

К.В. Коляденко, О.Є. Федоренко, К.С. Ткачишина  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Новини Міжнародного тижня обізнаності про бульозний епідермоліз

**Мета роботи** — представити короткий фаховий інформаційний огляд, присвячений новітнім міжнародним розробкам у галузі терапії хворих на бульозний епідермоліз (БЕ).

**Матеріали та методи.** На науково-практичних конференціях, які відбулись під час Міжнародного тижня обізнаності про БЕ, було отримано та проаналізовано новітню фахову інформацію (переважно з веб-сайтів) щодо розробок у США, Великобританії та Ізраїлі новітніх удосконалених методів терапії та наномедичного впливу на шкіру хворих.

**Результати та обговорення.** Проаналізовано інформацію про новітні міжнародні розробки у сфері лікування хворих на БЕ.

Дистрофічна форма БЕ характеризується численними мутаціями у гені COL7A1, який кодує колаген VII типу, що призводить до структурної та функціональної недостатності якрічних фібрил і відповідно до розщеплення шкіри на суббазальному рівні. З огляду на це компанія Krystal Biotech розробила препарат KB 103 (bercolagene telserpavec), який є запатентованим кандидатом для проведення місцевої генної терапії: доставки функціонального гена COL7A1 безпосередньо в клітини шкіри з використанням модифікованого і безпечного вірусу простого герпесу.

Ще однією новинкою стала інноваційна розробка Phoenix Tissue Repair для дослідницької терапії БЕ, відома як PTR-01 (системний рекомбінантний колаген типу VII (rC7) для лікування хворих із рецесивним дистрофічним БЕ). rC7 є потенційно модифікованим лікарським засобом для внутрішньовенного введення. Механізм його дії полягає в заміні дефектного колагену типу VII здоровим колагеном у тих місцях, де він украй необхідний.

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 з метою профілактики псевдосиндактилії. За даними тематичного аналізу було виявлено вісім основних потреб користувачів: поглинання, прихильність, комфорт, пристосованість, простота нанесення та видалення, дихання, захист та гігієна рук. Ці потреби були враховані в дизайні таких рукавичок і на їхній основі дослідники створили два початкових прототипи.

Цікавим та потенційно привабливим для хворих з БЕ є Spin Care, розроблений в Ізраїлі електропрядильний пристрій для швидкої та безболісної зовнішньої обробки опіків і ранових поверхонь.

**Висновки.** Отримана інформація свідчить як про вже досягнуті багатообіцяючі результати патогенетичного лікування хворих на БЕ з використанням новітніх препаратів (KB-103, EB-101, rC7), так і про поліпшення місцевого втручання з допомогою нановолокнистих перев'язок.

### Ключові слова

Бульозний епідермоліз, патогенетичне лікування, нановолокнисті перев'язки.

Щороку з 25 по 31 жовтня проходить Міжнародний тиждень обізнаності про бульозний епідермоліз (БЕ). У цей період у всьому світі серед населення та лікарів активно поширюється інформація про це захворювання, нові методи його лікування і про те, як правильно доглядати за ураженою шкірою у таких хворих.

Вроджений БЕ — це група рідкісних генетично та клінічно гетерогенних захворювань, які характеризуються утворенням на шкірі та слизових оболонках міхурів унаслідок незначного

травми або травмування. Численні позашкірні вияви можуть супроводжувати та доповнювати різні підтипи цієї патології. Згідно з оновленим у 2014 р. консенсусом щодо класифікації БЕ та виходячи з рівня ураження шкіри, було запропоновано ідентифікувати чотири основних типи БЕ: інтраепідермальний (простий БЕ); локалізований в межах (межевий БЕ) або нижче (дистрофічний БЕ) базальної мембрани; змішана картина ураження (синдром Кіндлера). Структури, стенози, синехії, псевдосиндактилії, мікроб-

на суперінфекція, дистрофія нігтів і алопеція є можливими ускладненнями клінічного перебігу різних підтипів БЕ. За тяжкого перебігу цієї патології поступово формуються системні ознаки: кахексія, затримка фізичного розвитку дитини, хронічне запалення, інфекції/сепсис, анемія тощо. На сьогодні стандарт догляду за хворими на БЕ обмежується переважно паліативними методами лікування.

Цього року 23 жовтня у Києві відбулися дві фахові конференції, що були присвячені питанням діагностики та інноваційного лікування хворих на БЕ. У рамках Міжнародного тижня обізнаності про БЕ була представлена інформація про новітні міжнародні розробки у сфері лікування цього захворювання та санітарного супроводу хворих.

Дистрофічна форма БЕ характеризується численними мутаціями (описано понад 600) у гені COL7A1, який кодує колаген VII типу, що призводить до структурної та функціональної недостатності якірних фібрил і відповідно до розщеплення шкіри на суббазальному рівні. Розроблений компанією Krystal Biotech препарат **KB103** (bercolagene telserpravec) є запатентованим кандидатом для місцевої генної терапії: доставки функціонального гена COL7A1 безпосередньо в клітини шкіри з використанням модифікованого і безпечного вірусу простого герпесу. KB103 був удостоєний звання PRIME (PRiority Medicines) від Європейського агентства з лікарських засобів (EMA), яке присвоюють препаратам-кандидатам для терапії з багатообіцяючими клінічними даними, що демонструють їхній позитивний терапевтичний потенціал при лікуванні захворювань з високими незадоволеними медичними потребами. Така позитивна відзнака KB103 ґрунтується на попередніх результатах дослідження GEM-1 фаз 1/2 (NCT 03536143) і додаткових неклінічних даних [5].

Перша фаза цього дослідження включала обстеження та лікування двох дорослих людей із тяжким рецесивним дистрофічним БЕ, які отримували або KB103, або плацебо. У кожного пацієнта було дві ранові поверхні (ерозії) площею близько 10 см<sup>2</sup>.

Своєю чергою друга фаза включала двох дорослих віком 22 та 19 років і двох дітей віком 14 і 15 років. У всіх них був тяжкий генералізований рецесивний дистрофічний БЕ. У кожного пацієнта обрали для лікування і спостереження по три ранові поверхні площею до 20 см<sup>2</sup> з метою оцінки терапевтичного впливу KB103 або плацебо. Відзначено, що 19-річний пацієнт через 30 днів добровільно припинив участь в дослідженні через неможливість подальшого відвідування клініки [5].

Серед шести поверхонь, оброблених KB103 та включених до остаточного аналізу, дві були класифіковані як хронічні або такі, що існували довше ніж 12 тиж, і чотири рецидивні тривалістю менше 12 тиж, які відкривалися та закривалися (епітелізувалися) спонтанно.

Ще два пацієнти віком 21 рік та 33 роки відповідно з тяжким генералізованим рецесивним дистрофічним БЕ пізніше були зараховані до другої фази цього клінічного дослідження. У кожного з них було обрано для порівняльного впливу по дві ранові поверхні, на які також наносили або KB103, або плацебо.

Загалом 10 уражених ділянок шкіри було оброблено KB103, сім з яких час від часу рецидивували, а три — хронічно існували. Пацієнти отримували KB103 через день протягом 2 тиж або до повного закриття (епітелізації) шкіри. Щомісячні клінічні спостереження включали як біопсію, так і візуалізацію та оцінку безпеки впливу цього препарату.

Остаточні результати спостережень показали, що всі пацієнти добре переносили багаторазове нанесення препарату KB103 без появи запалення та подразнення шкіри або посилення їхньої виразності у разі виникнення. Щодо візуальної ефективності, то 9 (90%) ранових поверхонь після лікування KB103 повністю закрилися. Середній проміжок часу до їхнього повного закриття становив 17,4 дня. Під час останньої перевірки-ревізії раніше існуючі рани все ще були закриті. Тривалість клінічної ремісії становила в середньому 113 днів.

Хронічно існуюча ранова поверхність, яка була відкрита протягом чотирьох років, не зажила повністю на 90-й день після лікування KB103 (закриття на 42%). Повторне лікування цим препаратом сприяло її повному закриттю протягом 7 днів. Ремісія в цьому випадку триває вже більше 100 днів.

У двох пацієнтів, які були зараховані останніми в дослідження, виявлено кореляцію між молекулярною корекцією та загоєнням ранових поверхонь. Візуальні аналізи показали вироблення функціонального COL7 та якірних фібрил — великих структур, що підтримують цілісність шкіри, в оброблених KB103 ділянках ураженої шкіри. Дві з них, яких лікували з допомогою KB103К, повністю закрилися протягом 8 днів, залишаючись в подальшому закритими вже 114,5 дня.

Враховуючи ці явно позитивні результати та в очікуванні дозволу від FDA, планується розпочати ключове випробування KB103С, призначене для надання доказів для затвердження нормативно-правових актів. На початку цього року

KB103 вже отримав від FDA статус прогресивного препарату для проведення терапії у галузі регенеративної медицини (the Regenerative Medicine Advanced Therapy – RMAT) [5].

Ще однією важливою новиною, озвученою в рамках Міжнародного тижня обізнаності про БЕ, стала інформація стосовно **препарату Phoenix Tissue Repair** для дослідницької терапії БЕ, відомого як PTR-01 (системний рекомбінантний колаген типу VII (rC7) для лікування хворих на рецесивний дистрофічний БЕ). rC7 є потенційно модифікованим лікарським засобом для внутрішньовенного введення, що замінює дефектний колаген типу VII здоровим колагеном у тих місцях, де він край необхідний [3].

Дослідження PTR-01-001 (NCT03752905) проводить доктор Джин Танг з колегами зі Стенфордського університету в Каліфорнії. Очікується, що в нього увійдуть 14 дорослих пацієнтів з мутацією обох копій гена C7 і наявністю в анамнезі хоча б однієї хронічної ранової поверхні. Основна мета цього вже розпочатого дослідження – оцінити безпеку і переносність терапії. Додаткові цілі включають вимір фармакокінетичного профілю PTR-01 і визначення попередніх параметрів ефективності.

Дослідження розділене на три частини: тривалість першого періоду скринінгу становить 4 тиж, за яким йде 10-тижневий період лікування і 8-тижневий період спостереження. Під час скринінгу і спостереження лікування не проводять. Учасників розподілять на три групи з двох, чотирьох і восьми пацієнтів відповідно. Кожна група буде розподілена на дві підгрупи з однаковою кількістю учасників. Далі в кожній групі пацієнтам будуть випадковим чином призначати три дози препарату PTR-01, потім три дози фізіологічного розчину (контроль) або три дози фізіологічного розчину, а потім три дози PTR-01. Препарат будуть вводити кожних 15 днів. FDA та ЕМА вже надали PTR-01 статус орфанного препарату.

Під час Міжнародного тижня обізнаності про БЕ була представлена інформація про один із напрямів міжнародних досліджень **препарату EB-101** для клітинної терапії генної корекції Aveopa Therapeutics [6]. Цей препарат доставляє правильну версію гена COL7A1 через неінфекційні вірусні носії до власних клітин шкіри (кератиноцитів), які були зібрані під час біопсії та культивовані в лабораторному посуді. Потім ці генно-інженерні клітини пересаджують назад пацієнту, завдяки чому відновлюється нормальне вироблення COL7 у шкірі.

У 2-й (Phase 1/2a) фазі випробування препарату (NCT01263379), проведений в Стенфордському університеті, оцінювали довгострокову

ефективність та безпеку EB-101 для лікування хронічних ранових поверхонь у дорослих хворих з дистрофічним БЕ. У дослідженні брали участь семеро хворих віком від 18 до 45 років із тяжким генералізованим рецесивним дистрофічним БЕ. Площа уражених поверхонь тіла у них становила від 4 до 30%.

Кожному пацієнту було проведено трансплантацію клітин шкіри на шість зон хронічного ураження шкіри, які існували від 3 до 20 років. Основна мета цього дослідження – визначити безпеку препарату EB-101 і його придатність лікувати такі ушкодження. За попередніми оцінками, це клінічне дослідження має завершитись до грудня 2025 р.

Відповідно до вже раніше повідомлених результатів протягом 3 та 6 міс 95% оброблених ділянок поступово загоювались на 50% або більше порівняно з відсутністю будь-якого загоєння на нелікованих поверхнях. Питома вага загоєння ранових поверхонь становила 68% після першого року, 71% – через два роки, 80% – через три роки порівняно із загоєнням нелікованих ділянок на 17% через один та два роки після пересадки шкіри. Регенеративний вплив EB-101 супроводжувався також стійким виробленням COL7 у клітинах шкіри пацієнтів протягом двох років після лікування. До того ж він добре переносився і не спричиняв серйозних побічних ефектів, пов'язаних з його використанням при лікуванні хворих на БЕ.

FDA надало EB-101 статус препарату як для проривної (the Breakthrough therapy), так і для прогресивної терапії у галузі RMAT. Через стурбованість стабільністю EB-101 під час транспортування до місць його клінічного використання у вересні FDA призупинило третю фазу його клінічного випробування. Проте компанія-виробник заявила, що і надалі буде просувати EB-101 і тісно співпрацює з FDA для позитивного вирішення транспортних проблем [6].

Ще однією новинкою, про яку стало відомо протягом цього річного Міжнародного тижня обізнаності про БЕ, стала інформація дослідників з Королівського коледжу Лондона, які створили **специфічну перев'язувальну рукавичку**, розроблену для задоволення конкретних потреб під час перев'язок та утримання розділеними пальців пацієнтів з рецесивним дистрофічним БЕ з метою профілактики псевдосиндактилій. Щоб досягти цього, вчені прийняли стратегію спільного проектування, що включає шість етапів, у ході яких вони тісно співпрацювали з пацієнтами, їхніми доглядачами, медичними працівниками та виробниками, щоб розробити прототип цієї рукавички.

Під час першого етапу дослідники зосередились на оцінці потреб та досвіду пацієнтів з допомогою індивідуальних інтерв'ю та сесій фокус-груп, проведених у двох національних центрах БЕ у Великобританії в період з жовтня 2014 до травня 2015 р. Їхніми активними учасниками були шестеро дітей з рецесивним дистрофічним БЕ та їхні батьки з двох фокус-груп, а також семеро дорослих пацієнтів з рецесивним дистрофічним БЕ.

На другому етапі досвід пацієнтів був інтерпретований за допомогою тематичного аналізу, який виявив вісім основних потреб користувачів: поглинання, прихильність, комфорт, пристосованість, простота нанесення та видалення, дихання, захист та гігієна рук. Ці потреби були враховані в дизайні таких рукавичок. На основі цієї інформації дослідники створили два початкових їхніх прототипи.

Упродовж 3–5-го етапу вчені розробляли, тестували та вдосконалювали прототипи перед створенням остаточних тестових показників під час 6-го етапу, щоб визначити найкращий прототип для пацієнтів із рецесивним дистрофічним БЕ. З того часу дослідники проводять доказове тестування прототипів з метою визначення їхньої ефективності, співвідношення ціни та якості і можливості подальшого розвитку [1, 4].

Достатньо цікавою та потенційно привабливою для хворих з БЕ є **Spin Care** — розроблений

в Ізраїлі **електропрядильний пристрій**, призначений для швидкої та безболісної зовнішньої обробки опіків та ранових поверхонь. Пристрій, що нагадує великий іграшковий пістолет, розпощує прозору, схожу на шкіру полімерну пов'язку прямо на рану. Spin Care — це перша, пристосована саме для використання біля ліжка хворого і повністю персоналізована система перев'язування з відмінним покриттям усіх розмірів, форм і складних контурів. Нановолокниста перев'язка імітує структуру природних тканин тіла і створює оптимальне середовище для відновлення та загоєння тканин.

Наномедичний метод розпилення унеможливорює будь-який прямиий контакт з рановою поверхнею, завдяки чому вдається фактично повністю уникати накладення болісних рутинних пов'язок. Через певний час така штучна тимчасова шкіра перетворюється на надійний фізичний бар'єр. Після процесу відновлення (репарації) нової шкіри, який зазвичай триває від 2 до 3 тиж (залежно від часу загоєння), шар такої нанопов'язки природним чином відшаровується і відпадає [2].

Цей прилад уже успішно застосовували більше ніж у 100 пацієнтів у клінічних дослідженнях, проведених в Ізраїлі та Європі. В очікуванні схвалення FDA Spin Care вже здобув знак CE, тому його можна офіційно використовувати в країнах Європи, а отже, й в Україні.

## Список літератури

- Carvalho J. Researchers Create Dressing Glove for EB Based on Patients' Feedback [Electronic resource]. <https://epidermolysisbullosanews.com/2019/01/14/researchers-create-new-dressing-glove-eb-based-patients-feedback/> (viewed on January 14, 2019).
- Haik J., Kornhaber R., Blal B., Harats M. The feasibility of a handheld electrospinning device for the application of nanofibrous wound dressings // *Adv. Wound Care* (New Rochelle).— 2017.— Vol. 6, N5.— P. 166–174. doi: 10.1089/wound.2016.0722.
- Eichstadt S., Barriga M., Ponakala A. et al. Phase 1/2a clinical trial of gene-corrected autologous cell therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa // *JCI Insight*.— 2019.— Vol. 4, N 19.— pii: 130554. doi: 10.1172/jci.insight.130554.
- Graham T., Soorah S., Giampieri S. et al. Iterative codesign and testing of a novel dressing glove for epidermolysis bullosa // *J. Mound. Care*.— 2019.— Vol. 28, N1.— P. 5–14. doi: 10.12968/jowc.2019.28.1.5.
- Inacio P. Investigational Gene Therapy KB103 Receives Priority Designation in Europe for Dystrophic Epidermolysis Bullosa [Electronic resource]. <https://epidermolysisbullosanews.com/2019/04/08/investigational-gene-therapy-kb103-receives-priority-designation-in-europe-for-dystrophic-epidermolysis-bullosa/> (viewed on April 8, 2019).
- Pena A. EB-101 Cell Therapy Safely Heals Wounds in Adults with RDEB, Early Trial Results Show [Electronic resource]. <https://epidermolysisbullosanews.com/2019/10/30/>

Е.В. Коляденко, А.Е. Федоренко, К.С. Ткачишина

*Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, Київ*

## Новости Международной недели осведомленности о буллезном эпидермолизе

**Цель работы** — представить краткий профессиональный информационный обзор, посвященный новейшим международным разработкам в области терапии больных с буллезным эпидермолизом (БЭ).

**Материалы и методы.** На научно-практических конференциях, которые состоялись во время Международной недели осведомленности о БЭ, была получена и проанализирована новая профессиональная информация (в основном с веб-сайтов) о разработках в США, Великобритании и Израиле новейших усовершенствованных методов терапии и наномедицинского воздействия на кожу больных.

**Результаты и обсуждение.** Проанализирована информация о новейших международных разработках в сфере лечения БЭ.

Дистрофическая форма БЭ характеризуется многочисленными мутациями в гене COL7A1, который кодирует коллаген VII типа, что приводит к структурной и функциональной недостаточности якорных фибрилл и соответственно к расщеплению кожи на суббазальном уровне. Учитывая это, компания Krystal Biotech разработала препарат KB103 (bercolagene telserpavec), являющийся запатентованным кандидатом для проведения местной генной терапии: доставки функционального гена COL7A1 непосредственно в клетки кожи с использованием модифицированного и безопасного вируса простого герпеса.

Еще одной новинкой стала инновационная разработка Phoenix Tissue Repair для исследовательской терапии БЭ, известная как PTR-01 (системный рекомбинантный коллаген типа VII (rC7) для лечения больных с рецессивным дистрофическим БЭ). rC7 является потенциально модифицированным лекарственным средством для внутривенного введения. Механизм его действия заключается в замене дефектного коллагена типа VII здоровым коллагеном в тех местах, где он крайне необходим.

Исследователи из Королевского колледжа Лондона создали специфическую перевязочную перчатку, разработанную для удовлетворения определенных потребностей во время перевязок и удержания разделенными пальцев пациентов с рецессивным дистрофическим БЭ с целью профилактики псевдосиндактилий. По данным тематического анализа было выявлено восемь основных потребностей пользователей: поглощение, расположение, комфорт, приспособленность, простота нанесения и удаления, дыхание, защита и гигиена рук. Эти потребности были учтены в дизайне данных перчаток и на их основе исследователи создали два начальных прототипа.

Интересным и потенциально привлекательным для больных с БЭ является Spin Care — разработанное в Израиле электропрядильное устройство, предназначенное для быстрой и безболезненной внешней обработки ожогов и раневой поверхности.

**Выводы.** Полученная информация свидетельствует как об уже достигнутых многообещающих результатах патогенетического лечения больных с БЭ с использованием новейших препаратов (KB-103, EB-101, rC7), так и об улучшении местного вмешательства с помощью нановолокнистой перевязки.

**Ключевые слова:** буллезный эпидермолиз, патогенетическое лечение, нановолокнистая повязка.

K.V. Kolyadenko, O.E. Fedorenko, K.S. Tkachyshyna

*O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv*

## News of International epidermolysis bullosa awareness week

**Objective** — to provide a brief professional information review regarding the latest international developments in the treatment of patients with epidermolysis bullosa (EB).

**Materials and methods.** At the scientific and practical conferences that took place during the international week of raising awareness about epidermolysis bullosa, new professional information (mainly from websites) was obtained and analyzed about the development in the USA, Great Britain and Israel of the latest improved methods of therapy and nanomedical effects on the skin of patients.

**Results and discussion.** Information on the latest international developments in the treatment of EB was analyzed.

Dystrophic form of EB is characterized by numerous mutations in the COL7A1 gene that encodes type VII collagen, which leads to structural and functional insufficiency of anchor fibrils and, accordingly, skin splitting at a subbasal level. With this in mind, Krystal Biotech developed KB103 (bercolagene telserpavec), a patented candidate for local gene therapy: delivering the COL7A1 functional gene directly to skin cells using a modified and safe herpes simplex virus.

Another novelty was the innovative development of Phoenix Tissue Repair for research therapy of EB, known as PTR-01 (systemic recombinant collagen type VII (rC7) for the treatment of patients with recessive dystrophic EB). rC7 is a potentially modified drug for intravenous administration. The mechanism of its action consists in the replacement of the defective collagen type VII with healthy collagen in those places where it is urgently needed.

Researchers at King's College London created a specific dressing glove designed to meet certain needs during dressings and keep the fingers of patients with recessive dystrophic EB separated to prevent pseudosyndactyly. With the help of a thematic analysis, eight basic needs of users were revealed — absorption, location, comfort, adjustment, ease of application and removal, breathing, hand protection and hygiene. These needs were included in the design of the gloves, and on their basis, the researchers created two initial prototypes.

Quite interesting and potentially attractive for patients with EB is Spin Care — an electrospinning device developed in Israel for quick and painless external treatment of burns and wound surfaces.

**Conclusions.** The information obtained indicates both the already achieved promising results of the pathogenetic treatment of EB with modern drugs (KB103, EB 101, rC 7) and the improvement of local intervention using nanofiber ligation.

**Key words:** epidermolysis bullousa, pathogenetic treatment, nanofibrous dressing.

### Дані про авторів:

**Коляденко Катерина Володимирівна**, к. мед. н., доц. кафедри дерматології та венерології  
01601, м. Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13. E-mail: katerinak78@gmail.com

**Федоренко Олександр Євгенович**, д. мед. н., доц. кафедри дерматології та венерології

**Ткачишина Ксенія Сергіївна**, ст. лаборант кафедри дерматології та венерології з курсом косметології