

Современные особенности клиники, диагностики и терапии больных буллезным эпидермолизом

Л. А. Юсупова, Е. И. Юнусова, З. Ш. Гараева, Г. И. Мавлютова, М. А. Морозова

Буллезный эпидермолиз (БЭ) — это группа редких наследственных генетических заболеваний кожи, обусловленных мутациями ряда генов, ответственных за синтез структурных белков кожи. Для заболевания характерна склонность кожи и слизистых оболочек к образованию пузырей, преимущественно на местах незначительного механического воздействия, вследствие нарушения межклеточных связей в эпидермисе или дермоэпидермальном соединении [1, 2]. Наиболее часто пациенты с буллезным эпидермолизом регистрируются в возрасте от 1 до 5 лет. По данным Ю. Ю. Коталевской с соавт., на долю дистрофического варианта приходится больше половины пациентов от общего количества всех форм буллезного эпидермолиза [3]. На сегодняшний день своевременная диагностика и терапия буллезного эпидермолиза остаются одной из главных проблем в медицине. При любой форме буллезный эпидермолиз протекает тяжело, инвалидизация наступает в первые годы течения болезни.

Развитие буллезного эпидермолиза обусловлено мутациями генов, кодирующих структурные белки кожи, которые обеспечивают связь между эпидермисом и дермой. К настоящему времени в 15 генах структурных белков кожи выявлено более 1000 мутаций, способных приводить к развитию различных клинических типов врожденного буллезного эпидермолиза [4–6]. С мутациями связаны нарушения синтеза белков: отсутствие белка, синтез функционально неполноценного белка, синтез белка с нарушениями структуры, облегчающими доступ к белку протеаз, что приводит к его быстрому разрушению. Белками, с которыми связано развитие заболевания, являются кератины 5 и 14, десмоплакин, плакофилин-1, плектин, интегрин $\alpha 6\beta 4$, ламинин 332, коллагены VII и XVII типов, киндлин. Эти белки имеют различную локализацию в коже: в кератиноцитах локализуются кератины 5 и 14, внутри светлой пластинки (lamina lucida) базальной мембраны — интегрин $\alpha 6\beta 4$, ламинин 332, коллаген XVII типа, под темной пластинкой (lamina densa) базальной мембраны — коллаген VII типа, на разных уровнях эпидермиса — киндлин [4, 5].

Выделяют несколько основных типов буллезного эпидермолиза на основе особенностей механизма образования пузыря и клинической картины: простой буллезный эпидермолиз, пограничный буллезный эпидермолиз, дистрофический буллезный эпидермолиз, синдром Киндлера (разный уровень образования пузырей) [7].

Эпидермолиз буллезный простой

Эпидермолиз буллезный простой характеризуется образованием внутриэпидермальных пузырей в результате дезинтеграции и цитолиза кератиноцитов без признаков рубцевания, атрофии и образования милиумов. Тип наследования аутосомно-доминантный. Первые признаки заболевания обычно проявляются на первом году жизни, иногда могут быть уже при рождении ребенка. На месте легкой травматизации, чаще в области кистей, стоп, спины, локтевых и коленных суставов, затылочной области, на неизменной коже появляются пузыри различных размеров (от 0,5 до 7 см и более) с плотной крышкой и прозрачным содержимым. Симптом Никольского отрицательный, акантолитические клетки в содержимом пузыря отсутствуют. Через несколько дней пузыри вскрываются, образуя эрозии, покрывающиеся корками и быстро эпителизирующиеся, не оставляя рубцовых изменений кожи или атрофии. Пузырей обычно больше в теплый период года при выраженном гипергидрозе. С возрастом поражения локализуются в основном на конечностях, особенно на стопах и кистях, чему способствует большая травматизация этих участков кожи, тесная, плохо подобранная обувь, а также на участках тесного прилегания одежды. Пузыри появляются на протяжении всей жизни, но в постпубертатный период их количество уменьшается. Слизистые оболочки, ногти не поражаются или их изменения минимальны. Общее состояние больного не изменяется. Возможна пренатальная диагностика этой формы заболевания по высокому содержанию в сыворотке крови беременной α -фетопротеина во II триместре. Эпидермолиз буллезный простой летний Вебера–Коккейна — abortивная локализованная форма эпидермолиза буллезного простого. Характеризуется образованием пузырей на коже кистей и стоп лишь в летнее время года при выраженном ладонно-подошвенном гипергидрозе [8, 12].

Эпидермолиз буллезный соединительный

Эпидермолиз буллезный соединительный характеризуется образованием подэпидермальных пузырей за счет поражения lamina lucida эпидермодермального соединения, расположенной между плазматической мембраной базальных кератиноцитов и базальной мембраной кожи, и развитием атрофических изменений кожи в очагах поражения. Возможна пренатальная диагностика с помощью биопсии кожи 18-недельного плода на основании выявления указанных изменений. Тип наследования аутосомно-рецессивный.

Процесс характеризуется появлением пузырей и эрозий уже при рождении ребенка или вскоре после него. В течение нескольких дней процесс генерализуется. Основная локализация высыпаний — кожа груди, головы,

слизистые оболочки рта, гортани, трахеи. Хотя кожа кистей и стоп не изменена, ногтевые пластинки дистрофичны, развиваются анонихия, акроостеолиз. Образующиеся на месте пузырей эрозивные поверхности заживают медленно, оставляя участки атрофии кожи. Рубцов и милиумов нет. Многие дети умирают в первые месяцы жизни от сепсиса, анемии [8].

Эпидермолиз буллезный дистрофический

Эпидермолиз буллезный дистрофический характеризуется образованием пузырей вследствие дерматолита — гибели коллагеновых фибрилл в сосочковом слое дермы ниже lamina densa. Формируются эрозивно-язвенные поверхности, заживающие рубцами, характерны также образование милиумов, изменение ногтей, волос, зубов и другие аномалии.

Эпидермолиз буллезный дистрофический рецессивный генерализованный

Эпидермолиз буллезный дистрофический рецессивный генерализованный (эпидермолиз буллезный дистрофический полидиспластический) отличается образованием пузырей в сосочковом слое дермы и в результате дерматолита — лизиса коллагеновых фибрилл с фагоцитозом их макрофагами и разрушениями ниже lamina densa. Патологический процесс связывают с увеличением уровня и активности фермента коллагеназы, разрушающей основной компонент опорных коллагеновых фибрилл — коллаген VII (коллагенолиз). Возможна пренатальная диагностика болезни по результатам биопсии кожи плода на 21-й неделе развития и выявления описанных ранее изменений. Первые признаки заболевания появляются уже при рождении (60% больных) или в первые недели жизни. Крупные пузыри, нередко с гемморрагическим содержимым, возникают спонтанно на любом участке кожного покрова и слизистых оболочек. Обширные длительно не заживающие эрозивно-язвенные поверхности, образующиеся при их вскрытии, затрудняют уход и вскармливание новорожденных. Симптом эпидермальной отслойки положительный. На эрозивно-язвенных, нередко кровоточащих, болезненных участках развиваются вегетации. Заживление их происходит медленно, с формированием уродующих атрофических рубцов. Рубцовые изменения пищевода, глотки, слизистой оболочки рта могут затруднять прием пищи, облитерировать выводные протоки слюнных желез, ограничивать подвижность языка и привести к развитию лейкоплакии. Поражения глаз в виде эрозивно-язвенного кератита с последующим рубцеванием приводят к потере зрения, рубцовому эктропиону, облитерации протоков слезных желез. Наблюдаются также акроцианоз, склеродермоподобные изменения кожи кистей, стоп с формированием сгибательных контрактур суставов, акроостеолизом и характерной деформацией кистей по типу «варежки» в результате сращения и деформации пальцев. Характерна также дистрофия ногтей, волос, зубов. Возможны нарушения эндокринной (гипофункция щитовидной железы, гипопаратиреоз), нервной (эпилепсия, отставание умственного развития) систем. Отмечается высокая летальность в раннем детском возрасте от сепсиса, анемии, нарушения питания, в более старшем возрасте — от злокачественных новообразований кожи, пищевода, органов полости рта [8].

Эпидермолиз буллезный дистрофический доминантный

Эпидермолиз буллезный дистрофический доминантный (эпидермолиз буллезный дистрофический гиперпластический) характеризуется образованием пузырей в дерме (дерматолит) ниже lamina densa за счет гибели опорных коллагеновых фибрилл; возможна пренатальная диагностика (по аналогии с дистрофическим полидиспластическим буллезным эпидермолитом). Тип наследования аутосомно-доминантный. Первые проявления болезни появляются в раннем детском возрасте или несколько позднее (4–10 лет). Пузыри возникают после незначительной травмы, чаще в области конечностей. Они напряженные, плотные, с серозным или гемморрагическим содержимым: вскрываясь, образуют эрозивно-язвенные поверхности, заживающие медленно с образованием мягкой или келоидоподобной рубцовой атрофии вначале розового, затем белого цвета. В области суставов на месте пузырей формируются обширные поля поражения в виде рубцовой ткани с множеством эпидермальных кист (милиумы). Симптом эпидермальной отслойки положительный. Ногти, вовлеченные в процесс, утолщены, дистрофичны. Слизистые оболочки поражаются редко. Волосы, зубы и общее развитие обычно не изменяются, однако часто отмечается ассоциация с ихтиозом, фолликулярным кератозом, гипертрихозом. Диагноз буллезного эпидермолита основывается на клинических и гистологических данных. Возможна пренатальная диагностика заболевания. Дифференциальный диагноз в раннем детском возрасте проводят с эпидермолитическим ихтиозом, при котором доминирует кератоз; эпидемической пузырчаткой новорожденных, для которой характерно острое начало с лихорадкой, интоксикацией и воспалительными пузырями в результате некротических процессов в эпидермисе, вызванных стафилококком. У детей более старшего возраста некоторые формы БЭ дифференцируют от доброкачественного буллезного пемфигоида, который отличается линейным отложением IgA вдоль назальной мембраны. Антитела к lamina densa, VII типу коллагена, пемфигоидные и др. помогают установить характер дефекта и уточнить диагностику [8, 9].

На основании только анамнестических и клинических данных не всегда представляется возможным установить диагноз БЭ. У детей старшего возраста в диагностике помогает сбор анамнеза (начало заболевания, значение механического фактора в развитии пузырей и эрозий, постоянно прогрессирующее течение, последовательность развития симптомов, наследственная отягощенность). Обнаружение определенных специфических клинических признаков некоторых форм БЭ может указать на данную патологию, но в большинстве случаев для уточнения

диагноза требуется проведение лабораторной диагностики. Традиционное патоморфологическое исследование биоптата кожи не позволяет различить клинические формы БЭ между собой, но при определенном опыте можно отличить по уровню образования пузыря от истинной акантолитической пузырчатки. После исключения всех других возможных заболеваний для подтверждения диагноза заподозренного БЭ и установления его группы могут быть использованы дополнительные методы диагностики: иммунофлюоресцентное антигенное картирование (ИАК), трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ) и генетический анализ (молекулярная или ДНК-диагностика) [9].

Трансмиссионная электронная микроскопия

До начала использования в практике иммунофлюоресцентного анализа ТЭМ являлась «золотым» стандартом в диагностике БЭ, так как позволяла определить уровень образования пузыря и обнаружить ультраструктурные изменения в коже и непосредственно в поврежденных структурах, таких как кератиновые филаменты, десмосомы, полудесмосомы, крепящие (якорные) филаменты, крепящие (якорные) фибриллы, которые при определенных формах БЭ могут отсутствовать, либо содержаться в коже в недостаточном количестве, либо иметь дефектную структуру [9].

Иммунофлюоресцентное антигенное картирование

Иммунофлюоресцентное антигенное картирование было впервые описано в 1981 г. В основе метода лежит последовательная обработка препарата кожи пациента первичными антителами к структурным белкам кожи и вторичными антителами, мечеными флюоресцирующей меткой, которые связываются с первичными антителами. В связи с тем, что известно большое количество белков, дефекты которых приводят к развитию БЭ (кератины 5 и 14, плектин, плакофилин-1, десмоплакин, ламинин 332, интегрин $\alpha 6 \beta 4$, коллагены VII и XVII типов, киндлин-1), необходимо определять экспрессию каждого из них. Поэтому для проведения исследования методом ИАК из полученного биоптата кожи изготавливают несколько гистологических препаратов [9–11].

Метод используется для определения уровня образования пузыря (внутриэпидермально, внутри светлой пластинки базальной мембраны, под плотной пластинкой базальной мембраны). ИАК позволяет также определить, дефицит какого из связывающих структуры дермы и эпидермиса белков наблюдается. ИАК определяет экспрессию структурных белков в зоне дермоэпидермального соединения, то есть их присутствие, снижение или отсутствие их экспрессии. Для исследований методом ИАК используют первичные и вторичные моноклональные и поликлональные антитела. Этот метод диагностики более распространен, легче выполнить и дешевле по сравнению с ТЭМ. Для правильной постановки диагноза методом ИАК нужно иметь достаточный опыт получения биообразцов кожи, причем одним из требований к получению биообразцов является наличие свежего (не более 24 часов) пузыря на коже. Пузырь может быть как появившимся спонтанно, так и индуцированным намеренно, например, с помощью трения кожи. Биопсию проводят на границе видимо здоровой кожи и свежего пузыря или в зоне трения (через 30 мин после его окончания). Полученный биоптат сразу же подвергается заморозке жидким азотом или помещается в физиологический раствор (0,9% NaCl) на срок не более 24 часов. Для более продолжительного хранения используют специальную транспортную среду Michel. В таком состоянии биообразцы кожи могут сохраняться в течение нескольких недель [12].

Генетический анализ (молекулярная или ДНК-диагностика)

Генетический анализ (молекулярная или ДНК-диагностика) является оптимальным методом для определения типа наследования и специфических мутаций, имеющихся у больных БЭ, а также наиболее точным методом для верификации различных клинических форм простого, пограничного и дистрофического БЭ. Поиск известных мутаций является первичным диагностическим подходом, особенно в семьях больных БЭ с аутосомно-доминантным типом наследования, в силу того, что данные мутации, как правило, идентичны в семье, страдающей данным заболеванием. Также имеются данные, что поиск неизвестных мутаций может быть осуществлен с использованием ДНК-амплификационного метода и секвенированием РНК дефектных генов [9].

Пренатальная диагностика

Как известно, до настоящего времени не разработано эффективных методов терапии БЭ, поэтому особенно важное значение на стадии планирования семьи, находящейся в группе риска наследования данной патологии, приобретает пренатальная диагностика и генетическое консультирование. Первое сообщение о пренатальной диагностике одной из наиболее тяжелых форм БЭ (летального генерализованного БЭ Герлитца) было опубликовано еще в 1980 г. [13].

Усовершенствование молекулярных методов диагностики позволило проводить пренатальную диагностику на основании анализа фетальной ДНК, которую можно получить из амниотической жидкости и/или ворсинок хориона. Биопсия ворсин хориона и амниоцентез позволяют существенно снизить риск преждевременного прерывания беременности по сравнению с фетоскопией, а также провести данный вид диагностики в I триместре (до 11 недель беременности). Дородовая диагностика возможна только в том случае, когда ее планируют заранее. До наступления беременности нужно установить точно генетический дефект у болеющего члена семьи. Если

дефектный ген уже известен, то поиск такой же поломки у плода занимает всего несколько дней, что создает возможность проведения аборта в безопасные для беременной женщины сроки. Трудностью в диагностике может являться мозаицизм, при котором у ребенка могут присутствовать две и более генетически различные популяции клеток [14, 15].

Преимплантационная генетическая диагностика

Преимплантационная генетическая диагностика является перспективным альтернативным методом наряду с вышеперечисленными, кроме того, метод может быть частью экстракорпорального оплодотворения, выявляя тем самым различные отклонения развития эмбриона еще на стадии бластоцисты. Суть данного метода заключается в оплодотворении овоцита (незрелой яйцеклетки) *in vitro*, что ведет к образованию эмбриона. Когда эмбрион достигает стадии 8- или 12-клеточного субъекта, производится отщепление одной клетки для дальнейшего генетического анализа. Если генетический анализ указывает на нормальный генотип — эмбрион подсаживают в матку, иначе его утилизируют [16].

Неинвазивные методы пренатальной диагностики

Все вышеперечисленные методы пренатальной диагностики являются инвазивными и в той или иной степени могут повлиять на развитие плода и на течение беременности. В связи с этим идет постоянный поиск новых методов, снижающих риск инвазивного воздействия [9].

Среди таких методов можно выделить метод ультразвуковой диагностики, который позволяет визуализировать некоторые особенности развития плода при ограниченном количестве тяжелых патологий, а также другие структуры содержимого матки, которые могут быть идентификаторами некоторых врожденных заболеваний. К таким показателям можно отнести особенности фенотипа плодного яйца: размеры носовой кости, воротниковой области, желточного мешка [9].

Генетическое консультирование лучше проводить дерматологом или генетиком, специализирующимся на БЭ. В конечном итоге диагноз ставится на основании клинического фенотипа, способа наследования, а также, если возможно, провести мутационный анализ пробанда.

В периоде новорожденности наблюдение и симптоматическая терапия за больными врожденным буллезным эпидермолизом (ВБЭ) проводится в условиях отделения интенсивной терапии педиатрического стационара. Основные принципы терапии не отличаются от таковых у взрослых лиц. Лекарственная терапия проводится с учетом возрастных ограничений к назначению лекарственных препаратов. Профилактические прививки противопоказаны только в период нарушения общего состояния ребенка. Беременность у больных ВБЭ обычно протекает без осложнений. При планировании беременности необходимо провести лечение сопутствующих заболеваний, в том числе очагов хронической инфекции, хирургическое устранение контрактур и псевдосиндактилии. Во избежание травмирования принимают меры предосторожности при взятии крови, вагинальном исследовании, пальпации, УЗИ. Основным в период беременности является наружное лечение [7].

Больным буллезным эпидермолизом необходимо избегать физических нагрузок, связанных с повышением потоотделения, травмоопасных ситуаций, резких движений. Перевязочные материалы, одежда, закрытая обувь позволяют свести к минимуму травмирование кожи. При хорошем самочувствии и отсутствии высыпаний на коже допустимо плавание.

Тяжелые подтипы БЭ, а также нетяжелые, но протекающие с поражением полости рта, требуют особого внимания к питанию. Диета должна быть механически, термически и химически щадящей (протертой и полужидкой, не горячей). Питание особенно важно для больных с большой площадью поражения кожи, так как они теряют питательные вещества и влагу с тканевой жидкостью, необходимой для заживления ран и борьбы с инфицированием. Питание больных должно быть богато белками, углеводами, жирами, а также содержать витамины, минералы, пищевые волокна и большое количество жидкости. При однообразной диете и недостаточном питании потребление витаминов и минералов с пищей ограничено, поэтому рекомендуется дополнительно принимать поливитаминно-минеральные комплексы. При наличии эрозий во рту, дисфагии и сужении пищевода назначают жидкие комплексы. В их составе особенно важны витамины А, группа В, С, D и Е, из минералов — железо, цинк, селен и кальций: витамин А (ретинола пальмитат), масляный раствор 100 000 МЕ/мл перорально на ночь по 10–30 капель (в зависимости от возраста и веса пациента) в течение 2 месяцев. Курсы терапии можно повторять с интервалом в 3 месяца; витамин С (аскорбиновая кислота) 100 мг перорально после еды 3–4 раза в сутки в течение 2 недель. При большом количестве пузырей и эрозий пациент нуждается в восполнении теряемой жидкости [7, 17].

В настоящее время пренатальная диагностика является лучшим способом профилактики тяжелых наследственных заболеваний. Она возможна только при планировании беременности задолго до ее наступления. Медико-генетическое консультирование семьи проводится с целью оценки риска появления больного ребенка в семье, информирования семьи о риске развития наследственного заболевания, о возможных диагностических и терапевтических методах. Показания для консультирования — предыдущее рождение ребенка с ВБЭ, наличие

заболевания у одного из родителей, установленное или подозреваемое заболевание в семье. Генетический анализ крови и кожи больного позволяет уточнить тип и подтип ВБЭ, а также обнаружить мутацию соответствующего гена. При наступлении беременности в сроки 10–12 недель проводят биопсию ворсин хориона, в которых ведется поиск уже известной мутации. Быстрое получение результатов (в течение 3–4 дней после взятия материала) позволяет принять решение о прерывании беременности своевременно.

У пациента с БЭ профилактические меры в отношении появления пузырей на коже и слизистых оболочках включают ограничение возможности травмирования кожи (одежда, диета, особенности ухода, неадгезивные повязки, наружные средства, уход за полостью рта). Таким образом, профилактика развития осложнений, диспансеризация, периодический контроль лабораторных показателей для выявления и контроля анемии, полный осмотр пациентов с целью раннего выявления злокачественных опухолей кожи, своевременное лечение зубов будут способствовать существенному облегчению и улучшению качества жизни пациентов.

Литература

1. Lara-Corrales I., Mellerio J. E., Martinez A. E. et al. Dilated cardiomyopathy in epidermolysis bullosa: a retrospective, multicenter study // *Pediatr Dermatol.* 2010; 27 (3): p. 238–243.
2. Гараева З. Ш., Юсупова Л. А., Мавлютова Г. И., Юнусова Е. И., Мирзина Д. Р. Буллезный эпидермолиз. Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Казанские дерматологические чтения: синтез науки и практики». Казань, 2016. С. 8–20.
3. Коталевская Ю. Ю., Кропачева В. В., Марычева Н. М. Буллезный эпидермолиз — состояние проблемы в России. Материалы I Евразийской Конференции по редким заболеваниям и редким лекарствам и III Всероссийской Конференции по редким заболеваниям и редко применяемым медицинским технологиям «Дорога жизни». М., 2012. С. 15–19.
4. Mitsuhashi Y., Hashimoto I. Genetic abnormalities and clinical classification of epidermolysis bullosa // *Arch Dermatol Res.* 2003; 295 (Suppl 1.): 29–33.
5. Uitto J., Richard G. Progress in epidermolysis bullosa: genetic classification and clinical implications // *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2004; 131 C (1): 61–74.
6. Юсупова Л. А. Иммунопатология хронических дерматозов. Казань: НБ КГМА, 2017. 108 с.
7. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс. 2016. 768 с.
8. Иванов О. И. Кожные и венерические болезни: Шико. М., 2006. 133–137 с.
9. Альбанова В. И., Чикин В. В., Епишев Р. В. К вопросу о диагностике врожденного буллезного эпидермолиза // *Вестник дерматологии и венерологии.* 2014. № 3. С. 53–59.
10. Pohla-Gubo G., Cepeda-Valdes R., Hintner H. Immunofluorescence mapping for the diagnosis of epidermolysis bullosa // *Dermatol Clin.* 2010; 28: p. 201–210.
11. Cepeda-Valdés R., Pohla-Gubo G., Borbolla-Escoboza J. R. et al. Immunofluorescence mapping for diagnosis of congenital epidermolysis bullosa // *Actas Dermosifiliogr.* 2010; 101 (8): p. 673–682.
12. Intong L. R., Murrell D. F. How to take skin biopsies for epidermolysis bullosa // *Dermatol Clin.* 2010; 28: p. 197–200.
13. Rodeck C. H., Eady R. A., Gosden C. M. Prenatal diagnosis of epidermolysis bullosa letalis // *Lancet.* 1980; 1: p. 949–952.
14. Pasmoosij A. M., Pas H. H., Bolling M. C., Jonkman M. F. Revertant mosaicism in junctional epidermolysis bullosa due to multiple correcting second-site mutations in LAMB3 // *J Clin Invest.* 2007; 117 (5): p. 1240–1248.
15. Pasmoosij A. M., Pas H. H., Deviaene F. C. et al. Multiple correcting COL17 A1 mutations in patients with revertant mosaicism of epidermolysis bullosa // *Am J Hum Genet.* 2005; 77 (5): p. 727–740.
16. Renwick P., Ogilvie C. M. Preimplantation genetic diagnosis for monogenic diseases: overview and emerging issues // *Expert Rev Mol Diagn.* 2007; 7: p. 33–43.
17. Boeira V. L., Souza E. S., Rocha Bde O. et al. Inherited epidermolysis bullosa: clinical and therapeutic aspects // *An Bras Dermatol* 2013; 88 (2): p. 185–198.

Л. А. Юсупова*, ¹, доктор медицинских наук, профессор

Е. И. Юнусова*, кандидат медицинских наук

З. Ш. Гараева*, кандидат медицинских наук

Г. И. Мавлютова*, кандидат медицинских наук

М. А. Морозова**

* ГБОУ ДПО КГМА МЗ РФ, Казань

** ГАУЗ РКВД, Казань

¹ Контактная информация: yulizadoc@hotmail.com

И. Юнусова, З. Ш. Гараева, Г. И. Мавлютова, М. А. Морозова

Для цитирования: Лечащий врач № 1/2018; Номера страниц в выпуске: 71-74

Теги: заболевания кожи, генетические мутации, белки

© «Открытые системы», 1992-2018. Все права
защищены.