

ческий панкреатит, миома матки, мочеислый диатез. В 1991 г. перенесла операцию по поводу кисты поджелудочной железы. Не курит, алкоголь не употребляет. Производственных вредностей нет.

Status praesens. Общее состояние удовлетворительное. Органы и системы – без особенностей. АД 110/70 мм рт. ст., пульс 68 в минуту, удовлетворительного наполнения. Физиологические отправления в норме.

Status localis. Процесс ограниченный, несимметричный, воспалительный. Локализован на коже тыла левой стопы. Поражение носит очаговый характер (рис. 1). Процесс представлен полосовидным очагом шириной до 2 мм, красного цвета, извитой, переплетающейся формы, по ходу миграции личинки. В месте первичного высыпания (предположительно в месте внедрения личинки) – эрозивно-мокнущий очаг (приблизительно 1 см) с серозным отделяемым. Волосы, ногти не изменены. Дермографизм красный, нестойкий.

Диагноз: кожная мигрирующая личинка.

Клинический анализ крови: Нб 129 г/л, эр.  $3,81 \cdot 10^{12}/л$ , цв. показатель 1,01, тр.  $228 \cdot 10^9/л$ , л.  $4,4 \cdot 10^9/л$ , п. 1%, с. 57%, э. 2%, лимф. 37%, мон. 3%; СОЭ 11 мм/ч. Рентгенография грудной клетки – без патологии. Кровь на ИФА Lues отрицательная. Глюкоза крови натощак 4,9 ммоль/л.

Лечение. Альбендазол 400 мг по 1 таблетке в день, 7 дней; цетиризин 10 мг 1 раз в день, 10 дней. Через 7 дней больная отметила значительное улучшение. Сохранялся легкий непостоянный зуд. Ощущение движения прекратилось на 3-й день лечения. Назначенную терапию перенесла хорошо.

Объективно. Полосовидный очаг полностью разрешился. Сохраняется умеренное количество серозных корочек в месте предполагаемого внедрения паразита (рис. 2). Рекомендовано продолжить антигистаминную терапию цетиризином до 20 дней.

Контрольный осмотр через 14 дней от начала лечения: жалоб нет, высыпания полностью разрешились.

Таким образом, в представленном сообщении мы попытались суммировать из разных источников информацию о таком паразитарном заболевании, как мигрирующая кожная личинка, отразить наиболее точно клиническую картину и эпидемиологические особенности для упрощения постановки диагноза. Привели возможные схемы терапии и ознакомили с конкретным клиническим случаем. Используемая схема применения альбендазола оказалась эффективной. В связи с тем что выбор препаратов для системной терапии такого заболевания относительно невелик,

можно рекомендовать использованную нами схему к применению в подобных клинических случаях.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Юцковский А.Д., Денисова А.Н., Кутаева Л.И. Наблюдение случая кожной формы токсокароза. В кн.: Сборник работ IV научно-практической конференции, посвященной памяти проф. А.Л. Машкиллеясона. М.: МГМСУ; 2010: 89–91.
2. Бронштейн А.М., Токмалаев А.К. *Паразитарные болезни человека: Протозоозы и гельминтозы. Учебное пособие.* М.: Изд-во РУДН; 2004.
3. Чебышев Н.В., Пак С.Г., ред. *Инфекционные и паразитарные болезни развивающихся стран. Учебник.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
4. Хэбиф Т.П. *Кожные болезни: диагностика и лечение.* Пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ; 2007.
5. Кряжева С.С., Шахнес Е.С., Нефедова Е.Д. Случай Larva migrans у жительницы Подмосквья. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2006; 2: 27–9.

Поступила 04.10.13

## REFERENCES

1. Yutskovskiy A.D., Denisova A.N., Kutaeva L.I. Observation the case of cutaneous form toxocarasis. In: *IV Scientific-practical conference dedicated to the memory of Professor A.L. Mashkilleysona: collection of articles (Sbornik rabot IV nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchennoy pamyati prof. A.L. Mashkilleysona).* Moscow: MSMSU; 2010: 89–91. (in Russian)
2. Bronshteyn A.M., Tokmalaev A.K. *Parasitic disease in humans: Protozoan and helminthic invasions: a textbook (Parazitarnye bolezni cheloveka: Protozoozy i gel'mintozy. Uchebnoe posobie).* Moscow: Publishing house PFUR; 2004. (in Russian)
3. Chebyshev N.V., Pak S.G., eds. *Infectious and parasitic diseases in developing countries: a textbook (Infektsionnye i parazitarnye bolezni razvivayushchikhsya stran. Uchebnik).* Moscow: GEOTAR-Media; 2007. (in Russian)
4. Habif T.P. *Skin disease: diagnosis and treatment (Kozhnye bolezni: diagnostika i lechenie).* Transl. from Engl. Moscow: MEDpress-inform; 2007. (in Russian)
5. Kryazheva S.S., Shahnes E.S., Nefedova E.D. The case of Larva migrans in resident of Moscow region. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney.* 2006; 2: 27–9. (in Russian)

Received 04.10.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.527.4-055.5/7-092:612.017.1]-078.33

## Доброкачественная семейная хроническая пузырьчатка Гужеро–Хейли–Хейли в аспекте иммунопатологии

Махнева Н.В.<sup>1,2</sup>, Давиденко Е.Б.<sup>1</sup>, Черныш Е.С.<sup>1,2</sup>, Белецкая Л.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Лаборатория фундаментальных методов исследования (руководитель – д-р мед. наук Н.В. Махнева) Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы; <sup>2</sup>кафедра дерматовенерологии и дерматоонкологии (зав. – проф. В.А. Молочков) факультета усовершенствования врачей МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

*Болезнь Хейли–Хейли – редкий аутосомно-доминантный наследственный везикулобуллезный дерматоз, причиной развития которого являются мутации гена АТР2С1. Однако отсутствие в ряде случаев семейной предрасположенности и корреляции между типом мутации дефектного гена и характером клинических проявлений наводит на мысль о существовании дополнительных патоген-*

нетических факторов. В статье авторы приводят данные собственного исследования по изучению причастности иммунной системы к развитию болезни Хейли–Хейли. С помощью методов иммунофлюоресценции продемонстрировано наличие слабоаффинных IgG-аутоантител и растворимых иммунных комплексов в межклеточной связывающей субстанции эпидермиса с вовлечением системы комплемента. Поскольку в развитии болезни Хейли–Хейли возможно участие самых различных механизмов, требуются дальнейшие исследования этой проблемы.

Ключевые слова: болезнь Хейли–Хейли; антитела, иммунные комплексы; методы иммунофлюоресценции.

#### GOUGEROT–HAILEY–HAILEY BENIGN FAMILIAL CHRONIC PEMPHIGUS AS AN IMMUNOPATHOLOGY

*Makhneva N.V.<sup>1,2</sup>, Davidenko E.B.<sup>1</sup>, Chernysh E.S.<sup>1,2</sup>, Beletskaya L.V.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Moscow Research and Practical Center of Dermato-Venereology and Cosmetology, Moscow, Russia; <sup>2</sup>M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, 129110, Moscow, Russia

*Hailey–Hailey's disease is a rare autosomal dominant hereditary vesiculobullous dermatosis, caused by mutations of ATP2C1 gene. However, the absence of familial liability in some cases and correlation between the defective gene mutation type and clinical manifestations suggests the involvement of some other pathogenetic factors. The authors studied the involvement of the immune system in the development of Hailey–Hailey's disease. Poorly affine IgG autoantibodies and soluble immune complexes in the epidermal intercellular binding substance with involvement of the complement system were demonstrated by the immunofluorescent methods. As numerous mechanisms may be involved in the development of Hailey–Hailey's disease, further studies of the problem should be carried out.*

Key words: Hailey–Hailey's disease; antibodies; immune complexes; immunofluorescent methods.

Семейная хроническая доброкачественная пузырчатка Гужеро–Хейли–Хейли (син.: болезнь Хейли–Хейли) – редкий аутосомно-доминантный наследственный везикулобуллезный дерматоз, характеризующийся супрабазальным нарушением связи между клетками эпидермиса и изменением молекулярно-биологических процессов дифференцировки клетки. Основными причинными факторами врожденного дефекта экспрессии молекул адгезии являются мутации гена *ATP2C1*, кодирующего секреторные проводящие пути  $Ca^{2+}/Mn^{2+}$  ATPase [1–5].

Несмотря на то что мутации в гене *ATP2C1* являются основными причинными факторами, лишь в 70% случаев заболевание передается по наследству [6, 7]. Имеются описания случаев возникновения болезни при отсутствии семейной предрасположенности. Недавние исследования продемонстрировали и отсутствие корреляции между типом мутации дефектного гена и характером клинических проявлений [7, 8].

Помимо типичной локализации патологического процесса в естественных складках кожи (интертригинозных участках), можно наблюдать клиническую картину с вовлечением в процесс атипичных мест [6, 9–13]. Это область лопатки, плеча, слизистой оболочки полости рта, пищевода, вульвы, конъюнктивы, а также вовлечение всего кожного покрова (рис. 1). Речь идет о диссеминированной, или генерализованной, форме болезни Хейли–Хейли, которую рассматривают как особую клиническую форму [14–16]. Это позволяет исследователям предположить существование других дополнительных неспецифических патогенетических

факторов (механических, физических, токсических, аллергических, бактериальных). Некоторые из этих факторов, включая иммунный ответ, могут также являться причиной мутаций гена.

На мысль об участии иммунной системы в развитии болезни Хейли–Хейли наводят сходные в ряде случаев клинические проявления диссеминированной формы болезни Хейли–Хейли и клинические признаки аутоиммунной пузырчатки, а также аналогичные морфологические и клинико-лабораторные особенности: положительный симптом Никольского, наличие акантолитических клеток в мазках-отпечатках, явление акантолиза и присутствие внутриэпидермальных пузырей в очагах поражения при микроскопическом исследовании. Но одним из основных признаков аутоиммунной пузырчатки является обнаружение фиксированных иммунных комплексов в межклеточной связывающей субстанции многослойного плоского эпителия в клинически интактной зоне и в месте формирования пузыря (рис. 2, а). У пациентов с болезнью Хейли–Хейли имеются сходные иммунные комплексы в области формирования пузыря и в цитоплазме акантолитических клеток, но не в интактной зоне кожи (рис. 2, б, в).

Ранее было продемонстрировано [17–19], что в патогенезе болезни могут участвовать растворимые иммунные комплексы и антитела к тканевым антигенам которые обладают более слабой аффинностью. С помощью модифицированного прямого метода иммунофлюоресценции в криостатных срезах клинически не пораженных участков кожи пациентов с болезнью Хейли–Хейли была выявлена фиксация иммуноглобулина класса G (IgG) в межклеточной

Сведения об авторах:

Махнева Наталья Викторовна – доктор мед. наук, профессор (makhneva@mail.ru); Давиденко Елена Борисовна – научный сотрудник; Черныш Екатерина Сергеевна – аспирант, лаборант-исследователь; Белецкая Людмила Вячеславовна – доктор мед. наук, профессор.



Рис. 1. Клинические проявления болезни Хейли–Хейли.

*a* – на коже груди под молочной железой бляшка размером 10×4 см, поверхность которой прорезана множественными глубокими извилистыми («мозговидными») трещинами; множественные эрозивные дефекты с четкими границами диаметром до 0,5 см; *б* – на коже в области подмышечной впадины эритематозная мацерированная бляшка с четкими границами размером 10×12 см, покрытая белесоватым налетом, окружена воспалительным ободком; поверхность бляшки прорезана множественными рассеянными, извилистыми трещинами; *в* – на коже плечевого пояса бляшка розового цвета неправильной формы с четкими границами, на поверхности которой множественные рассеянные эрозии с четкими границами, ярко-розового цвета; серозные и серозно-геморрагические корки; эрозии по периферии окружены обрывками отслоившегося эпителия; *г* – на коже в области задней поверхности шеи бляшка ярко-розового цвета, неправильной формы, с четкими границами; на поверхности бляшки рассеянные мелкие эрозии размером до 0,3 см с ярко-розовым дном, множественные массивные серозные корки; *д* – на коже спины множественные рассеянные ярко-розовые эрозии диаметром от 0,3 до 1 см; бляшки розового цвета, неправильной формы, с нечеткими границами; эрозии и бляшки частично покрыты плотными сухими серозными и серозно-геморрагическими корками. На месте разрешившихся высыпаний – пятна гиперпигментации коричневого цвета.

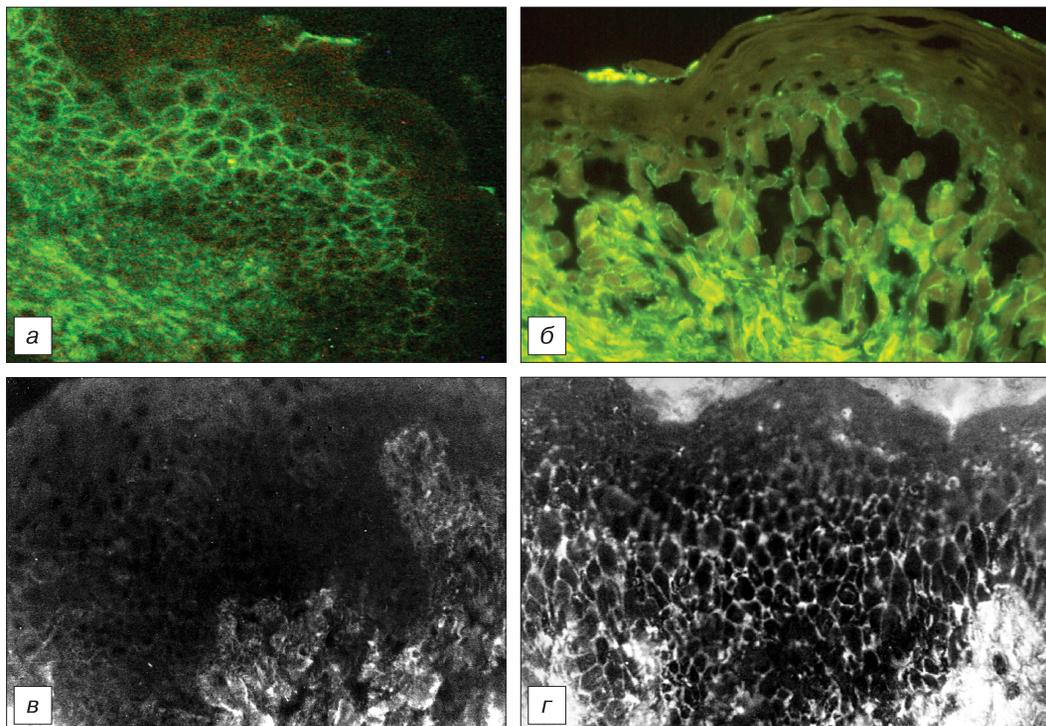


Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование материала больных буллезными дерматозами. Криостатные срезы клинически не пораженных участков кожи. Обработка сывороткой против IgG человека. Прямой метод иммунофлюоресценции. Ув. 400.

*a* – вульгарная пузырчатка; фиксация IgG в межклеточной связывающей субстанции эпидермиса; *б-г* – болезнь Хейли–Хейли; в зоне образования внутриэпидермального пузыря отмечается проникновение IgG в цитоплазму отдельных кератиноцитов с участками его фиксации по межклеточной связывающей субстанции базального и шиповатого слоев эпидермиса с секвестрацией материала на поверхность кожи; *б, в* – срез без предварительной обработки стабилизирующим раствором; отсутствие материала в эпидермисе; *г* – после короткой предварительной обработки среза 40% водной смесью этанола в межклеточной склеивающей субстанции обнаружен IgG.

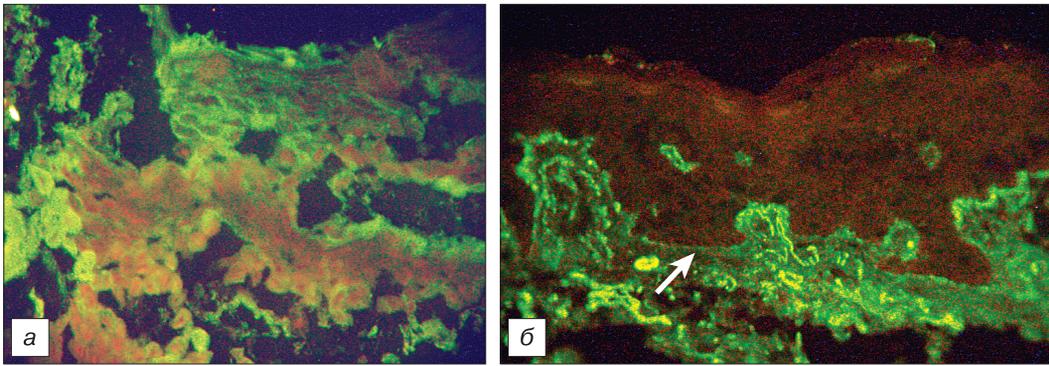


Рис. 3. Криостатные срезы кожи больного болезнью Хейли–Хейли. Прямой метод иммунофлюоресценции. Обработка сывороткой против С3-компонента комплемента. Ув. 400.

*a* – пораженный участок кожи; фиксация С3-компонента комплемента в межклеточной связывающей субстанции эпидермиса и цитоплазме отдельных кератиноцитов; *б* – участок клинически не пораженной кожи; реакция в зоне базальной мембраны эпидермиса (стрелка).

связывающей субстанции многослойного плоского эпителия, т.е. в локализации, характерной для аутоиммунной пузырчатки (рис. 2, *з*). Природа выявленных иммунных комплексов пока не известна. Однако любой вид иммунных комплексов, который локализуется в межклеточных пространствах многослойного плоского эпителия, может оказывать токсическое воздействие. Это приводит к разрушению межклеточных структур, в том числе десмосом, и к последующему разрыву связей между отдельными клеточными элементами, развитию акантолиза и образованию пузырей.

В местах локализации IgG можно наблюдать и фиксацию С3-компонента комплемента с одновременной фиксацией С3- и С4d-компонентов комплемента в зоне базальной мембраны (рис. 3). Изолированное выявление комплемента без фиксации в той же локализации иммуноглобулина объясняется тем, что активация системы комплемента происходит не только при образовании иммунных комплексов, но и при ряде форм повреждения тканей и микробной инвазии. Отложения иммунных комплексов, содержащих иммуноглобулины и ранние компоненты комплемента, свидетельствуют о развитии иммунопатологического процесса и соответствуют состоянию пораженной кожи.

Наши наблюдения ставят перед исследователями вопросы по дальнейшему изучению природы выявленных иммунных комплексов и выяснению причины их возникновения при данном буллезном дерматозе. С этой целью были исследованы сыворотки крови пациентов с болезнью Хейли–Хейли.

Классическим непрямым методом иммунофлюоресценции в сыворотке крови обследованных 10 больных аутоантитела к антигенам межклеточной связывающей субстанции эпидермиса не обнаружены. Однако выявлены циркулирующие IgG-антитела к антигенам межклеточной связывающей субстанции волосяных

фолликулов (рис. 4, *a*), сарколеммы гладкой мускулатуры и ряда других тканей кожи. Титр циркулирующих аутоантител к антигенам разных тканевых структур для этой группы больных составлял от 1:20 до 1:40, т.е. был выше уровня естественных антител (1:5). Несмотря на отсутствие аутоантител к антигенам межклеточной связывающей субстанции эпидермиса, наличие антител к антигенам межклеточной связывающей субстанции волосяных фолликулов наводит на мысль о возможном существовании трудноуловимых антител, для выявления которых требуются дополнительные (иные) условия при постановке метода. Так, инкубация сыворотки больных при температуре 37,2°C в течение 45 мин позволила выявить IgG-аутоантитела к антигенам межклеточной связывающей субстанции верхней трети шиповатого и зернистого слоев эпидермиса (рис. 4, *б*). Титр антител составлял от 1:160 до 1:640. У клинически здоровых родственников больных болезнью Хейли–Хейли обнаружены IgG-аутоантитела к антигенам зернистого слоя многослойного плоского эпителия в титре 1:320. Кроме того, у всех обследованных больных и здоровых лиц дополнительно обнаружены антитела к компонентам ретикулярного слоя дермы.

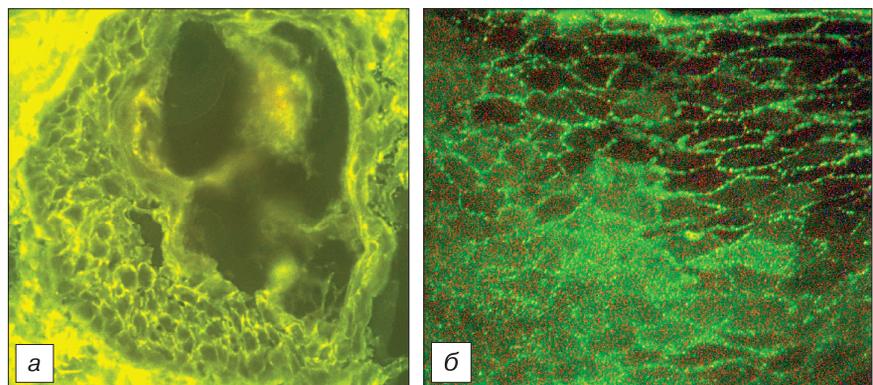


Рис. 4. Иммуногистохимическое исследование материала больных болезнью Хейли–Хейли. Обработка сывороткой больной болезнью Хейли–Хейли. Непрямой метод иммунофлюоресценции. Ув. 400. Реакция в зоне межклеточной связывающей субстанции эпителия.

*a* – срез кожи практически здорового человека (донор); *б* – срез кожи теленка.

Итак, либо изменение температурного режима в сторону его повышения способствует усилению связи низкоавидных и низкоаффинных антител с антигеном, либо под действием температуры происходит демаскировка антигена, что способствует выявлению антител. Наличие циркулирующих антител в сыворотке больных болезнью Хейли–Хейли подтверждается и недавними работами зарубежных авторов [20], обнаруживших в сыворотке крови больной болезнью Хейли–Хейли антидесмоглеиновые антитела, появление которых объясняется демаскировкой антигена в процессе акантолиза.

Таким образом, наличие слабоаффинных IgG-аутоантител и растворимых иммунных комплексов в межклеточной связывающей субстанции эпидермиса с вовлечением системы комплемента свидетельствует о причастности иммунной системы к развитию болезни Хейли–Хейли. Это подтверждается и клинически положительной динамикой при проведении иммуносупрессивной терапии, особенно в случаях генерализованного процесса. О нарушениях в иммунной системе говорит и частота присоединения к основному заболеванию микробной, кандидозной и герпетической инфекций. Безусловно, патогенетический механизм акантолиза сложен и требует внесения определенной ясности: извращение структуры молекул адгезии может быть связано или с антителами, направленными против молекул адгезии, или с мутацией в гене *ATP2C1*, или возможно существование одновременно двух факторов. Так как в возникновении болезни Хейли–Хейли возможно участие самых различных механизмов, необходимы дальнейшие исследования по этой проблеме, в том числе на молекулярно-биологическом уровне.

#### ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

- Dobson-Stone C., Fairclough R., Dunne E., Brown J., Dissanayake M., Munro C.S., et al. Hailey–Hailey disease: molecular and clinical characterization of novel mutations in the *ATP2C1* gene. *J. Invest. Dermatol.* 2002; 118(2): 338–43.
- Sudbrak R., Brown J., Dobson-Stone C., Carter S., Ramser J., White J., et al. Hailey–Hailey disease is caused by mutations in *ATP2C1* encoding a novel  $Ca^{2+}$  pump. *Hum. Mol. Genet.* 2000; 9(7): 1131–40.
- Ikeda S., Shigihara T., Mayuzumi N., Yu X., Ogawa H. Mutation of *ATP2C1* in Japanese patients with Hailey–Hailey disease: intrafamilial and interfamilial phenotype variations and lack of correlation with mutation patterns. *J. Invest. Dermatol.* 2001; 117(6): 1654–6.
- Callewaert G., Parys J.B., De Smedt H., Raeymaekers L., Wuytack F., Vanoevelen J., et al. Similar  $Ca^{2+}$ -signaling properties in keratinocytes and in COS-1 cells overexpressing the secretory-pathway  $Ca^{2+}$ -ATPase SPCA1. *Cell Calcium.* 2003; 34(2): 157–62.
- Wuytack F., Raeymaekers L., Missiaen L. PMR1/SPCA  $Ca^{2+}$  pumps and the role of the Golgi apparatus as a  $Ca^{2+}$  store. *Pflugers Arch.* 2003; 446(2): 148–53.
- Galimberti R.L., Kowalczyk A.M., Bianchi O., Bonino M.V., Garcia Garcia A. Chronic benign familial pemphigus. *Int. J. Dermatol.* 1988; 27(7): 495–500.
- Hospital-Gil M., Roustan G., Sanchez-Yus E., Sacher-Lozano J.L. Une observation inhabituelle de maladie de Hailey–Hailey. *Nouv. Dermatol.* 1992; 11: 486–9.
- Ikeda S., Shigihara T., Mayuzumi N., Yu X., Ogawa H. Mutation of *ATP2C1* in Japanese patients with Hailey–Hailey disease: intrafamilial and interfamilial phenotype variations and lack of correlation with mutation patterns. *J. Invest. Dermatol.* 2001; 117(6): 1654–6.
- Hailey H., Hailey H. Familial benign chronic pemphigus. *Arch. Dermatol. Syph.* 1939; 39: 679–85.
- Lyles T.W., Knox J.M., Richardson J.B. Atypical features in familial benign chronic pemphigus. *Arch. Dermatol.* 1958; 78: 446–53.
- Botvinick I. Familial benign pemphigus with oral mucous membrane lesions. *Cutis.* 1973; 12: 371–3.
- Kahn D., Hutchinson E. Esophageal involvement in familial benign chronic pemphigus. *Arch. Dermatol.* 1974; 109(5): 718–19.
- Saied N.K., Schwartz R.A., Hansen R.C., Levine N. Atypical familial benign chronic pemphigus. *Cutis.* 1981; 27(6): 666–9.
- Amagai M., Kobayashi M., Wakabayashi K., Hakuno M., Hashiguchi A., Nishikawa T., Hata J. A case of generalized Hailey–Hailey disease with fatal liver injury. *Keio J. Med.* 2001; 50(2): 109–16.
- Chave T.A., Milligan A. Acute generalized Hailey–Hailey. *Clin. Exp. Dermatol.* 2002; 27(4): 290–2.
- Richter-Hintz D., Megahed M., Disseminated M. Hailey–Hailey. *Hautarzt.* 2003; 54(4): 372–4.
- Махнева Н.В., Белецкая Л.В. Метод выявления растворимых иммунных комплексов в тканях при доброкачественной хронической пузырчатке Хейли–Хейли. В кн.: *Тезисы докладов V Российского съезда специалистов по лабораторной диагностике.* М.; 1995: 178–9.  
(Makhneva N.V., Beletskaya L.V. A method for the detection of soluble immune complexes in tissues in benign chronic pemphigus Hailey–Hailey. In: *Abstracts V Congress of Russian specialists in laboratory diagnosis [Tezisi dokladov V Rossiyskogo s'ezda spetsialistov po laboratornoy diagnostike]*. Moscow; 1995: 178–9). (in Russian)
- 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.  
(Makhneva N.V., Beletskaya L.V. Soluble immune complexes in the pathogenesis of benign family pemphigus Guiero–Hailey–Hailey. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2006; 3: 4–7). (in Russian)
- Makhneva N.V., Beletskaya L.V. Fixed and soluble immune complexes in the epidermis in Hailey–Hailey disease. *J. Dermatol.* 2007; 34(6): 410–2.
- Bennani I., Ofaiche J., Uthurriague C., Fortenfant F., Lamant L., Nougue J. Antidesmoglein antibodies in a patient with Hailey–Hailey diseases. *Ann. Dermatol. Venereol.* 2012; 139(10): 621–5. doi: 10.1016/j.annder.2012.05.025.

Поступила 11.12.13  
Received 11.12.13