її конкретної локалізації на шкірі.

Клінічний приклад. Пацієнтка М., 7 років, із діагнозом бульозний епідермоліз, що був встановлений ще при народженні. Знаходилася на диспансерному спостереженні в дитячій спеціалізованій лікарні Охматдит. Діагноз був незаперечно підтверджений візуальним оглядом шкіри до лікування (Рис. 2а), а також біопсією та результатами гістологічного дослідження (Рис. 1). Зони найбільш часті локалізації уражених ділянок шкіри до проведення дослідження: стопи, коліна, стегна, сідниці, лікті, плечі, передпліччя, пальці, вуха. При дослідженні довільно було обрано наступні шість зон уражень (праве коліно, ліва ягодиця, ліве стегно, пальці правої руки, ліве вухо, праве вухо) на які 2 рази на день на протязі 6 місяців місцево наносилась супероксиддисмутаза (препарат Sodermix). В процесі оцінки кожна з зон ураження оцінювалась від 0 до 3 балів за наступними критеріями: еритема, набряк, ексудація, біль, зуд.

Значного поліпшення стану шкіри і епітелізації у разі дистрофічної форми БЕ було досягнуто вже після 2х-тижневого місцевого застосування супероксиддисмутази (Рис. 2б). В процесі такого ліку-

вання спостерігалось також значне зниження зуду і болі в зонах нанесення препарату. Через 3 місяці на більшості ділянок, де застосовували супероксиддисмутази, відбулася повна епітелізація. Крім того на 4-х з 6 обраних зон появи нових пухирів та ерозивно-ранових поверхонь не спостерігалось на протязі 4-х місяців після завершення циклу місцевої терапії. Крім того, після завершення такої 12 тижневої місцевої терапії не було необхідності в нанесенні пов'язок на коліно і на пальці руки, що підтверджує можливість значно подовжити ремісію за допомогою цього препарату (Рис. 2в).

Все вищезазначене дає нам підставу вважати, що заявлений виробником препарату Sodermix (компанія Life Science Investments) спосіб амбулаторного

догляду за хронічними ранами на прикладі кількох хворих з бульозним епідермолізом був успішно в амбулаторних умовах нами опробований у 17 пацієнтів від 2 до 27 років з різними клінічними формами цієї патології. У всіх пацієнтів спостерігалось значне або повне зниження відчуття зуду та болі, також відмічалось прискорення заживлення ран та ерозій і подовження ремісії в зонах місцевого нанесення цього препарату. Візуальна оцінка результатів лікування (Рис. 2) за п'ятибальною шкалою теж показала, що у 90% випадків були отримані оцінки «добре» та «відмінно». Цей висновок також знайшов своє відображення в нижче наведеній таблиці сумарної оцінки ефективності супероксиддисмутази в разі її місцевого застосування на уражених висипкою ділянках шкіри.

Таблиця 1

Сумарна оцінка ефективності супероксиддисмутази в разі місцевого застосування препарату

Зона ураження	До лікування	Тиждень місцевого лікування											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Ліве коліно	13	11	7	5	6	6	5	4	4	1	1	0	0
Ліве стегно	15	10	9	5	5	3	4	2	2	4	2	2	3
Прав рука	17	16	11	7	2	1	1	1	1	1	0	0	0
Ліве вухо	14	14	7	11	9	7	10	9	11	8	8	7	6
Прав вухо	14	14	7	10	7	13	12	8	9	8	6	6	3
Сідниця	14	8	5	4	4	5	2	2	2	3	3	3	3
Загальна сума балів	87	73	46	42	33	35	34	26	29	25	20	18	15

*В процесі оцінки кожна з зон ураження оцінювалась від 0 до 3 балів за наступними критеріями: еритема, набряк, ексудатія, біль, зуд. В таблицю вносились сума балів

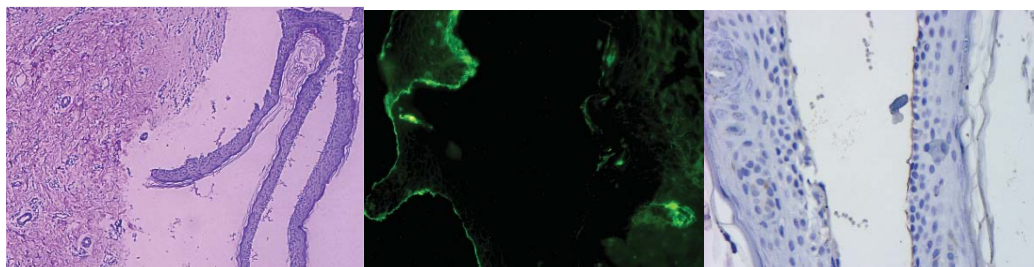


Рис. 1. Результати біопсії шкіри 7 річної пацієнтки, що підтверджують діагноз бульозного епідермолізу



Рис. 2. Динаміка стану шкіри в ділянці коліна правої нижньої кінцівки пацієнтки М, 7 років, хворої на БЕ, при місцевому нанесенні супероксиддисмутази (препарату Sodermix) (а - до лікування, б - через 2 тижні, в - через 12 тижнів після початку лікування)

Обговорення отриманих результатів. Згідно існуючих наукових публікацій можна прийти до висновку, що при бульозному епідермолізі має місце підвищення TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-6, IL-8. Супероксиддисмутаза, в свою чергу, може знижувати експресію вказаних вище прозапальних цитокінів. Вона захищає організм від високотоксичних кисневих радикалів. Препарат Sodermix (Содермікс) проявляє свою ефективну дію при запаленні саме завдяки високому вмісту в ньому Супероксиддисмутази (СОД), яка знищує вільні радикали, що з'являються при фізіологічному метаболізмі. Коли ж вироблення вільних радикалів перевищує норму (як, наприклад при запальному процесі) фізіологічний рівень супероксиддисмутази стає недостатнім для поновлення фізіологічного балансу і організм потребує додаткового її добавлення з зовні. При місцевому використанні препарату, в шкіру поступає додаткова супероксиддисмутаза, що і допомагає зменшити запалення.

Отримані протягом повторного тестування (вже під час карантину) відомості та їхній аналіз дали змогу незаперечно і об'єктивно виявити зміни в психологічній оцінці наявних у дітей та дорослих з БЕ соматичних уражень шкіри, очей, нігтів, гортані і ротової порожнини, дізнатися про їхнє ставлення до суспільного життя і навколишнього середовища, а також визначити рівень тривоги та вираженість психічного напруження (Maе Ramirez-Quizon, Dédée F. Murrell, 2021).

Загальновідомим у медичній психології є положення, згідно з яким у випадках, коли має місце подія, яка раніше (навесні-влітку 2019 р.) не входила до можливої структури прогнозу, тобто вважалася «неймовірною» або «неможливою», то вона потребує від такої особистості термінової мобілізації організму. Це фактично завжди спричиняє стан стресового напруження, оскільки біологічна система людського організму повинна дуже швидко реагувати програму неспецифічних форм реагування, які є адекватними для усього класу змін середовища і які не були свідомістю «передбачливо» включені до системи «ймовірних». Когнітивна переробка інформації про неможливість повноцінних взаємовідносин індивіда з навколишнім середовищем, яка ґрунтується на невизначеності, породжує стан тривожного психічного напруження. (Nguyen, H. C., Nguyen, M. H., Do, B. N., et al., 2020). В системі тестування наших хворих це накладається на наявну базову соматичну стривоженість, зумовлену суттєвими обмеженнями фізіологічних можливостей хворих на БЕ, а отже, і на якість їхнього повсякденного життя.

Насамперед оцінювали фізичний статус хворих на БЕ. Власне саме для цього повторно використовували певні шкали (ФА, ФПЖ, Б) загального опитувальника MOS SF-36. Як і очікувалося, принципових змін у самооцінці свого соматичного стану респонденти та їхні рідні за останній рік не відмітили. Було повторно підтверджено існування як прямого кореляційного зв'язку між інтенсивністю болю

і тяжкістю клінічного перебігу БЕ, так і той факт, що у міру дорослішання інтенсивність різноманітних БВ (печіння, пощипування, поколювання, свербіж, закладання) поступово зростає. Відповідно до цього ми виходили з припущення про вірогідність посилення тривожності під час карантину і реально можливого інфікування коронавірусом хворих на БЕ з відповідними тяжкими наслідками як для легень, так і для їхнього життя в цілому. Зазначимо, що попереднє (в 2019 р. до пандемії) тестування однозначно показало як наявність значних БВ у переважної більшості цих пацієнтів, так і достатню вираженість таких різноманітних відчуттів, як печіння, пощипування, поколювання, свербіж і закладання. Цілком логічним здавалось і припущення, що помітно підвищений загальний рівень больової стривоженості хворих має істотно впливати на ступінь тяжкості тих чи інших клінічних виявів БЕ. (Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Бульозний епідермоліз»).

Більше половини респондентів, вперше опитаних у 2019 р. і повторно у 2021 р., суб'єктивно однаково оцінили власний ПС як одночасно напружений і дещо загальмований. На думку їхніх рідних, саме такий стан є типовим для них протягом більшої частини їхнього життя. Одночасно з цим реально помітно підвищений загальний рівень тривожності хворих істотно не впливає на ступінь тяжкості тих чи інших клінічних виявів БЕ, тобто соматичний стан їхньої шкіри, слизових оболонок та внутрішніх органів. Досить несподіваними для нас були результати аналізу суб'єктивного оцінювання респондентами свого життєвого тону (енергія, жвавість) в умовах карантину. Його досить високі показники у хворих дітей ми спочатку розцінили як «чистий вияв» дитячої жвавості. Проте і дорослі хворі на БЕ також достатньо високо оцінили рівень власної енергійності за даними опитування. Тобто значного та вираженого негативного психологічного впливу, власне самої необхідності довго (більше 2–4 місяців) перебувати в самоізоляції на ЯЖ у всіх пацієнтів з БЕ не відмічено. Вірогідніше, це пов'язано з тим, що і до карантину ці хворі внаслідок особливостей своєї патології не дуже часто безпосередньо контактували з іншими людьми поза родину, тож таке «карантинне обмеження» в близькому спілкуванні для них не стало психологічно чимось суттєво значущим і неймовірним. У той же час майже всі члени родин цих хворих що також заповнювали цей опитувальник, відмітили у себе помітне ослаблення ЖЗ під впливом вимушеного багатотижневого самоізолювання вдома. І це при цілком високих показниках ЗЗ, ФА та ФПЖ і фактичній відсутності у них БВ. Фактично не змінилась і загальна самооцінка хворими власного психологічного стану як одночасно напруженого і загальмованого, оскільки саме такий стан і є типовим для них протягом більшої частини їхнього попереднього життя. Одночасно з цим більш молоді пацієнти з БЕ відмічали, що вимушений карантин дав мож-

ливість їм краще і довше емоційно спілкуватись з рідними, позбавленими всі ці тижні можливості ходити на роботу. А отже, оцінка ними таких суттєвих складових ЯЖ, як суспільне життя (міжособистісні взаємовідносини, суспільна цінність суб'єкта) і навколишнє середовище (благополуччя, безпека, побут), виявилась досить своєрідною. Виявлені нами раніше і повторно підтверджені вікові розбіжності в самооцінці хворими наявних у них об'єктивних порушень шкіри, на нашу думку, переважно зумовлені як більшою емоційністю дітей, так і психологічно зваженішою їхньою оцінкою дорослими. Аналогічно була в цілому оцінена і роль РЕ. Суб'єктивна оцінка респондентами ступеня обмеження своєї буденної діяльності внаслідок емоційних проблем за останні тижні, на наше здивування, показала, що обидві повторно протестовані вікові групи хворих на БЕ фактично однаково зазначили, що зумовлене карантинном «зближення» соціальної дистанції всередині родини та її «подовження» при зовнішніх контактах зі знайомими, сусідами, медичними та соціальними працівниками призвело до помітного підвищення відчуття безпеки та кращого і різноманітнішого дистанційного інформування дорослих. Мабуть, це у дітей та у дорослих, хворих на БЕ, зумовлено вимушеним, помітно довшим за часом спілкуванням з батьками, які переважно не ходили на роботу всі ці тижні, а майже постійно були вдома. Відповідно, вони були фізично і психологічно вимушені частіше і довше з ними спілкуватись, сперечатись, піклуватись, обговорювати, радитись, допомагати робити перев'язки та стежити за вчасним та правильним місцевим лікуванням. Тобто спокійно і некваливо робити всі ті буденні речі, на які до карантину не кожного дня вистачало вдосталь часу. Стосовно впливу «подовженої» соціальної дистанції при позародинних контактах, то вона і раніше (до карантину) як у дітей, так і у дорослих переважно була значною. Вимушений пандемією карантин різко обмежив можливість безпосередніх особистісних контактів і тим самим майже урівняв у часі і частоті дистанційні контакти хворих на БЕ та здорових осіб. До того ж хворі на БЕ навіть отримали певну тимчасову тактичну перевагу — для них більшу частину їхнього життя такого роду контакти були звичною буденною справою. Ще більш неочікуваними виявились результати тестування за шкалами ПС. Виявилось, що СА у хворих на БЕ під час карантину не те що зменшилась, а навпаки, помітно збільшилась при одночасному її зменшенні у здорових членів таких родин, оскільки для них, як «зовнішніх» співрозмовників, це виявилось чимось випадковим, періодичним і явно не основним. Тож усі ці «карантинні тижні» хворі на БЕ психологічно і соціально почувалися не тільки цілком звично і досить психологічно комфортно, а й мали реальну можливість довше і інформативно повніше спілкуватись. До того ж у їхніх співрозмовників було для цього соціального спілкування помітно більше вільного часу, а також майже не було інших «не-

дистанційних» можливостей для контактів. Упродовж цих тижнів фактично створилась унікальна ситуація — відбулось тимчасове «урівняння» контактних соціально-психологічних можливостей хворих на БЕ та здорових осіб, чого ніколи не було раніше. А отже, об'єктивно, хоча й примусово, створилась «вимушена» ситуація для кращого, повнішого розуміння здоровими людьми складових ЯЖ такої специфічної соматичної патології, як БЕ. Сподіваємось, що цей вимушений через об'єктивні обставини пандемії коронавірусу «сумний» досвід допоможе в майбутньому як хворим, так і здоровим членам їх родин в оптимізації ними своєї поведінки та вчинків.

Висновки та перспективи подальших досліджень. Проведено науково обґрунтоване комбіноване дослідження з оцінки терапевтичного впливу багатотижневого місцевого лікування уражених ділянок шкіри у хворих на БЕ препаратом Sodermix (компанія Life Science Investments) довело його ефективність саме завдяки високому вмісту в ньому Супероксиддисмутази (СОД), яка знищує вільні радикали, що з'являються при фізіологічному метаболізмі.

Значного поліпшення стану пошкодженої шкіри і епітелізації у разі дистрофічної форми БЕ досягнуто вже після 2х-тижневого місцевого застосування супероксиддисмутази. При цьому спостерігалось також значне зниження зуду і больових відчуттів у зонах нанесення препарату.

Лікування препаратом Sodermix протягом 12 тижнів призводило до повної епітелізації ерозій та гальмувало появу нових пухирів та ерозивно-ранових поверхонь протягом 4-х місяців після завершення циклу місцевої терапії, причому в цей період не було необхідності в нанесенні захисних пов'язок на коліна і на пальці рук.

Повторне тестування пацієнтів з БЕ за допомогою шкал MOS SP-36 в цілому підтвердило вже раніше (в 2019 р., ще до пандемії) встановлене існування прямого зв'язку між інтенсивністю больових відчуттів і тяжкістю клінічного перебігу БЕ у хворих.

Встановлено на перший погляд дещо парадоксальний вплив карантину на певні складові ЯЖ хворих на БЕ. Вимушене майже цілодобове спільне перебування як хворих, так і їхніх рідних вдома зумовило різке «скорочення» соціальної дистанції між ними, що своєю чергою сприяло помітному підвищенню у них відчуття безпеки та кращого, різноманітнішого безпосереднього спілкування. Цьому також сприяли виразно позитивні наочні результати місцевої терапії уражених ділянок шкіри препаратом Sodermix що і призвело до часткового покращення буденної (звичної) ЯЖ цієї дуже специфічної категорії дерматологічних пацієнтів.

Таким чином, результати нашого дослідження підтвердили гіпотезу про те, що супероксиддисмутаза при місцевому застосуванні при БЕ сприяє загоєнню ран, що покращує якість життя цих хворих.

Список використаних джерел:

1. Boeira V. L., Souza E. S., Rocha B. de O. et al. Inherited epidermolysis bullosa: clinical and therapeutic aspects. *An. Bras. Dermatol.* 2013. Vol. 88. Issue 2. P. 185–198. DOI: 10.1590/S0365-05962013000200001.
2. Bornert O., Hogervorst M., Nauroy P. et al. QR-313, an antisense oligonucleotide, shows therapeutic efficacy for treatment of dominant and recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a preclinical study. *J Invest Dermatol.* 2021. Vol. 141. Issue 4. P. 883–893.
3. De Rosa L., Secone Seconetti A., De Santis G. et al. Laminin 332- dependent YAP dysregulation depletes epidermal stem cells in junctional epidermolysis bullosa. *Cell Rep.* 2019. Vol. 27. P. 2036–2049.
4. Fine J. D., Eady R. A., Bauer E. A. et al. Revised classification system for inherited epidermolysis bullosa: report of the Second International Consensus Meeting on diagnosis and classification of epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol.* 2000. Vol. 42. P. 1051–1066.
5. Graham, T., Sooriah, S., Giampieri, S., Box, R., & Grocott, P. (2019), Iterative codesign and testing of a novel dressing glove for epidermolysis bullosa. *Journal of wound care.* Vol. 28. Issue 1. P. 5–14.
6. Haik J., Kornhaber R., Blal B., & Harats M. The feasibility of a handheld electrospinning device for the application of nanofibrous wound dressings. *Advances in wound care.* 2017. Vol. 6. Issue 5. P. 166–174.
7. Has C., Liu L., Bolling M. et al. Clinical practice guidelines for laboratory diagnosis of epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2020. Vol. 182. P. 574–592.
8. Has C. Chronic tissue damage: a common pathomechanism of genodermatoses. *Br J Dermatol.* 2019. Vol. 181. P. 440–441.
9. Fine J-D, Hintner H. Epidermolysis bullosa (translated from English by Yu. Yu. Kotalevskaya). M.: Practice, 2014. 358 p. (Ru)
10. Kariminejad A., Vahidnezhad H., Ghaderi-Sohi S. et al. Widespread aplasia cutis congenita in sibs with *PLEC1* and *ITGB4* variants. *Am J Med Genet A.* 2019. Vol. 179. P. 1547–1555.
11. Mae R.-Q., Dédée F. M. Managing epidermolysis bullosa during the COVID-19 pandemic: experience and ideals. *Clinics in Dermatology.* 2021. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2021.01.014.
12. Mariath L. M., Santin J. T., Schuler-Faccini L. & Kiszewski A. E. Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects. *An Bras Dermatol.* 2020. Vol. 95. P. 551–569.
13. Nguyen H. C., Nguyen M. H., Do B. N. et al. People with suspected COVID-19 symptoms were more likely depressed and had lower health-related quality of life: the potential benefit of health literacy. *J Clin Med.* 2020. Vol. 9. Issue 4. 965 p.
14. Pope E., Lara-Corrales I., Mellerio J. et al. A consensus approach to wound care in epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol.* 2012. Vol. 67. Issue 5. P. 904–917.
15. Qurrat Ul Ain, Estefania V. R., Campos E. V. et al. Gene Delivery to the Skin – How Far Have We Come? *Trends in Biotechnology.* 2020. Vol. 39. Issue 5. P. 474–487.
16. Reimer A., Hess M., Schwieger-Briel A. et al. Natural history of growth and anaemia in children with epidermolysis bullosa: a retrospective cohort study. *Br J Dermatol.* 2020. Vol. 182. P. 1437–1448.
17. Takashima, S., Shinkuma, S., Fujita, Y., et al. (2019), Efficient gene reframing therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa with CRISPR/Cas9. *Journal of Investigative Dermatology.* Vol. 139. Issue 8. P. 1711–1721.
18. Suresh H. Assessment of health-related quality of life using EQ-5D among residents of mysore during the coronavirus disease pandemic. *Ann Commun Health.* 2021. Vol. 9. P. 127–132.
19. Zurab Siprashvili, Ngon T. Nguyen, Emily S. Gorell et al. Safety and Wound Outcomes Following Genetically Corrected Autologous Epidermal Grafts in Patients With Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *JAMA.* 2016. Vol. 316. Issue 17. P. 1808–1817. DOI: 10.1001/jama.2016.15588.

References:

1. Boeira, V. L., Souza, E. S., Rocha, B. de O., et al. (2013), Inherited epidermolysis bullosa: clinical and therapeutic aspects, *An. Bras. Dermatol.*, vol. 88, issue 2, pp. 185–198, doi: 10.1590/S0365-05962013000200001.
2. Bornert, O., Hogervorst, M., Nauroy, P., et al. (2021), QR-313, an antisense oligonucleotide, shows therapeutic efficacy for treatment of dominant and recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a preclinical study, *J Invest Dermatol.*, vol. 141, issue 4, pp. 883–893.
3. De Rosa, L., Secone Seconetti, A., De Santis, G., et al. (2019), Laminin 332- dependent YAP dysregulation depletes epidermal stem cells in junctional epidermolysis bullosa, *Cell Rep.*, vol. 27, pp. 2036–2049.
4. Fine, J. D., Eady, R. A., Bauer, E. A., et al. (2000), Revised classification system for inherited epidermolysis bullosa: report of the Second International Consensus Meeting on diagnosis and classification of epidermolysis bullosa, *J Am Acad Dermatol.*, vol. 42, pp. 1051–1066.
5. Graham, T., Sooriah, S., Giampieri, S., Box, R., & Grocott, P. (2019), Iterative codesign and testing of a novel dressing glove for epidermolysis bullosa, *Journal of wound care.*, vol. 28, issue 1, pp. 5–14.
6. Haik, J., Kornhaber, R., Blal, B., & Harats, M. (2017), The feasibility of a handheld electrospinning device for the application of nanofibrous wound dressings, *Advances in wound care.*, vol. 6, issue 5, pp. 166–174.
7. Has, C., Liu, L., Bolling, M., et al. (2020), Clinical practice guidelines for laboratory diagnosis of epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.*, vol. 182, pp. 574–592.
8. Has, C. (2019), Chronic tissue damage: a common pathomechanism of genodermatoses, *Br J Dermatol.*, vol. 181, pp. 440–441.
9. Fine, J-D, Hintner H. (2014), Epidermolysis bullosa (translated from English by Yu. Yu. Kotalevskaya), M.: Practice, 358 p. (Ru)
10. Kariminejad, A., Vahidnezhad, H., Ghaderi-Sohi, S., et al. (2019), Widespread aplasia cutis congenita in sibs with *PLEC1* and *ITGB4* variants, *Am J Med Genet A.*, vol. 179, pp. 1547–1555.
11. Mae, R.-Q., Dédée, F. M. (2021), Managing epidermolysis bullosa during the COVID-19 pandemic: experience and ideals, *Clinics in Dermatology.*, doi: 10.1016/j.clindermatol.2021.01.014.
12. Mariath, L. M., Santin, J. T., Schuler-Faccini, L. & Kiszewski, A. E. (2020), Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects, *An Bras Dermatol.*, vol. 95, pp. 551–569.
13. Nguyen, H. C., Nguyen, M. H., Do, B. N., et al. (2020), People with suspected COVID-19 symptoms were more likely depressed and had lower health-related quality of life: the potential benefit of health literacy, *J Clin Med.*, vol. 9, issue 4, 965 p.

14. Pope, E., Lara-Corrales, I., Mellerio, J., et al. (2012), A consensus approach to wound care in epidermolysis bullosa, *J Am Acad Dermatol.*, vol. 67, issue 5, pp. 904–917.
15. Qurrat, Ul Ain, Estefania, V. R., Campos, E. V., et al. (2020), Gene Delivery to the Skin – How Far Have We Come?, *Trends in Biotechnology*, vol. 39, issue 5, pp. 474–487.
16. Reimer, A., Hess, M., Schwieger-Briel, A., et al. (2020), Natural history of growth and anaemia in children with epidermolysis bullosa: a retrospective cohort study, *Br J Dermatol*, vol. 182, pp. 1437–1448.
17. Takashima, S., Shinkuma, S., Fujita, Y., et al. (2019), Efficient gene reframing therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa with CRISPR/Cas9, *Journal of Investigative Dermatology*, vol. 139, issue 8, pp. 1711–1721.
18. Suresh, H. (2021), Assessment of health-related quality of life using EQ-5D among residents of mysore during the coronavirus disease pandemic, *Ann Commun Health*, vol. 9, pp. 127–132.
19. Zurab Sibrashvili, Ngon T. Nguyen, Emily S. Gorell, et al. (2016), Safety and Wound Outcomes Following Genetically Corrected Autologous Epidermal Grafts in Patients With Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa, *JAMA*, vol. 316, issue 17, pp. 1808–1817, doi: 10.1001/jama.2016.15588.