



Приглашенная статья

Австрийский центр буллезного эпидермолиза (Epidermolysis bullosa House Austria) как модель организации помощи при редком заболевании

Продингер К.М.¹ • Лаймер М.¹ • Бауэр Й.¹ • Хинтнер Х.¹

Австрийский центр буллезного эпидермолиза (EB House Austria) в Зальцбурге с самого своего основания в 2005 г. представляет собой исключительный пример организации оптимизированной медицинской помощи группе больных, которым до этого не уделялось должного внимания, – пациентам, страдающим буллезным эпидермолизом, редким и очень тяжелым заболеванием кожи. Пациенты с этим наследственным механобуллезным кожным заболеванием, характеризующимся гетерогенностью клинического течения, мультиорганными проявлениями, большим числом осложнений и высокой смертностью, получают в Австрийском центре буллезного эпидермолиза мультидисциплинарную медицинскую, психосоциальную, ориентированную на семью поддержку, наилучшим образом адаптированную именно к этому заболеванию и индивидуально подобранную для каждого больного. Центр состоит из четырех подразделений: амбулаторного звена, научно-исследовательской лаборатории,

академии и отдела научно-клинических исследований и клинических испытаний. Уникальная структура центра заложила основу для наилучшей медицинской практики и оказания медицинской помощи на самом современном уровне, а также для проведения качественных, ориентированных на больного научных исследований и развития трансляционной медицины. Австрийский центр буллезного эпидермолиза был создан при участии благотворительной пациентской организации «DEBRA Австрия», поддерживающей медицинские исследования, с целью оказания всесторонней помощи больным буллезным эпидермолизом и их близким в Австрии и сопредельных государствах. Получено официальное признание сначала на национальном уровне – в 2017 г. учреждению присвоен статус Национального экспертного центра по генодерматозам с фокусом внимания на буллезном эпидермолизе, а вскоре и на европейском – в сентябре 2018 г. центр был включен в Европейскую

референсную сеть (ERN) по редким заболеваниям кожи. Представленный в статье опыт Австрийского центра буллезного эпидермолиза может послужить примером успешной модели при организации помощи пациентам с другими полисистемными заболеваниями.

Ключевые слова: буллезный эпидермолиз, редкие заболевания, генодерматозы, DEBRA, междисциплинарный подход

Для цитирования: Продингер КМ, Лаймер М, Бауэр Й, Хинтнер Х. Австрийский центр буллезного эпидермолиза (Epidermolysis bullosa House Austria) как модель организации помощи при редком заболевании. Альманах клинической медицины. 2019;47(1):2–11. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-008.

Получена 30.01.2019; принята к публикации 04.02.2019; опубликована 22.02.2019

Буллезный эпидермолиз (БЭ) – группа редких наследственных механобуллезных заболеваний, для которых характерна повышенная ранимость кожи и слизистых оболочек с образованием пузырей при минимальном механическом повреждении. Многообразие клинических, генетических характеристик БЭ и его внекожных проявлений позволяет отнести БЭ к полисистемным заболеваниям с большим числом осложнений и высокой смертностью [1].

Генетическая гетерогенность БЭ обусловлена мутациями в 20 разных генах, кодирующих белки, отвечающие за поддержание целостности эпидермиса и обеспечивающие связь между эпидермисом и дермой. В зависимости от глубины поражения выделяют следующие основные типы БЭ: простой БЭ (пузыри расположены внутриэпидермально), пограничный БЭ (пузыри образуются в светлой пластинке зоны базальной мембраны),

дистрофический БЭ (пузыри локализуются под плотной пластинкой базальной мембраны), синдром Киндлера (смешанное поражение на разных уровнях кожи). В зависимости от генетических и фенотипических особенностей эти основные формы подразделяются на 30 подтипов (рис. 1) [2].

Симптомы болезни и их выраженность сильно варьируют. У некоторых пациентов заболевание дебютирует в подростковом возрасте, когда на часто травмируемых участках кожи (стопы, кисти) появляются и самостоятельно разрешаются единичные пузыри. У других больных пузыри образуются на коже и слизистых оболочках спонтанно уже при рождении, при этом поражение носит обширный, генерализованный характер и может довольно быстро привести к летальному исходу. Часто, особенно при дерматолитических подтипах, развиваются такие вторичные осложнения, как хроническое изъязвление, воспаление, рубцевание

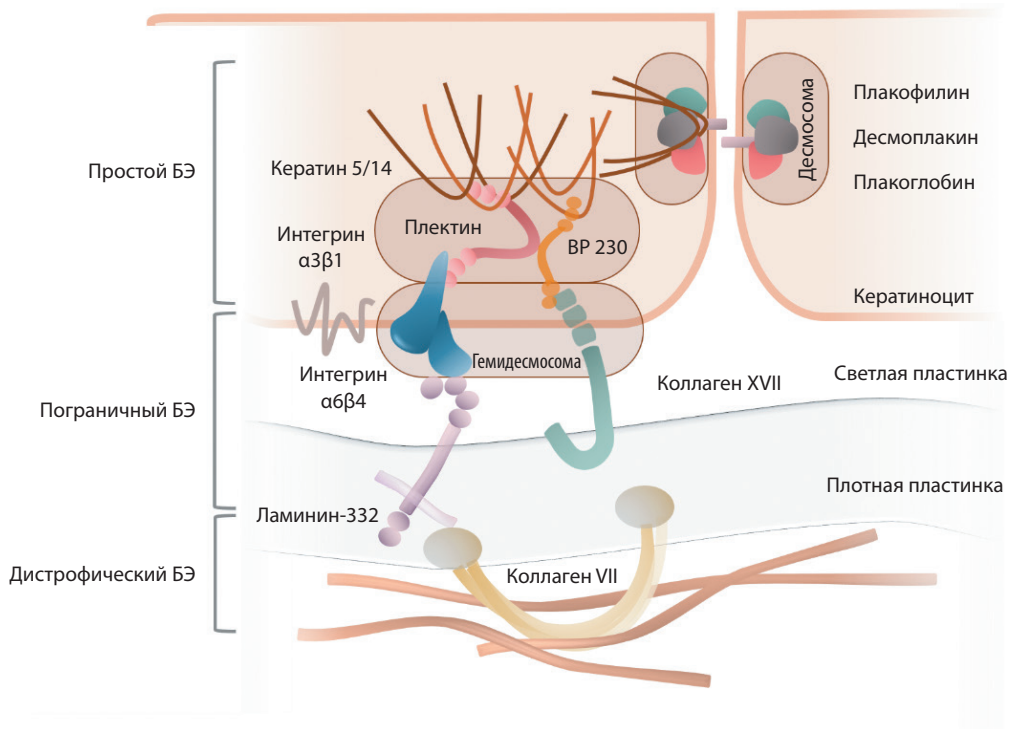


Рис. 1. Схема зоны дермоэпидермального соединения. В основе буллезного эпидермолиза (БЭ) лежат мутации генов структурных компонентов, в частности гемидесмосом, десмосом, промежуточных филаментов, актиновых микрофиламентов, фокальных контактов и транспорта внутриклеточных пузырьков

и фиброз кожи. А серьезные внекожные осложнения – стриктуры, стенозы и псевдосиндактилии – резко ухудшают качество жизни пациентов. При тяжелых формах БЭ (тяжелый генерализованный пограничный БЭ, рецессивный дистрофический БЭ) крайне высок риск (раннего) летального исхода вследствие недостаточности питания, отсутствия прибавки веса, инфекций, органной недостаточности, а позднее – агрессивно протекающего плоскоклеточного рака кожи (рис. 2) [3–5].

Характерными симптомами, обнаруживаемыми у некоторых больных с БЭ разных типов, бывают так называемые буллезноэпидермолизные невусы, которые обычно имеют клинические (быстрый рост, неровные границы, разноцветное окрашивание) и дерматоскопические признаки атипичной или злокачественной меланоцитарной пролиферации. Они часто появляются на месте бывших пузырей. Хотя эти элементы состоят исключительно из меланоцитов и редко ассоциируются с развитием меланомы, клиническое динамическое наблюдение и гистологическое исследование наиболее подозрительных очагов являются обязательными (рис. 3) [2, 6, 7].

Специфического лечения БЭ не существует. В настоящее время терапия носит в основном

поддерживающий характер: это симптоматические мероприятия (лечение раневых поверхностей), контроль инфицирования ран, нутритивная поддержка, а также профилактика и лечение вторичных осложнений [3, 8]. Терапевтические

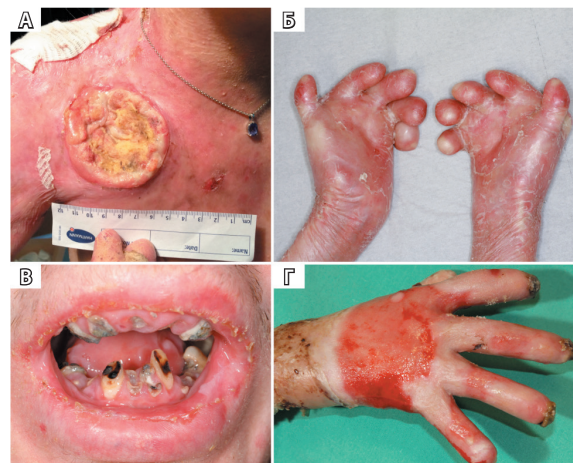


Рис. 2. Осложнения у больных с рецессивным типом дистрофического буллезного эпидермолиза: **А** – агрессивно протекающий плоскоклеточный рак кожи грудной клетки; **Б** – псевдосиндактилия; **В** – множественный кариес зубов, эрозии полости рта; **Г** – хронические раны и эрозии

Продингер Кристина Мария – д-р медицины, отделение дерматологии¹
✉ Отделение дерматологии, Земельные клиники Зальцбурга (SALK), Университетская клиника Медицинского университета им. Парацельса 48 Mueller Hauptstrasse, Salzburg 5020, Austria. Тел.: +43 (572) 552 46 01. E-mail: ch.prodingер@salk.at

Лаймер Мартин – д-р медицины, адъюнкт-профессор, отделение дерматологии¹

Бауэр Йоханн – д-р медицины, мастер делового администрирования, профессор, отделение дерматологии¹

Хинтнер Хельмут – д-р медицины, профессор, отделение дерматологии¹

¹ Университетская клиника Медицинского университета имени Парацельса в Зальцбурге; 5020, Зальцбург, Мюллер Хауптштрассе, 48, Австрия

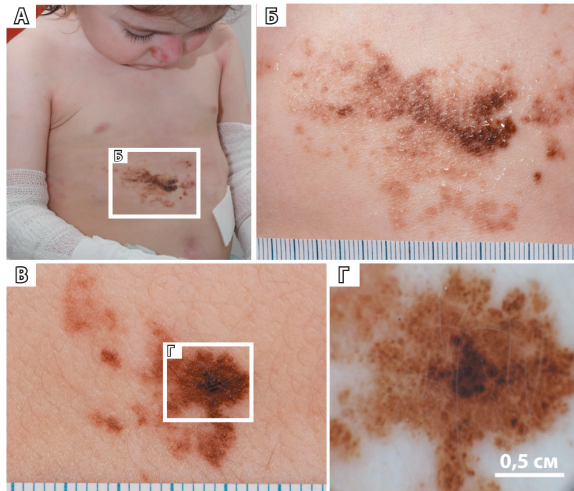


Рис. 3. Буллезноэпидермолизные (БЭ) невусы: **А** – БЭ невус у трехлетнего ребенка с дистрофическим БЭ; **Б** – увеличенный вид невуса с рисунка (А); **В** – БЭ невус у пациента с пограничным типом БЭ; **Г** – дерматоскопическое фото (В)

мероприятия и уход за пациентами с БЭ и другими редкими болезнями должны подбираться индивидуально, с учетом многочисленных факторов: возраста, степени тяжести заболевания, осложнений, проблем и предпочтений пациента.

Диагностика

В случае образования пузырей на коже новорожденных и детей более старшего возраста дифференциальный диагноз проводится с длинным перечнем заболеваний инфекционного, травматического, аутоиммунного и гематологического генеза [9]. После их исключения в качестве первого этапа диагностики при клиническом подозрении на БЭ у новорожденного необходимо установить уровень расслоения кожи. Обычно это возможно с помощью биопсии свежего пузыря (как правило, он возникает уже вследствие травмы кожи при биопсии) с последующим рутинным патогистологическим исследованием (внутриэпидермальное или субэпидермальное расслоение), иммунофлуоресцентным антигенным картированием и/или трансмиссионной электронной микроскопией (в настоящее время она в большинстве случаев оказывается излишней) [10]. Иммунофлуоресцентное картирование антигенных детерминант в области дермоэпидермального соединения было внедрено в практику в 1980-х гг. в дерматологическом отделении г. Инсбрука. Эта новая методика пришла на смену электронной микроскопии, так как позволила быстро и просто ставить точный диагноз механобуллезных заболеваний. С ее помощью можно

определить уровень расслоения кожи и проводить дифференциальный диагноз между четырьмя главными типами БЭ [11, 12].

Относительное наличие белка затем можно визуализировать с помощью иммунофлуоресцентного окрашивания набором специфических (в большинстве своем моноклональных) антител к структурным белкам эпидермиса или к компонентам дермоэпидермального соединения. Кроме того, для выявления причинной мутации следует по возможности выполнить молекулярный анализ с анализом кандидатных генов, определенных при иммунофлуоресцентном картировании. Наконец, семейный анамнез пациента может указывать на тип наследования, что имеет значение для последующей пренатальной и преимплантационной диагностики [5, 9, 13, 14].

«DEBRA Австрия»

В 1992 г. профессор Хельмут Хинтнер, накопивший за время работы в Инсбруке и за рубежом значительный опыт изучения кожных буллезных заболеваний и ведения пациентов с аутоиммунными и наследственными буллезными болезнями, был назначен руководителем отделения дерматологии больницы общего профиля в Зальцбурге. Вместе с биологом Габриэлой Пола-Губо он создал в Зальцбурге научную лабораторию, главным образом специализирующуюся в области иммунологии и буллезных заболеваний кожи.

Таким образом, с начала 1990-х гг. в Зальцбурге все большему количеству пациентов после нескольких лет диагностической неопределенности (это общее свойство редких болезней) стали устанавливать диагноз БЭ. В ходе регулярного динамического наблюдения таких пациентов вскоре стала очевидной необходимость организации их ведения и адекватной помощи. Тогда же в Зальцбурге родилась идея создать пациентскую группу по образцу «родительской ассоциации» DEBRA в Великобритании, функционирующей с 1978 г. В 1995 г. группа больных и членов их семей совместно с врачами и персоналом, осуществляющим уход за больными, основала благотворительную пациентскую организацию с целью обеспечения научно-медицинских исследований в области БЭ «DEBRA Австрия». Эта организация полностью посвятила себя всесторонней поддержке пациентов с БЭ и их родственников в Австрии и соседних странах. Назовем лишь некоторые виды деятельности: организация предоставляет площадку для обмена опытом, безвозмездно помогает решать юридические вопросы и бесплатно предоставляет перевязочный



материал, способствует оказанию более совершенной и эффективной медицинской помощи, создавая сеть соответствующих специалистов и участвуя в образовательных мероприятиях.

«DEBRA Австрия» известна своими многочисленными инициативами, привлечением денежных средств и информационными кампаниями. Со своей стороны опытные врачи, ученые и средний/младший медицинский персонал отделения дерматологии Зальцбурга сформировали мультидисциплинарную команду, основной задачей которой стала централизация и индивидуализация весьма непростого процесса лечения больных БЭ. Как только удалось собрать достаточно средств (при финансовой поддержке частных благотворителей, отчасти – из общедоступных источников), была создана первая в мире специализированная клиника БЭ. К огромной радости пациентов, родственников и специалистов по уходу за больными она открылась в 2005 г. на базе больницы общего профиля в г. Зальцбурге и представляет собой мультидисциплинарное клиническое отделение, занимающееся диагностикой, оказанием медицинской помощи, научными исследованиями и образовательными вопросами, связанными с БЭ [15].

Некоммерческая организация «DEBRA Австрия» с первого дня своего существования поддерживала и продолжает финансировать научные исследования в области БЭ в Австрии исключительно из благотворительных пожертвований. Ряд таких фундаментальных исследований, посвященных методам лечения БЭ, уже достигли фазы клинических испытаний. Это колоссальный успех, поскольку переход от стадии разработки к практическому применению в качестве методики лечения – долгий, сложный и трудоемкий процесс. Он требует глубоких знаний (регистрация, патенты, определение в группу орфанных препаратов), тесного сотрудничества с учеными и фарминдустрией, объемного финансирования и организации проведения доклинических и клинических испытаний (www.debra-austria.org).

В настоящее время благодаря быстрому накоплению знаний в области биологии и генетики и новым технологическим возможностям научные исследования в области БЭ проводятся разными группами ученых и варьируют от белково-клеточной терапии до трансплантации костного мозга и генной терапии. Для координации и централизации большого массива новых данных, получаемых в ходе этой работы, на национальном и международном уровне «DEBRA Великобритания» и «DEBRA Интернейшнл» создан Научный медицинский консультативный

совет (MSAP), в состав которого входят эксперты по БЭ и биологическим исследованиям. Заявки на научно-исследовательские гранты проходят централизованную процедуру экспертного отбора и при одобрении получают финансирование [16].

Австрийский центр буллезного эпидермолиза

Австрийский центр БЭ – выдающийся пример экспертного центра Европейского союза (ЕС). Центр оказывает мультидисциплинарную поддержку больным БЭ и их семьям, соблюдая принципы качественной медицинской практики и придерживаясь современных подходов к предоставлению медицинской помощи (www.eb-haus.eu) [16]. На наш взгляд, история развития центра может послужить образцовой моделью организации помощи при других редких мультисистемных заболеваниях.

В последнее десятилетие ЕС уделяет большое внимание совместным действиям на национальных и международном уровнях по ведению пациентов с редкими болезнями. Как правило, организация помощи таким пациентам сопряжена со следующими проблемами: большая гетерогенность, ограниченное число пациентов, недостаточный уровень знаний и опыта, а также огромные затраты. Несмотря на редкость каждого из этих заболеваний в отдельности, суммарное число страдающих ими пациентов велико, о чем говорит наличие более 500 одних только редких кожных заболеваний [17]. В связи с этим Экспертный комитет ЕС по редким болезням (EU Committee of Experts on Rare Disease – EUCERD) принял общую для всего сообщества стратегию поддержки стран-членов по интеграции национальных мероприятий и инициатив во всеобъемлющие междисциплинарные национальные планы, например, посредством создания референсных центров (РЦ) или кластеров РЦ на национальном уровне, а также транснациональных европейских референсных сетей (ERN) по редким болезням. Поскольку считается, что РЦ являются экспертной структурой наивысшего качества, они должны обеспечить равный во всем ЕС доступ пациентов с редкими заболеваниями к эффективной профилактике, диагностике, лечению, уходу и участию в научных исследованиях [18–21].

Австрийский центр буллезного эпидермолиза стал РЦ по генодерматозам и особенно БЭ в рамках Австрийского национального плана мероприятий по редким болезням (NAP.se).



Рис. 4. Организационная структура Австрийского центра буллезного эпидермолиза включает четыре тесно сотрудничающих друг с другом подразделения. Для всех подразделений наиважнейшим является взаимодействие с пациентами

В сентябре 2018 г. он также вошел в состав ERN по редким кожным болезням. Центр, расположенный в самом центре Европы, придерживается принципов равенства, солидарности и универсальности. Это означает, что воспользоваться всем спектром его услуг могут пациенты из всех стран-членов ЕС (Директива по трансграничному оказанию медицинской помощи [22]) и всего мира. Базовые принципы работы центра включают консультации специалистов в соответствии с международными стандартами, соблюдение практических клинических рекомендаций, использование параметров, характеризующих исходы, независимый контроль и аудит качества, а также мультидисциплинарный подход к оказанию помощи. Постоянный контроль качества работы обеспечивается, в частности, путем документирования знаний через клинические рекомендации, стандартные операционные процедуры, руководства и т.д., а также постановку целей и непрерывную оценку их достижения – все это позволяет добиваться устойчивого улучшения качества помощи [23].

Важнейшим компонентом успеха Австрийского центра буллезного эпидермолиза послужила его уникальная структура, включающая функционирование трех разных, но тесно взаимодействующих друг с другом подразделений. Четвертое подразделение – центр клинических научных исследований и клинических испытаний – добавился к ним в 2017 г. (рис. 4).

Амбулаторное подразделение буллезного эпидермолиза (руководитель – д-р мед. Аня Дайм) Самый современный уровень медицинской помощи в амбулаторном подразделении БЭ обеспечивает специально обученный и подготовленный медицинский персонал: два врача-специалиста по БЭ, две специализированные медицинские сестры и 15 экспертов в области БЭ практически всех медицинских специальностей (к ним обращаются главным образом по необходимости). Пациенты могут посещать центр планово, приходить по вызову и на консилиумы. Кроме того, круглосуточно доступны телемедицинская дерматологическая помощь, возможность вызова медицинского персонала и получения неотложной помощи. Наивысший приоритет имеет мультидисциплинарный подход к ведению пациентов в одном центре. Его осуществляют на основе внедрения рекомендаций и решений, принятых в ходе дискуссии экспертов за «круглым столом» (Совет по редким болезням), а также оказывая удобную индивидуализированную помощь амбулаторным больным. Все необходимые обследования выполняются за один день и без лишних временных затрат, при необходимости все хирургические вмешательства проводятся одновременно. В качестве одного из основных принципов используется непрерывный внутренний аудит качества, дающий больным возможность участвовать в новейших клинических исследованиях орфанных препаратов. Накопленный специалистами опыт и знания постоянно подвергаются критическому анализу, обновляются и публикуются. Например, в 2009 г. Джо Дэвид Файн и Хельмут Хинтнер обобщили свой опыт, всю имеющуюся информацию и практические рекомендации по лечению данного заболевания в книге «Жизнь с буллезным эпидермолизом: этиология, диагностика, мультидисциплинарное ведение и лечение». Книга основана на доказательных данных, полученных на крупных когортах больных из Австрии, и данных Американского регистра БЭ [1]. Другой более подробный обзор локального опыта ведения БЭ недавно был опубликован онлайн на нескольких языках в сотрудничестве с международными партнерами (www.eb-handbuch.org).

Научно-исследовательская лаборатория буллезного эпидермолиза (руководитель – д-р наук Юлия Райхельт)

Сегодня штат научно-исследовательской лаборатории БЭ насчитывает без малого



30 ученых-специалистов в области молекулярной биологии, иммунологии и биологии рака. В структуре лаборатории несколько тесно взаимодействующих научных групп, интересы которых сегодня сконцентрированы на вопросах молекулярной диагностики, фундаментальных исследованиях (например, канцерогенез при БЭ), разработке и усовершенствовании терапевтических подходов. Конечная цель усилий коллектива – разработка молекулярных методов радикального лечения БЭ. На научную атмосферу лаборатории особым образом влияет возможность контактировать с пациентами и взаимодействовать с медицинским персоналом, их наблюдающим в клинических подразделениях центра БЭ. Сотрудничество с несколькими международными лабораториями дополняет опыт специалистов, способствует обмену биотехнологическими «ноу-хау», общедоступности основных инфраструктурных подразделений, а также получению финансирования на конкурентной основе.

Среди наиболее важных партнеров центра следует назвать проф. Микеле Де Лука (Модена, Италия). В результате этого сотрудничества создана комбинированная *ex vivo* генная/клеточная терапия стволовыми клетками пограничного типа БЭ [24]. В частности, она была успешно применена у двух пациентов, страдающих пограничным БЭ и имеющих мутации в гене *LAMB3*. Им была проведена трансплантация графтов кожи, выращенных из генетически модифицированных (с использованием ретровирусного вектора) аутологичных культур эпидермиса, содержащих стволовые эпидермальные клетки. Тем самым ученым удалось показать, что локальная трансплантация трансгенных кожных графтов может способствовать образованию полностью дифференцированного функционирующего эпидермиса, длительно (динамическое наблюдение до 9 лет) сохраняющего механическую стабильность без образования пузырей у больных пограничным типом БЭ [25, 26].

В 2015 г. значение этого метода было продемонстрировано вновь: было выполнено несколько трансплантаций генетически модифицированных кожных графтов 7-летнему больному пограничным типом БЭ, который находился в ожоговом отделении г. Бохума (Германия). Пациенту удалось восстановить 80% эпидермиса, поражение которого поддерживалось тяжелой бактериальной инфекцией [27]. Через месяц после трансплантации у больного имелся устойчивый к механическому повреждению (стабильный

даже при сильном трении кожи) и гистологически полностью нормальный эпидермис. Последующий анализ *in vivo* (тип интеграции провируса, клональный трейсинг) подтвердил, что для полного восстановления и поддержания структурно и функционально нормального эпидермиса достаточно небольшого числа длительно живущих голоклонов (эпидермальных стволовых клеток), которые продуцируют полностью дифференцированные кератиноциты. До настоящего времени признаков отторжения трансплантата, образования антител, а также признаков канцерогенности или клоногенности у пациента не наблюдается.

Сейчас продолжают и другие проекты в рамках международного сотрудничества, например, исследования генной терапии рецессивно-дистрофического БЭ (HOLOGENE7, 2017) и пограничного БЭ (HOLOGENE17, 2018).

В качестве опыта плодотворного взаимодействия следует упомянуть работу с иммунологической группой факультета естественных наук Зальцбургского университета Париса Лодрона (руководитель группы – д-р наук Ирис Грац). В последние годы было установлено, что многие тяжелейшие симптомы БЭ обусловлены гиперреактивностью или нарушением регуляции иммунной системы, возникающими, вероятно, как результат хронического образования пузырей и состояния перманентного заживления ран. Целенаправленное воздействие на дисфункциональные звенья иммуногенеза и их регуляция ведут к клиническому улучшению, что было показано при нанесении крема Диацереин. Этот низкомолекулярный препарат, разработанный в Австрийском центре буллезного эпидермолиза, угнетает активность воспалительного интерлейкина-1 β , которая, как известно, существенно повышена в кератиноцитах пациентов с тяжелым генерализованным простым БЭ с аутосомно-доминантным типом наследования, вызванным мутацией генов *KRT5* или *KRT14*, кодирующих кератина [28]. Диацереин – препарат, который используется у больных артритом как противовоспалительное средство. Он стал примером известного лекарства, которое получило новое показание к применению и стало орфанным для БЭ. В исследованиях I/II фазы крем Диацереин улучшал заживление ран при простом типе БЭ, подавляя клеточный воспалительный каскад. В настоящее время препарат проходит клиническое исследование II/III фазы для международной регистрации (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03472287) [29, 30].

Академия буллезного эпидермолиза
(руководитель – д-р наук Габриэла Пола-Губо)
Главная задача академии БЭ – обеспечивать непрерывное мультидисциплинарное образование и обучение людей, не имеющих отношения к медицине, а также профессионалов-клиницистов и ученых из Австрии и других стран мира. Она тесно сотрудничает с национальными и международными организациями по редким болезням (например, EURODIS, ORPHANET, «Буллезный эпидермолиз без границ») в вопросах сбора и передачи информации и знаний в этой специфической области. Академия отвечает также за связи с общественностью, сотрудничая с печатными и электронными средствами массовой информации, проводит обучающие курсы, конгрессы, приглашает в Австрию консультантов-экспертов и организует поездки австрийских экспертов, координирует проект EB-CLINET (Clinical Network of EB Centres and Experts – Клиническая сеть центров и экспертов в области БЭ). Эта сеть, объединяющая более 50 стран, была образована в 2011 г. для преодоления неравенства в доступе к медицинской помощи и устранения различий между заметно улучшившейся помощью при БЭ в некоторых странах и ограниченным доступом к ней (например, связанным с финансовыми проблемами, языковыми барьерами, необходимостью дорогостоящих поездок) во многих других странах. Предполагается, что этого можно достичь, если делиться компетенциями и знаниями на международном уровне, продвигать клиническое сотрудничество и облегчать пациентам разных стран доступ к участию в клинических исследованиях. Данная инициатива позволила сделать шаг вперед – начать глобальный регистр БЭ, куда вносят минимальное количество сведений (включая информированное согласие пациента, персональный идентификационный номер пациента, название клинического центра или имя лечащего врача, диагноз в соответствии с действующей классификацией) [31], опубликованы клинические рекомендации по стандартизации медицинской помощи, внедрены и опубликованы справочники по экспертным центрам БЭ, созданы биобанки, разработаны инициативы по образованию и подготовке профессионалов, регулярно организуются международные конгрессы (последний из них – 4-я конференция EB-CLINET в Зальцбурге в 2017 г.) (www.eb-clinet.org).

Глобальный регистр БЭ представляет собой ключевой инструмент для будущих научных исследований, а также усовершенствования диагностики и терапии. В нем обобщаются данные,

которые позволяют сформировать выборку пациентов, достаточную для эпидемиологических и/или клинических исследований. Он помогает лучше понять течение БЭ, корреляцию сложных генотипов с фенотипами, определить прогностические маркеры, идентифицировать и описать гены и молекулярно-биохимические цепочки, вызывающие заболевание. Кроме того, регистр является базой для дородовой и преимплантационной диагностики, тестирования носительства, классификации и генетического консультирования, в ходе которого можно прогнозировать диагноз, определять прогноз и вычислять риски повторных случаев в семье.

Подразделение научных клинических исследований и центр клинических испытаний
(руководитель – адъюнкт-профессор Мартин Лаймер)

В 2016 г. было создано четвертое звено Центра – подразделение научных клинических исследований и центр клинических испытаний. Его задача – обеспечить высокий уровень сбора качественных данных с соблюдением наивысших этических и профессиональных стандартов в соответствии с принципами качественной клинической практики. Главная цель – обеспечение, координация и регуляция научной клинической работы в Австрийском центре буллезного эпидермолиза, включая оценку безопасности и эффективности исследуемых медицинских препаратов, предназначенных для диагностики и лечения БЭ. Экспериментальные медицинские препараты представляют собой главным образом либо впервые разработанные лекарственные субстанции-кандидаты, появившиеся в результате (собственных) междисциплинарных научных исследований, либо уже существующие на рынке лекарства или методы, которые не прошли лицензирование. Портфолио разработок включает проведение фундаментальных исследований, в том числе финансируемых фармацевтическими компаниями, а также участие в совместных многоцентровых научно-исследовательских программах. Оценка качества исследуемых лекарственных препаратов в рамках клинических исследований проводится по утвержденному и заранее составленному протоколу с соблюдением принципов качественной клинической и научной практики.

Гарантом успешной работы Австрийского центра буллезного эпидермолиза, его прочного и стабильного положения в настоящем, основой для решения задач в будущем служит тесное взаимодействие всех подразделений и внимательное



Рис. 5. Коллаж из фото генодерматозов, отобранных из более чем 500 описанных редких кожных заболеваний

отношение к потребностям пациента – принципы, заложенные концептуально на этапе создания центра.

Генодерматозы

Помимо больных БЭ, экспертный центр в Зальцбурге принимает пациентов с другими редкими болезнями кожи (генодерматозами), которые встречаются реже, чем 1 случай на 2000 человек. Среди них назовем нейрофиброматоз, ихтиоз, туберозный склероз и наследственный ангионевротический отек (рис. 5). Эти хронические, нередко прогрессирующие дегенеративные заболевания приводят к инвалидизации и потенциально угрожают жизни. Страдающие ими больные сталкиваются с поздней и неверной диагностикой, им трудно получить надлежащую медицинскую помощь, найти знающих и опытных специалистов, что в результате приводит к значительным прямым и косвенным затратам. Диагностика и лечение генодерматозов очень трудны, поскольку клинические проявления этих патологий гетерогенны и перекрываются симптомами других заболеваний, а знаний и опыта нередко не хватает. Вот почему централизация и координация мультидисциплинарной помощи

на основе рекомендаций и решений, принятых экспертами, как это происходит в Австрийском центре буллезного эпидермолиза (Совет по редким заболеваниям собирается ежемесячно), эффективно улучшает ведение таких пациентов и качество медицинской помощи, оказываемой больным, страдающим одним из более чем 500 редких кожных заболеваний.

Перспективы

История Австрийского центра буллезного эпидермолиза служит примером исключительного опыта создания оптимальной системы медицинской помощи (включая содействие в решении социальных и экономических вопросов) группе пациентов, которая ранее оставалась без должного внимания, а сейчас представляет собой влиятельную пациентскую организацию. Система помощи выстроена на взаимодействии между пациентской организацией и медицинским сообществом и базируется на тесном междисциплинарном и межпрофессиональном сотрудничестве. Выдающиеся результаты деятельности Австрийского центра буллезного эпидермолиза, о которых убедительно свидетельствует удовлетворенность пациентов и их окружения,



а также плоды ее научной работы, благодаря которым появились перспективные подходы к лечению, подтверждают, что ориентированность на потребности пациента – обязательное условие успеха. Подлинное вовлечение в эту деятельность больных крайне важно на каждом этапе

улучшения медицинской помощи при редких заболеваниях – начиная от научных исследований по разработке новых орфанных препаратов и их клинических испытаний и заканчивая постановкой диагноза и обеспечением лояльности пациентов. ☺

Дополнительная информация

Информированное согласие

Все пациенты или их законные представители дали письменное информированное согласие на опубликование фотографий.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли равный вклад в работу над статьей, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

1. Fine JD. Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa. In: Fine JD, Hintner H, editors. *Life with Epidermolysis Bullosa (EB): Etiology, diagnosis, multidisciplinary care and therapy*. Wien, New York: Springer; 2008. p. 24–9.
2. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Has C, Heagerty A, Hintner H, Hovnanian A, Jonkman MF, Leigh I, Marinkovich MP, Martinez AE, McGrath JA, Mellerio JE, Moss C, Murrell DF, Shimizu H, Uitto J, Woodley D, Zambruno G. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(6):1103–26. doi: 10.1016/j.jaad.2014.01.903.
3. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(3):367–84. doi: 10.1016/j.jaad.2009.03.052.
4. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part II. Other organs. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(3):387–402. doi: 10.1016/j.jaad.2009.03.053.
5. Murrell DA, editor. *Epidermolysis Bullosa: Part I – Pathogenesis and Clinical Features*. *Dermatol Clin*. 2010;28(1):1–196.
6. Lanschuetzer CM, Laimer M, Nischler E, Hintner H. Epidermolysis bullosa nevi. *Dermatol Clin*. 2010;28(1):179–83. doi: 10.1016/j.det.2009.10.024.
7. Bauer JW, Schaeppi H, Kaserer C, Hantich B, Hintner H. Large melanocytic nevi in hereditary epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(4):577–84. doi: 10.1067/mjd.2001.112217.
8. Laimer M, Prodinge C, Bauer JW. Hereditary epidermolysis bullosa. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015;13(11):1125–33. doi: 10.1111/ddg.12774.
9. Nischler E, Klausegger A, Hüttner C, Pohla-Gubo G, Diem A, Bauer JW, Hintner H. Diagnostic pitfalls in newborns and babies with blisters and erosions. *Dermatol Res Pract*. 2009;2009:320403. doi: 10.1155/2009/320403.
10. Yiasemides E, Walton J, Marr P, Villanueva EV, Murrell DF. A comparative study between transmission electron microscopy and immunofluorescence mapping in the diagnosis of epidermolysis bullosa. *Am J Dermatopathol*. 2006;28(5):387–94. doi: 10.1097/01.dad.0000211510.44865.6d.
11. Hintner H, Stingl G, Schuler G, Fritsch P, Stanley J, Katz S, Wolff K. Immunofluorescence mapping of antigenic determinants within the dermal-epidermal junction in the mechanobullous diseases. *J Invest Dermatol*. 1981;76(2):113–8. doi: 10.1111/1523-1747.ep12525447.
12. Hintner H, Wolff K. Generalized atrophic benign epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol*. 1982;118(6):375–84. doi: 10.1001/archderm.1982.01650180009008.
13. Pohla-Gubo G, Kraus L, Hintner H. Role of immunofluorescence microscopy in dermatology. *G Ital Dermatol Venereol*. 2011;146(2):127–42.
14. Pohla-Gubo G, Cepeda-Valdes R, Hintner H. Immunofluorescence mapping for the diagnosis of epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin*. 2010;28(2):201–10, vii. doi: 10.1016/j.det.2009.12.005.
15. Pohla-Gubo G, Hintner H. Epidermolysis bullosa care in Austria and the Epidermolysis Bullosa House Austria. *Dermatol Clin*. 2010;28(2):415–20, xv. doi: 10.1016/j.det.2010.02.008.
16. Laimer M, Pohla-Gubo G, Diem A, Prodinge C, Bauer JW, Hintner H. Epidermolysis bullosa House Austria and Epidermolysis bullosa clinical network: Example of a centre of expertise implemented in a European reference network to face the burden of a rare disease. *Wien Klin Wochenschr*. 2017;129(1–2):1–7. doi: 10.1007/s00508-016-1133-3.
17. Feramisco JD, Sadreyev RI, Murray ML, Grishin NV, Tsao H. Phenotypic and genotypic analyses of genetic skin disease through the Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) database. *J Invest Dermatol*. 2009;129(11):2628–36. doi: 10.1038/jid.2009.108.
18. EUCERD Recommendations on Quality Criteria for Centres of Expertise for Rare Diseases in Member States. October, 2011 [Accessed on 07/01/2019]. Available from: www.eucerd.eu.
19. EUCERD Recommendations on Rare Disease European Reference Networks (RD ERNs). January, 2013 [Accessed on 07/01/2019]. Available from: www.eucerd.eu.
20. EUCERD Recommendations on Core Indicators for Rare Disease National Plans/Strategies. June, 2013 [Accessed on 07/01/2019]. Available from: www.eucerd.eu.
21. EUROPLAN Recommendations for the Development of National Plans for Rare Diseases. Guidance Document [Accessed on 07/01/2019]. Available from: www.europlan-project.eu.
22. Directive on the application of patients' rights in cross-border healthcare (2011/24/EU) March 9, 2011 [Accessed on 19/01/2019]. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:088:0045:0065:EN:PDF>.
23. Laimer M, Prodinge C, Ahlgrimm-Siess V, Hintner H, Bauer JW. Austrian and European initiatives in the field of rare diseases perspectives for a "marginal group" of many millions of patients. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015;13(3):261–4. doi: 10.1111/ddg.12604.
24. Mavilio F, Pellegrini G, Ferrari S, Di Nunzio F, Di Iorio E, Recchia A, Maruggi G, Ferrari G, Provasi E, Bonini C, Capurro S, Conti A, Magnoni C, Giannetti A, De Luca M. Correction of junctional epidermolysis bullosa by transplantation of genetically modified epidermal stem cells. *Nat Med*. 2006;12(12):1397–402. doi: 10.1038/nm1504.
25. Bauer JW, Koller J, Muraier EM, De Rosa L, Enzo E, Carulli S, Bondanza S, Recchia A, Muss W, Diem A, Mayr E, Schlager P, Gratz IK, Pellegrini G, De Luca M. Closure of a large chronic wound through transplantation of gene-corrected epidermal stem cells. *J Invest Dermatol*. 2017;137(3):778–81. doi: 10.1016/j.jid.2016.10.038.
26. Siphshvili Z, Nguyen NT, Gorell ES, Loutit K, Khuu P, Furukawa LK, Lorenz HP, Leung TH, Keene DR, Rieger KE, Khavari P, Lane AT,



- Tang JY, Marinkovich MP. Safety and wound outcomes following genetically corrected autologous epidermal grafts in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *JAMA*. 2016;316(17):1808–17. doi: 10.1001/jama.2016.15588.
27. Hirsch T, Rothoefl T, Teig N, Bauer JW, Pellegrini G, De Rosa L, Scaglione D, Reichelt J, Klausegger A, Kneisz D, Romano O, Secone Seconetti A, Contin R, Enzo E, Jurman I, Carulli S, Jacobsen F, Luecke T, Lehnhardt M, Fischer M, Kueckelhaus M, Quaglino D, Morgante M, Bicciato S, Bondanza S, De Luca M. Regeneration of the entire human epidermis using transgenic stem cells. *Nature*. 2017;551(7680):327–32. doi: 10.1038/nature24487.
28. Wally V, Lettner T, Peking P, Peckl-Schmid D, Muraier EM, Hainzl S, Hintner H, Bauer JW. The pathogenetic role of IL-1 β in severe epidermolysis bullosa simplex. *J Invest Dermatol*. 2013;133(7):1901–3. doi: 10.1038/jid.2013.31.
29. Wally V, Kitzmueller S, Lagler F, Moder A, Hitzl W, Wolkersdorfer M, Hofbauer P, Felder TK, Dornauer M, Diem A, Eiler N, Bauer JW. Topical diacerein for epidermolysis bullosa: a randomized controlled pilot study. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:69. doi: 10.1186/1750-1172-8-69.
30. Wally V, Hovnanian A, Ly J, Buckova H, Brunner V, Lettner T, Ablinger M, Felder TK, Hofbauer P, Wolkersdorfer M, Lagler FB, Hitzl W, Laimer M, Kitzmüller S, Diem A, Bauer JW. Diacerein orphan drug development for epidermolysis bullosa simplex: A phase 2/3 randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(5):892–901.e7. doi: 10.1016/j.jaad.2018.01.019.
31. EUCERD Working document: Minimal Data Set for Rare Diseases Registries. January, 2015 [Accessed on 07/01/2019]. Available from: http://www.eucerd.eu/wp-content/uploads//2015/03/WP8_Registries_MDS.pdf.

Epidermolysis bullosa House Austria as a role model for the care of a rare disease

C.M. Prodingner¹ • M. Laimer¹ • J. Bauer¹ • H. Hintner¹

The evolution of the Epidermolysis bullosa (EB) House Austria in Salzburg has demonstrated from its beginning in 2005 in an exceptional way the establishment of an optimized health care for a hitherto neglected group of patients, suffering from a rare but devastating skin disease: Epidermolysis bullosa. Patients with this hereditary mechanobullosous skin disease, characterized by a heterogenous clinical course, multisystemic manifestations and increased morbidity and mortality, find in the EB House Austria a multidisciplinary, medical and psychosocial, family-centered support, optimally customized to this condition and individualized to each patient. Its unique structure of four divisions (Outpatient Unit, Research Laboratory, Academy, Clinical Research and Study Center) has set the basis for the delivery of best medical practice and state-of-the-art care as well as the establishment/performance of high quality and patient centered research and translational medicine. Initially the (ongoing) close collaboration with the powerful patient group and medical research charity "DEBRA Austria" that is dedicated to a multidimensional support of EB patients and their relatives

living in Austria and neighboring countries, has enabled the construction of the EB House Austria. The acknowledgement of this institution as a successful model has been officially obtained in 2017 by its designation as a national Center of Expertise for Genodermatoses with special focus on EB and its inclusion into the European Reference Network (ERN) for Rare Skin Disorders in September 2018. Therefore, the history of the EB house is worth reviewing since it can be regarded as a role model for the care of other rare and multisystemic diseases.

Key words: epidermolysis bullosa, rare disease, genodermatoses, DEBRA, multidisciplinary support

For citation: Prodingner CM, Laimer M, Bauer J, Hintner H. Epidermolysis bullosa House Austria as a role model for the care of a rare disease. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(1):2–11. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-008.

Received 30 January 2019; accepted 4 February 2019; published 22 February 2019

Christine Maria Prodingner – MD, Department of Dermatology¹

✉ Department of Dermatology, Salzburger Landeskliniken (SALK), University Hospital of the Paracelsus Medical University; 48 Muellner Hauptstrasse, Salzburg 5020, Austria. Tel.: +43 (572) 552 46 01. E-mail: ch.prodingner@salk.at

Martin Laimer – MD, Associate Professor, Department of Dermatology¹

Johann Bauer – MD, MBA, Professor, Department of Dermatology¹

Helmut Hintner – MD, Professor, Department of Dermatology¹

Informed consent statement

All patients have given informed, written consent for publication of images.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Author contributions

All authors have contributed equally to the paper. All authors have read and approved the final manuscript.

¹ University Hospital of the Paracelsus Medical University of Salzburg; 48 Muellner Hauptstrasse, Salzburg, 5020, Austria