

doi: 10.17116/klinderma201514430-33

Доброкачественная хроническая пузырчатка Хейли—Хейли без доказанной наследственной предрасположенности

И.В. ХАМАГАНОВА¹, О.Н. ПОМЕРАНЦЕВ², О.Л. НОВОЖИЛОВА², М.В. НОВОСЕЛЬЦЕВ², И.В. ВОРОНЦОВА²¹ФГБОУ «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия, 117997;²Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия, 119071

Benign chronic Hailey—Hailey pemphigus without proven genetic predisposition

I.V. KHAMAGANOVA, O.N. POMERANTSEV, O.L. NOVOZHILOVA, M.V. NOVOSEL'TSEV, I.V. VORONTSOVA

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, 117997; Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia, 119071

В работе представлен анализ данных литературы и описание клинического случая доброкачественной хронической пузырчатки Хейли—Хейли без доказанной наследственной предрасположенности. Показана эффективность и безопасность проведенного лечения преднизолоном в дозе 40—60 мг в сутки.

Ключевые слова: доброкачественная хроническая пузырчатка Хейли—Хейли, наследственная предрасположенность, преднизолон.

An analysis of the literature data and a case report of benign chronic Hailey—Hailey pemphigus without proven genetic predisposition are presented. The efficacy and safety of treatment with prednisolone at the daily dose of 40—60 mg is demonstrated.

Keywords: benign chronic Hailey—Hailey pemphigus, genetic predisposition, prednisolone.

Болезнь Гужеро—Хейли—Хейли (БГХХ) также называют семейной доброкачественной хронической пузырчаткой. Заболевание впервые было описано братьями Хейли в 1939 г. [1]. БГХХ — редкий пузырный дерматоз с аутосомно-доминантным типом наследования. Несмотря на то что мутации в гене *ATP2C1* являются основными причинными факторами в возникновении этой патологии, разнообразие клинической картины при отсутствии ее корреляции с типом мутации дефективного гена позволяет предположить существование дополнительных патогенетических факторов [2]. Модифицированный метод прямой иммунофлюоресценции, стабилизирующий иммунные комплексы, позволил в биоптатах кожи больных с БГХХ выявить растворимые иммунные комплексы, содержащие иммуноглобулин класса G, по десмосомам многослойного плоского эпителия [5]. В настоящее время всесторонне изучается роль снижения эпидермального кальция [6, 7]. Указанные патогенетические факторы в определенной степени позволяют объяснить возможность развития БГХХ без наследственной предрасположенности [8—11].

Заболевание несколько чаще встречается у мужчин. Дебют обычно отмечают в 30—40-летнем возрасте и позже. Клиническую картину характеризуют

симметричные буллезные высыпания на неизменной или слегка гиперемированной коже. Возникновение пузырей может происходить незаметно для пациента, так как субъективные ощущения отсутствуют. На месте пузыря формируется эрозия, на поверхности которой образуются серозно-гнойные корки. В дальнейшем очаги поражения обнаруживают в виде везикулезных очагов, болезненных эрозий и шелушащихся эритематозных бляшек на участках трения (шея, подмышечные области, пах, зона под молочными железами, пахово-бедренные складки). На сгибательных поверхностях нередко присутствуют трещины, напоминающие мозговые извилины, наличие которых является отличительным признаком БГХХ. Очаги часто сопровождаются зудом, при расчесывании — болью. Слизистая оболочка поражена редко, хотя возможно возникновение очагов на слизистой оболочке полости рта, пищевода и вульвы. На ногтях пальцев рук могут присутствовать продольные белые линии, которые также служат дифференциально-диагностическим признаком. Поражение сгибательных поверхностей может сопровождаться гипертрофией и неприятным запахом. Высыпания представляют собой единичные или сгруппированные и склонные к сли-

нию, часто удлиненные дряблые пузырьки, которые, соединяясь, образуют покрасневшие, покрытые чешуйчатой коркой экземоподобные очаги, с эпидермальными трещинами. На интетригинозных участках наблюдают резко отграниченные, мокнущие поверхности с неприятным запахом и склонностью к плоским вегетациям и периферическому росту вследствие вновь вскрывающихся плоских мутных пузырей. **Феномен Никольского положителен вблизи очагов поражения.** Течение заболевания хроническое, рецидивирующее, с временными ремиссиями. Очаги часто провоцируются или обостряются при воздействии ультрафиолетового облучения, а также вследствие повышенного потоотделения, трения или кожных инфекций. Заболевание характеризуется хроническим флуктуирующим течением: у пациентов наблюдаются периодические обострения и ремиссии, продолжительность которых составляет от нескольких месяцев до нескольких лет. Заболевание может оказать значительное негативное влияние на качество жизни пациентов [1]. Осложнения могут быть обусловлены присоединением вторичной инфекции [3].

При гистологическом исследовании кожных покровов выявляют обширное нарушение сцепления между супрабазальными кератиноцитами (акантолиз), что создает **картину «полуразрушенной кирпичичной стены».** Также возможно образование везикул или расщепление эпидермиса [1]. С помощью методов иммунофлюоресценции продемонстрировано наличие слабоаффинных IgG-аутоантител и растворимых иммунных комплексов в межклеточной связывающей субстанции эпидермиса с вовлечением системы комплемента [4]. Кроме акантолиза отдельных клеток, в некоторых местах имеет место дискератоидное преобразование акантолитических клеток (эозинофильные гомогенные клетки с пикнотическим клеточным ядром, в частности, в *stratum granulosum*). **Лейкоцитарный экзозитоз и эозинофильные нейтрофилы в содержимом пузырями отсутствуют** [3].

Дифференциальный диагноз

БГХХ следует отличать от болезни Дарье—Уайта, течение которых во многом аналогично по клиническим и гистологическим признакам, однако акантолиз является в большей мере характеристикой БГХХ, в то время как дискератоз более характерен для болезни Дарье—Уайта [1]. БГХХ также необходимо дифференцировать от экземы и микоза гладкой кожи, в частности, кандидозного интертриго. Серпигинозный край очага должен натолкнуть на мысль о микозе гладкой кожи. Вегетирующую и вульгарную пузырчатку, при которых могут быть изменения слизистой полости рта, следует исключать путем гистологического и иммунологических исследований [3]. Так, в мазках-отпечатках обнаружи-

вают акантолитические клетки, в которых (в отличие от истинной пузырчатки) отсутствуют дегенеративные изменения [5].

Лечение

При тяжелых формах заболевания оправдано применение **системных глюкокортикоидов** в средних дозах (25—30 мг). **Антибактериальные препараты** стоит применять после определения бактериологической резистентности микроорганизмов. В качестве альтернативного метода лечения возможно назначение **системных ретиноидов** (изотретиноин или неотигазон) [3]. БГХХ изначально не отвечает на лечение циклоспорином. В клинических исследованиях был отмечен терапевтический эффект метотрексата в дозировке 7,5 мг в неделю в течение 16 нед (внутримышечно), а также совместное применение топических стероидов по мере необходимости, в качестве поддерживающей терапии [8]. Отмечается положительная динамика при наружном использовании анилиновых красителей. Топические кортикостероиды, как правило, эффективны только при одновременном применении с антибактериальными и/или противогрибковыми препаратами. В некоторых случаях эти методы лечения могут не иметь никакого положительного эффекта. В то время как ультрафиолетовое излучение может вызвать акантолизис в эпидермисе у больных с БГХХ, исследователи добились успеха с помощью фототерапии. Однако основным недостатком такого лечения являются сложности полного облучения в связи с труднодоступностью очагов поражения [6].

Для минимизации трения на пораженных участках больным следует поддерживать свою оптимальную массу тела. Также пациентам необходимо носить удобную одежду, помогающую избегать перегрева, повышенного потоотделения и трения.

Приводим наше наблюдение.

Пациентка *P.*, 54 лет, 19 мая 2014 г. поступила в филиал «Вешняковский» Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения Москвы с направительным диагнозом: профессиональная экзема. Состояние на момент поступления было расценено как удовлетворительное. Субъективно больная предъявляла жалобы на слабость, болезненность и выраженный зуд в местах высыпаний, нарушение психоэмоционального состояния и расстройство сна.

Из анамнеза стало известно, что считает себя больной в течение 24 лет, когда впервые отметила высыпания на коже, что связывала с контактом с моющими средствами. При обращении к дерматологу по месту жительства ей был поставлен диагноз — экзема и даны рекомендации по лечению в амбулаторных условиях с временным положительным эффектом. Обострения заболевания отмечает 1—2

раза в год, связывает с психоэмоциональными нагрузками и сезонностью (преимущественно в летний период). Настоящее обострение началось около 4 мес назад. Лечилась амбулаторно без положительной динамики, в связи с чем дерматологом по месту жительства была направлена на стационарное лечение.

Локальный статус: патологический процесс на коже носит распространенный островоспалительный характер. Локализуется на коже в области подмышечных впадин, пахово-бедренных складках, в складках под молочными железами, крестцово-поясничной области, в области подколенных впадин (рис. 1, 2).

Высыпания полиморфны, симметричны, представлены эритематозными очагами с выраженной инфильтрацией, с нечеткими границами, в пределах которых визуализируются множественные эрозивные дефекты, сливающиеся между собой с образованием обширной эрозированной поверхности, а также множественные трещины с ярко-красным мокнущим дном, серозно-гнойными корочками. Процесс сопровождается выраженной экссудацией серозно-гнойного отделяемого. Симптом Никольского положительный вблизи очагов (рис. 3).

Дермографизм смешанный. Ногтевые пластины кистей и стоп тусклые, продольно исчерчены. Области суставов, видимые слизистые визуально не изменены.

Большая была проконсультирована смежными специалистами. Терапевтом поставлен диагноз: гипертоническая болезнь II стадии (артериальная гипертензия 1-й степени, риск высокий). Недостаточность кровообращения 1-й степени. Гиперхолестеринемия. Поверхностный гастрит. Бульбит. Дуоденогастральный рефлюкс. Деформация желчного пузыря (по заключению УЗИ брюшной полости). Киста левой почки (по заключению УЗИ).

Врачом-гинекологом поставлен диагноз: менопауза. Фиброзно-кистозная мастопатия». По заключению врача-эндокринолога нельзя исключить хронический аутоиммунный тиреоидит. Было назначено лечение: дезинтоксикационная терапия (растворы гемодеза и глюконата кальция); антигистаминные препараты; антибактериальные средства (азитромицин 500 мг по 1 таблетке 2 раза в день в течение 7 дней); седативная терапия; наружно применялись анилиновые красители и комбинированные топические стероиды.

На основании анамнеза, жалоб, клинических проявлений предположительно был поставлен диагноз: болезнь Гужеро—Хейли—Хейли. Для его уточнения с согласия больной под местной анестезией из очага поражения в области подмышечной впадины произведена диагностическая биопсия кожи.

Результаты патогистологического исследования: эпидермис с очаговым паракератозом, скопле-



Рис. 1. Очаги поражения на боковой поверхности туловища и в аксиллярной области.

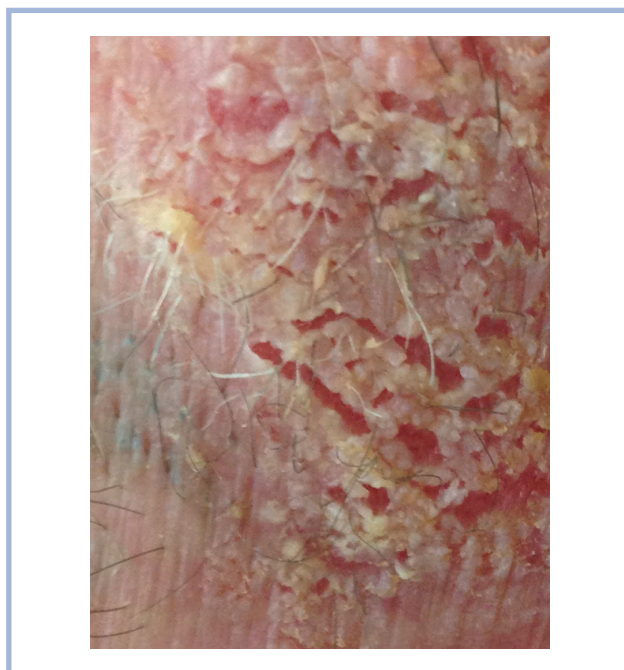


Рис. 2. Очаг поражения в аксиллярной области.

ниями нейтрофилов в роговом слое, акантозом, акантолизом с образованием супрабазальных шелевидных пространств и неполным акантолизом во всю толщу шиповатого слоя. В верхних отделах дермы периваскулярные с примесью эозинофилов инфильтраты. Заключение: гистологические изменения более всего соответствуют пузырьчатке Хейли—Хейли.



Рис. 3. Положительный симптом Никольского.

Результаты лабораторных исследований. Общий анализ крови: эритроциты — $4,44 \cdot 10^{12}$ /л, гемоглобин 130 г/л, лейкоциты — $8,5 \cdot 10^9$ г/л, нейтрофилы: палочко-ядерные — 4%, сегменто-ядерные — 66%, эозинофилы — 11%, лимфоциты — 17%, моноциты — 2%, скорость оседания эритроцитов — 6 мм/ч. В клиническом анализе мочи отклонений от нормы не выявлено. В биохимическом анализе крови: глюкоза крови — 4,8 ммоль/л, белок общий — 69,0 г/л, аланинаминотрансфераза — 13,4 ЕД/л, аспартатаминотрансфераза — 23,8 ЕД/л, креатинин — 94 мкмоль/л, мочевины — 4,2 ммоль/л, билирубин общий — 5,0 мкмоль/л, холестерин — 6,4 ммоль/л. Мазок-отпечаток: обнаружены акантолитические

клетки, цитоз — 3%. При обследовании соскоба с кожи подмышечных впадин патологические грибы не обнаружены. Рентгенография органов грудной клетки патологии не выявила.

С учетом распространенности и тяжести течения пациентке был назначен преднизолон в суточной дозе 40 мг, азитромицин 500 мг в сутки, наружно — раствор метиленового синего (обработка очагов поражения), цинковая паста, акридерм ГК крем 2 раза в день. На фоне проводимой терапии пациентка отмечала положительную динамику, и через 14 дней было принято решение о снижении суточной дозировки преднизолона до 35 мг/сут, однако через 5 дней после уменьшения дозы были обнаружены единичные свежие высыпания в виде буллезных элементов с дряблой крышкой. В связи с этим суточная дозировка преднизолона была повышена до 60 мг в сутки с последующим снижением и положительной динамикой кожного процесса на момент выписки.

Пациентке рекомендовано углубленное обследование для исключения онкологической патологии 1 раз в 6 мес по причине необычного течения БГХХ.

Терапия кортикостероидами является в настоящее время основным методом лечения БГХХ. Системные кортикостероиды позволяют продлить клиническую ремиссию заболевания, а также уменьшить выраженность симптомов и способствуют разрешению очагов.

Заключение

Приведенное наблюдение подтверждает возможность развития заболевания при отсутствии наследственной предрасположенности. Показана эффективность терапии с применением 40–60 мг преднизолона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клаус В., Голдсмит Л.А., Кац С.И. и др. *Дерматология Фицпатрика в клинической практике*. Пер. с англ. Под общ. ред. Кубановой А.А. М. 2012.
2. Махнева Н.В., Сухова Т.Е., Молочков В. А., Белецкая Л. В. Генерализованная форма доброкачественной семейной пузырчатки Гужеро—Хейли—Хейли. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2004;4:25-28.
3. Адаскевич В.П., Козин В.М. *Кожные и венерические болезни*. 2-е изд. М. 2013.
4. Махнева Н.В., Давиденко Е.Б., Черныш Е.С., Белецкая Л.В. Доброкачественная семейная хроническая пузырчатка Гужеро—Хейли—Хейли в аспекте иммунопатологии. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014;2:32-34.
5. Махнева Н.В., Белецкая Л.В. Растворимые иммунные комплексы в патогенезе доброкачественной семейной пузырчатки Гужеро—Хейли—Хейли. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2006;3:4-7.
6. Rinnerthaler M, Streubel MK, Bischof J, Richter K. Skin aging, gene expression and calcium. *Exp Gerontol*. 2014;26. pii: S0531-5565(14)00272-1. doi: 10.1016/j.exger.2014.09.015.
7. Voisset C, García-Rodríguez N, Birkmire A, Blondel M, Wellinger RE. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1843(10):2315-2321.
8. Махнева Н.В., Теплюк Н.П., Шкребец С.В., Минченко А.В., Белецкая Л.В. О диагностике и патогенезе семейной доброкачественной хронической пузырчатки Гужеро—Хейли—Хейли (клиническое и иммунопатологическое наблюдение). *Вестник дерматологии и венерологии*. 2007;1:13-15.
9. Кусов В.В., Флакс Г.А. *Справочник дерматолога*. Под ред. Скрипкина Ю.К. 2-е изд., доп. М. 2010.
10. Hamada T, Umemura H, Aoyama Y, Iwatsuki K. Successful Therapeutic Use of Targeted Narrow-band Ultraviolet B Therapy for Refractory Hailey—Hailey Disease. Hailey—Hailey disease treated with methotrexate: *Acta Derm Venereol*. 2013 Jan;93(1):112-113.
11. D'Errico A, Bonciani D, Bonciolini V, Verdelli A, Antiga E, Fabbri P, Caproni M. *J Dermatol Case Rep*. 2012;30,6(2):49-51.