

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДЕРМАТОЗОВ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015
УДК 616.529.1-055.5/7-036.1-036.22

Болезнь Хейли–Хейли: эпидемиология и характер клинического течения

Махнева Н.В., Черныш Е.С., Белецкая Л.В.

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского Минздрава Московской области, 129110, г. Москва, Россия

Болезнь Хейли–Хейли – наследственный везикуло-буллезный дерматоз с аутосомно-доминантным типом наследования. Заболевание распространено повсеместно, страдают как мужчины, так и женщины преимущественно в возрасте 20–40 лет. Однако заболевание может манифестировать у детей и лиц старшего возраста. В статье представлены общие сведения по эпидемиологии, этиологии, клинической картине и ассоциации данного генодерматоза с другими заболеваниями. Рассмотрена роль антигенов главного комплекса гистосовместимости, мутаций в локусе гена ATP2C1 и триггерных факторов в развитии и течении болезни. Клинические проявления болезни Хейли–Хейли разнообразны, что осложняет постановку точного диагноза. Представленные данные о взаимосвязи данного генодерматоза с поражением внутренних органов и/или развитием паранеопластического процесса позволяют предположить существование экстракутанного патологического фенотипа и требуют решения широкого круга вопросов.

Ключевые слова: болезнь Хейли–Хейли; эпидемиология; этиология; триггерные факторы; ассоциация с другими заболеваниями; клинические проявления.

Для цитирования: Махнева Н.В., Черныш Е.С., Белецкая Л.В. Болезнь Хейли–Хейли: эпидемиология и характер клинического течения. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2015; 18(5): 16-21.

HAILEY–HAILEY'S DISEASE: EPIDEMIOLOGY AND CLINICAL PATTERN

Makhneva N.V., Chernysh E.S., Beletskaya L.V.

M.F.Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, 129110, Moscow, Russia

Hailey–Hailey's disease is a hereditary vesiculo-bullous dermatosis with autosomal dominant inheritance. The disease is prevalent everywhere, the patients are men and women aged mainly 20–40 years. However, it can also be seen in children and elderly individuals. This paper presents data on the epidemiology, etiology, clinical picture, and association of this genetic dermatosis with other diseases. The role of histocompatibility complex antigens, mutations in the ATP2C1 gene locus, and factors in triggering the disease development is discussed. Clinical manifestations of Hailey–Hailey's disease vary greatly, which impedes its diagnosis. The data on relationship between this genetic dermatosis and visceral involvement and/or development as a paraneoplastic process suggest the existence of an extracutaneous pathological phenotype.

Key words: *Hailey–Hailey's disease; epidemiology; etiology; trigger factors; association with other diseases; clinical manifestations.*

Citation: Makhneva N.V., Chernysh E.S., Beletskaya L.V. Hailey–Hailey's disease: Epidemiology and clinical pattern *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney.* 2015; 18(5): 16-21. (in Russian)

Болезнь Хейли–Хейли (доброкачественная хроническая семейная пузырчатка Гужеро–Хейли–Хейли) представляет собой наследственный везикуло-буллезный дерматоз, передающийся аутосомно-доминантным путем [1]. Заболевание распространено повсеместно (Евразия, Африка, Северная и Южная Америка, Австралия) и на некоторых островах (Японский архипелаг, Британские острова, Куба, Тайвань) [1–12]. Частота встречаемости семейной доброкачественной хронической пузырчатки Гужеро–Хейли–Хейли составляет 1 случай на 50 000 населения [13].

Сведения об авторах:

Махнева Наталья Викторовна, доктор мед. наук, профессор (makhneva@mail.ru); Черныш Екатерина Сергеевна, аспирант; Белецкая Людмила Вячеславовна, доктор мед. наук, профессор.

Corresponding author:

Makhneva Natalia, MD, PhD, DSc, prof. (makhneva@mail.ru).

Болезнь Хейли–Хейли страдают как мужчины, так и женщины с примерно одинаковой частотой, хотя встречаются некоторые различия в популяциях. Так, в Китае соотношение мужчин и женщин, страдающих болезнью Хейли–Хейли, составляет 3,93:1, что объясняют различным уровнем у них содержания женских половых гормонов в крови, приводя в подтверждение положительный клинический опыт от проводимой терапии эстрогеном [14].

Соотношение мужчин и женщин с болезнью Хейли–Хейли в Великобритании и Тунисе – 1,4:1 и 1,5:1 [4, 13], в Италии, наоборот, женщины страдают несколько чаще, чем мужчины – 1:1,75 [2].

Манифестация первых клинических проявлений болезни, как правило, приходится на возрастной период от 20 до 40 лет [13–16]. В Китае наблюдали случаи развития данной патологии у лиц молодого (от 18 лет) и старшего (до 60 лет) возраста (сред-

ний возраст 29,1 года) [14]; в Италии возрастной период колеблется от 20 до 67 лет (средний возраст 35,2 года) [2]; в Тунисе – от 9 до 56 лет (средний возраст 34 года) [4].

В Великобритании отмечено, что наиболее частые проявления первых признаков болезни Хейли–Хейли приходятся на возрастные периоды 21–30 лет и 11–20 лет, затем следует группа 31–40 лет, и значительно реже заболевание проявляется в возрасте от 41 года до 50 лет [13].

Описаны случаи развития болезни и у детей. Самый ранний случай развития семейной доброкачественной хронической пузырчатки Гужеро–Хейли–Хейли был диагностирован в Китае у 6-месячного ребенка, у которого клинические признаки болезни проявились спустя 1 мес после рождения [3]. Диагноз был подтвержден гистологическим методом исследования биоптата пораженного участка кожи ребенка. Выявлена типичная патогистологическая картина болезни Хейли–Хейли: супрабазальные щели в шиповатом слое эпидермиса с признаками «полуразрушенной кирпичной стены». У его матери в возрасте 26 лет выявлена идентичная генетическая мутация при отсутствии клинических проявлений на момент ее обследования, а у родственников со стороны матери (бабушка, брат бабушки и дядя) наблюдалась типичная клиническая картина болезни Хейли–Хейли.

Случай развития болезни у девочки 9 лет наблюдали в Бразилии, при этом в семье заболевание передавалось только по женской линии [6].

Среди факторов, провоцирующих развитие болезни, отмечают механическое воздействие на кожные покровы, стресс, потливость при физических нагрузках или в жаркую погоду, перенесенные простудные заболевания и операционные вмешательства [4, 13, 17]. Женщины связывают обострение заболевания с гормональными изменениями: менструальным циклом, беременностью или приемом контрацептивов [4, 13, 18]. Ряд пациентов из Туниса начало болезни связывают с посещением турецких бань [4].

Некоторые пациенты отмечают сезонность заболевания. Так, пациенты из Китая, Великобритании, Японии и Италии указывают на ухудшение состояния кожного процесса преимущественно в летний период времени [2, 13, 16].

В качестве возможных триггерных факторов рассматривают бактериальную и вирусную (вирус простого герпеса) инфекции, инвазии членистоногих паразитов (*Sarcoptes scabiei*) [4, 15, 16, 19–21]. Впервые мысль о роли бактериальной инфекции в развитии болезни Хейли–Хейли была высказана еще в 1980-е годы, когда был зафиксирован случай генерализованной формы семейной доброкачественной хронической пузырчатки Гужеро–Хейли–Хейли у представителя негроидной расы [22]. При бактериологическом исследовании материала с очагов поражения выявили стафилококковую и стрептококковую флору в большом количестве. С тех пор в научной литературе зафиксировано немало таких случаев [23, 24]. С мацерированных поверхностей высевают β -гемолитический стрептококк группы А и/или

золотистый стафилококк, синегнойную палочку [15, 16, 18]. Нередко обнаруживают дрожжеподобные грибы (*Candida albicans* и *Trichophyton rubrum*) [13, 18]. Описаны случаи присоединения герпетической и папилломавирусной инфекции [19–21, 25].

Любая инфекция (бактериальная, микотическая или вирусная) сопровождается обязательным участием иммунной системы макроорганизма, от состояния которой зависит исход патологического процесса. Любые изменения на клеточном и/или молекулярном уровне под действием «дополнительных» факторов приводят к нарушению гомеостатических реакций и развитию болезни.

Заболевание носит семейный характер, но только в 70% случаев передается по наследству, в то время как у многих больных появляются мутации *de novo* при отсутствии заболевания у родственников [13, 15, 26, 27]. Так, при обследовании китайскими учеными 69 пациентов, страдающих болезнью Хейли–Хейли, семейный анамнез прослеживался лишь в 27 семьях (у 21 мужчины и 6 женщин) [14]. Среди родственников со схожими клиническими проявлениями были родители, братья, сестры, сыновья, прародители, дяди, племянники и племянницы.

В Болгарии у пациентки, страдающей болезнью Хейли–Хейли, наблюдалось 12 родственников в трех поколениях с типичными клиническими проявлениями: отец, родные дяди и тетя (родственники отца), двоюродные братья и сестры, бабушка (мать отца) и два ее брата [18].

В Бразилии при обследовании 9-летней девочки, страдающей болезнью Хейли–Хейли, из 32 родственников клинические признаки были выявлены только у 6, причем среди болеющих были все женщины – мать, две родные тети, две бабушки (сестры) и прабабушка [6].

На Кубе у двух родных братьев с клиникой семейной доброкачественной хронической пузырчатки Гужеро–Хейли–Хейли в семье из 19 кровных родственников высыпания наблюдались у 13 [11]. У их бабушки, страдающей болезнью Хейли–Хейли, было 14 детей, из них у 12 (включая отца пробандов) наблюдалась схожая клиническая картина.

В Великобритании при обследовании 58 больных болезнью Хейли–Хейли семейный анамнез прослеживался у 49 пациентов из 31 семьи, у 9 пациентов сведений о наследственной предрасположенности не было [13].

Еще в 1970-е годы ученые предположили, что определенную роль в развитии семейной доброкачественной хронической пузырчатки Гужеро–Хейли–Хейли могут играть антигены системы главного комплекса гистосовместимости (HLA). Первоначальные результаты ряда исследователей продемонстрировали ассоциацию данного наследственного буллезного дерматоза с антигеном HLA-B8 в 44% случаев среди пациентов, не связанных между собой родственными узлами (при наличии данного антигена у 17% лиц здоровой популяции) [28]. Частота ассоциации болезни Хейли–Хейли с антигенами HLA-B5 и -Bw40 составила по 33% (при наличии данных антигенов в 13% и 15% случаев в группе контроля среди

здоровых лиц соответственно) [28, 29]. В последующем фенотипирование системы антигенов HLA класса I (A, B и C фенотипы) позволило выявить ассоциацию болезни Хейли–Хейли с антигеном HLA-B16 в 55,5% случаев при обнаружении его у 8,2% здоровых лиц [30]. Интересно, что средний возраст манифестации клинической картины данной болезни у пациентов с наличием антигена HLA-B16 составил 34 года, в то время как у пациентов с его отсутствием – 41 год. Кроме того, результаты проведенного исследования продемонстрировали присутствие антигенов HLA-B38 и HLA-B39, входящих в состав HLA-B16. Частота выявления антигена HLA-B16 была связана преимущественно с частотой выявления антигена HLA-B39 (44% против 3,3% в группе здоровых лиц) и антигена HLA-B38 (11% против 3,5% в группе здоровых лиц).

Согласно оценке вероятности развития данного заболевания у людей с наличием антигена HLA-B16 по сравнению с людьми, у которых он отсутствует, рассчитанного по формуле Вульфа, болезнь Хейли–Хейли может быть отнесена к группе низкого риска [31]. Изучение роли системы антигенов главного комплекса гистосовместимости в развитии данной патологии требует дальнейшего продолжения исследований.

Отсутствие корреляции между генотипом и фенотипом позволяет предположить наличие вариабельности пенетрантности гена [1]. Как показывают результаты молекулярно-биологических исследований, в основе патогенеза болезни Хейли–Хейли лежат гетерозиготные мутации в локусе гена *ATP2C1*, кодирующего секреторные проводящие пути Ca^{2+}/Mn^{2+} ATPase (Ca^{2+} ATPase 1, SPCA1) [32].

Известно, что ген *ATP2C1* локализуется на хромосоме 3q21-q24 [32]. На сегодняшний день известно более 140 мутаций, разбросанных по всей протяженности данного гена без указания мутационных «горячих точек» или кластеров мутаций [33–35]. При генетическом анализе были обнаружены все типы мутаций, в том числе нонсенс-мутации (20%), мутации сдвига рамки считывания, ведущие к преждевременному срабатыванию стоп-кодонов (30%), сплайсинговые мутации (19%), миссенс-мутации (28%), делеционные и инсерционные мутации (3%) [36, 37]. За последние годы выявлены сплайсинговая мутация интрона 20 (с.1891-1G>T) и делеция (с.212delT), сплайсинговые мутации (с.2629 + 5A>G интрона 23, с.2561-17C>T интрона 22, и С.621- 1A>G интрона 2) и гетерозиготная мутация A>G на 683 нуклеотиде экзона 3, миссенс-мутации [с.666T>C (P.R66G) экзона 3 и (с.2971A>C (P.A823E) экзона 25]; сплайсинговая мутация интрона 3–4 (118-2A>G), миссенс-мутация экзона 27 (597A>C), нонсенс-мутация экзона 9 (635C>A) и делеция экзона 14 (1067 delC) [9, 38–40].

Результаты ряда исследований продемонстрировали два типа генных мутаций *ATP2C1* (нонсенс- и миссенс-мутации) у пациентов с идентичными клиническими проявлениями болезни Хейли–Хейли [41]. Независимо от типа мутаций во всех случаях выявлено снижение экспрессии мРНК *ATP2C1* и белка hSPCA1. При этом авторы предполагают, что

выраженная экспрессия мРНК может свидетельствовать о благоприятном или латентно протекающем течении болезни.

Безусловно, выявленный широкий спектр мутаций гена *ATP2C1* позволит в будущем проводить генетические исследования, включая пренатальную диагностику [41].

В последние годы в литературе отмечают ассоциацию болезни Хейли–Хейли с другими заболеваниями. Описаны случаи ассоциации болезни Дарье и болезни Хейли–Хейли у одного и того же пациента [42, 43]. Известно, что оба заболевания представляют собой аутосомно-доминантный генодерматоз, определенную роль в патофизиологии которого играет генетически обусловленное нарушение работы секреторных проводящих путей Ca^{2+}/Mn^{2+} ATPase. Иногда патогистологическая картина при буллезной форме болезни Дарье имитирует таковую при болезни Хейли–Хейли (супрабазальные акантолитические щели с картиной «полуразрушенной кирпичной стены», редкие дискератотические клетки в шиповатом слое). Однако несмотря на некоторое сходство клинической и патогистологической картин, существуют сомнения в возможности наличия этих двух заболеваний одновременно у одного и того же пациента в виду различных генетических предпосылок [44].

Среди кожных патологий в ассоциации с болезнью Хейли–Хейли встречаются псориаз, розацеа, герпетическая экзема, вульгарные угри, буллезный пемфигоид, опоясывающий лишай, дерматомикоз, дискоидная красная волчанка и генитальный герпес [2, 5, 7, 27, 45, 46].

При болезни Хейли–Хейли отмечаются патологические изменения в самых разных органах и системах. Со стороны сердечно-сосудистой системы наиболее часто диагностируют гипертоническую болезнь; со стороны пищеварительного тракта – болезнь Крона, доброкачественный полип толстой кишки, гастроэзофагеальный рефлюкс; со стороны эндокринной системы – гипотиреоз и гиперэстрогению, сахарный диабет и узлы щитовидной железы [2, 13, 15, 26, 47]. Описаны случаи болезни Хейли–Хейли, протекающие на фоне бронхиальной астмы, артрита, доброкачественной гиперплазии предстательной железы и мочекаменной болезни [15].

При психоневрологическом обследовании у пациентов с болезнью Хейли–Хейли наиболее часто диагностируют тревожно-депрессивные расстройства [47]. Предполагают, что пациенты с болезнью Хейли–Хейли могут иметь склонность к развитию болезни Альцгеймера [48]. Недавние исследования в случае последней продемонстрировали участие кальциевого обмена (изменение гомеостаза кальция в сторону повышения его концентрации) в формировании нейродегенеративных изменений с проявлением клинических симптомов.

Описаны случаи развития аномалий в виде пар добавочных сосков у двух родных сестер, страдающих болезнью Хейли–Хейли [4].

Имеются сообщения о течении болезни Хейли–Хейли на фоне паранеопластического процесса [49–51].

Описаны случаи развития плоскоклеточного рака на слизистой вульвы; мультилокусных первичных меланом с метастазами в региональные лимфатические узлы; множественных базально-клеточных карцином [50, 51]. В литературе описаны ассоциации генерализованной формы болезни Хейли–Хейли с аденомой-миелолипомой надпочечника [49]. Случаи развития паранеопластических процессов на фоне семейной доброкачественной хронической пузырчатки Гужеро–Хейли–Хейли позволяют предположить существование экстракутанного патологического фенотипа с поражением внутренних органов и/или систем.

Клиническая картина заболевания в большинстве случаев для всех представителей земного шара типична и не вызывает сомнений при постановке диагноза [4, 13, 14]. Однако помимо классических проявлений болезни с вовлечением интертригинозных участков тела описаны случаи с необычной локализацией высыпаний. Например, на коже лица (щечно-скуловой области), в перианальной области с захватом слизистой оболочки вульвы и кожи внутренней поверхности бедра; на слизистой оболочке полости рта, пищевода, гортани, гениталий и конъюнктивы [5, 13, 17, 52–55]. У 70% пациентов с болезнью Хейли–Хейли выявляют патологические изменения ногтей в виде белых продольных полос [13].

Встречаются случаи и генерализованной формы болезни Хейли–Хейли. Так, в Великобритании зафиксирован случай острой генерализованной формы болезни Хейли–Хейли, обусловленный участием бактериальной флоры (*Staphylococcus aureus* и *Streptococcus b-haemolyticus*) [15]. Случай генерализованной формы болезни Хейли–Хейли, спровоцированный присоединением бактериальной флоры (синегнойной палочки и стафилококка), был отмечен и в Японии [16].

Разнообразие и имитация клинических проявлений разных кожных заболеваний (вульгарная пузырчатка, экзема, дерматит, псориаз, бактериальные, вирусные или грибковые инфекции кожи) удлиняют срок постановки диагноза от начала первых признаков болезни Хейли–Хейли и увеличивает средний возраст больных в момент госпитализации [4, 13, 14]. В Тунисе срок постановки диагноза составляет 7 лет, средний возраст госпитализации пациентов достигает 48 лет (от 25 до 81 года) [4], в КНР средний возраст госпитализации пациентов составляет 43,2 года (от 20 до 70 лет) [14], при этом длительность заболевания колеблется от 8 дней до 40 лет (в среднем 14,6 года), в Великобритании средний возраст госпитализации пациентов приближается к 52 годам (от 17 до 79 лет) [13].

Как правило, клиническая картина заболевания на коже в момент ее манифестации представлена пятнами, пузырьками или пузырями, при вскрытии которых обнажаются эрозии, впоследствии быстро покрывающиеся корочкой [4, 13, 14]. На протяжении всего периода активного течения болезни наблюдаются корочки и бляшки [13]. Наиболее излюбленными местами локализации патологического процесса являются кожные покровы в области естественных

складок: для мужчин – паховые складки, подмышечные впадины, складки живота и область пупка, подколенные ямки и локтевые сгибы; для женщин – области под молочными железами, подмышечных впадин, промежности и подколенных ямок [14]. Возможно течение болезни и без вовлечения кожи естественных складок, процесс может быть ограничен высыпаниями на коже шеи и/или туловища или только поражением ногтей [13].

Клиническая картина на момент госпитализации достаточно вариабельна и может быть представлена как эритематозно-сквамозными элементами и бляшками, так и пузырьками, эрозиями и корками [4, 14]. В очагах поражения в области складок могут наблюдаться папилломатозные разрастания (вегетации); в области ануса – утолщение кожных складок; под молочными железами (у женщин) эрозивные дефекты могут приобретать линейный вид [4]. В области шеи патологический процесс часто представлен бляшками округлых форм с шелушением по периферии (кольцевидный характер) [4]. Характерен периферический рост очагов поражения с разрешением патологического процесса в центре. У 15% пациентов с болезнью Хейли–Хейли отмечаются признаки себорейного дерматита волосистой части головы, сопровождающегося шелушением и зудом [4]. Положительный феномен Никольского определяется лишь у части больных [14]. Патологический процесс может разрешаться спонтанно, сопровождаясь гиперпигментацией без рубцовых изменений.

Среди субъективных ощущений пациенты отмечают зуд (79–100% больных), болезненность (67%), неприятный запах (55–75%) в местах высыпаний [4, 13].

Болезнь, как правило, длится годами, рецидивы чередуются с полными или неполными клиническими ремиссиями. Продолжительность болезни составляет от нескольких дней до нескольких десятков лет [14]. Ряд больных с возрастом отмечают уменьшение степени тяжести заболевания [4]. Однако хроническое течение патологического процесса отражается негативно на качестве жизни больных, страдающих болезнью Хейли–Хейли. Большинство пациентов определяет заболевание как социальную проблему [2]. Это связано с ограничением движений и физических нагрузок из-за болезненности в местах поражения, особенно в области естественных складок. Несмотря на то, что заболевание не влияет на трудоспособность, в период обострения пациенты вынуждены неоднократно использовать лист временной нетрудоспособности, а порой менять род трудовой деятельности [2]. Сложности в процессе социальной адаптации ограничивают пациентов в занятиях спортом и общении с противоположным полом [2].

Таким образом, болезнь Хейли–Хейли встречается повсеместно, имеет хроническое рецидивирующее течение, приносящее страдание пациентам на протяжении всей жизни. Наличие характерной клинической картины, как правило, не вызывает трудностей в постановке диагноза. Однако сложности в диагностике могут возникнуть в случаях атипичных проявлений болезни и генерализации

процесса при отсутствии семейного анамнеза. Особенности клинических проявлений и течения данного генодерматоза необходимо учитывать клиницисту в повседневной практической деятельности. Кроме того, представленные данные о взаимосвязи данного генодерматоза с поражением внутренних органов и/или развитием паранеопластического процесса требуют решения широкого круга вопросов.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

- Ikeda S., Shigihara T., Mayuzumi N., Yu X., Ogawa H. Mutations 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.
- Gisoni P., Sampogna F., Annessi G., Girolomoni G., Abeni D. Severe impairment of quality of life in Hailey–Hailey disease. *Acta Dermatol. Venereol.* 2005; 85(2): 132–5.
- Xu Z., Zhang L., Xiao Y., Li L., Lin Z., Yang Y., Ma L. A case of Hailey–Hailey disease in an infant with a new ATP2C1 gene mutation. *Pediatr. Dermatol.* 2011; 28(2): 165–8.
- Benmously-Mlika R., Bchetnia M., Deghais S., Ben Brick S.A., Charfeddine C., Debliche A. et al. Hailey–Hailey disease in Tunisia. *Int. J. Dermatol.* 2010; 49(4): 396–401.
- Zeina A.W., Dajani M.D., Diya F., Mutasim M.D. Ectopic facial Hailey–Hailey disease. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2011; 65(1): 223–4.
- Silveira Kde S., Zac R.I., Oliveira P.J., Neves D.R., Barbosa V.G., Cafiti M.E. Hailey–Hailey disease. Case for diagnosis. *An Bras. Dermatol.* 2009; 84(6): 680–1.
- de Aquino Paulo-Filho T., de Freitas Y.K., da Nybrega M.T., Lima C.B., Carrizo B.L., Silva M.A., et al. Hailey–Hailey disease associated with herpetic eczema—the value of the Tzanck smear test. *Dermatol. Pract. Concept.* 2014; 4(4): 29–31.
- Roos D.E., Reid C.M. Benign familial pemphigus: little benefit from superficial radiotherapy. *Australas. J. Dermatol.* 2002; 43(4): 305–8.
- Shibata A., Sugiura K., Kimura U., Takamori K., Akiyama M. A novel ATP2C1 early truncation mutation suggests haploinsufficiency as a pathogenic mechanism in a patient with Hailey–Hailey disease. *Acta Derm. Venereol.* 2013; 93(6): 719–20. doi: 10.2340/00015555-1551.
- Fairclough R.J., Lonie L., van Baelen K., Haftek M., Munro C.S., Burge S.M., Hovnanian A. Hailey–Hailey disease: identification of novel mutations in ATP2C1 and effect of missense mutation A528P on protein expression levels. *J. Invest. Dermatol.* 2004; 123(1): 67–71.
- Lypez Pupo N., Tablada Robinet M.E., Lypez Osorio D., Selva Lypez V., Sol6 Owen A. Hailey–Hailey disease in several generations of a family (Enfermedad de Hailey–Hailey en varias generaciones de una familia). *MEDISAN (Santiago de Cuba)*. 2012; 16(12): 1936–41. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192012001200017&lng=es. Spanish.
- Chao S.C., Tsai Y.M., Yang M.H. Mutation analysis of ATP2C1 gene in Taiwanese patients with Hailey–Hailey disease. *Br. J. Dermatol.* 2002; 146(4): 595–600.
- Burge S.M. Hailey–Hailey disease: the clinical features, response to treatment and prognosis. *Br. J. Dermatol.* 1992; 126(3): 275–82.
- Gu H., Chang B., Chen W., Shao C. Clinical analysis of 69 patients with familial benign chronic pemphigus. *Chin. Med. J.* 1999; 112(8): 761–3.
- Chave T.A., Milligan A. Acute generalized Hailey–Hailey disease. *Clin. Exper. Dermatol.* 2002; 27(4): 290–2.
- Mashiko M., Akiyama M., Tsuji-Abe Y., Shimizu H. Bacterial infection-induced generalized Hailey–Hailey disease successfully treated by etretinate. *Clin. Exp. Dermatol.* 2005; 31(1): 57–9.
- Thapa D.P., Jha A.K., Pudasaini S., Kharel Ch., Shrestha S. Genital Hailey–Hailey disease: a case report. *Our Dermatol. Online.* 2013; 4(1): 87–8.
- Yordanova I., Gospodinov D.K., Chavdarova V., Popovska S. Familial benign chronic pemphigus (Hailey–Hailey disease). *J. IMAB.* 2007; 13(1): 60–2. doi:10.5272/jimab.2007131.56. http://www.journal-imab-bg.org/statii-07/vol07_1_56-58str.pdf
- Chan C.C., Thong H.Y., Chan Y.C., Liao Y.H. Human papillomavirus type 5 infection in a patient with Hailey–Hailey disease successfully treated with imiquimod. *Br. J. Dermatol.* 2007; 156(3): 579–81.
- Ochiai T., Honda A., Morishima T., Sata T., Sakamoto H., Satoh K. Human papillomavirus types 16 and 39 in a vulvar carcinoma occurring in a woman with Hailey–Hailey disease. *Br. J. Dermatol.* 1999; 140(3): 509–13.
- Chen M.Y., Chiu H.C., Su L.H., Hsiao C.H., Chang Y.J., Hsu Y.L. Presence of human papillomavirus type 6 DNA in the perineal verrucoid lesions of Hailey–Hailey disease. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2006; 20(10): 1356–7.
- Friedman-Birnbaum R., Haim S., Marcus S. Generalized familial benign chronic pemphigus. *Dermatologica.* 1980; 161(2): 112–5.
- Takami Y., Akutsu Y., Suzuki M., Takahashi M. Familial benign chronic pemphigus generalized by *Pseudomonas* infection. *J. Dermatol.* 1986; 13(6): 474–6.
- Hunt M.J., Salisbury E.L., Painter D.M., Lee S. Vesiculobullous Hailey–Hailey disease: successful treatment with oral retinoids. *Australas. J. Dermatol.* 1996; 37(4): 196–8.
- Zaim M.T., Bickers D.R. Herpes simplex associated with Hailey–Hailey disease. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1987; 17(4): 701–2.
- Riahi R.R., Yamazaki M.L., Kelly B.C. Tzanck smear utilized in the diagnosis of Hailey–Hailey disease mimicking genital herpes. *Int. J. Dermatol.* 2014; 53(1): 85–7.
- Marsch W.C., Stüttgen G. Generalized Hailey–Hailey disease. *Br. J. Dermatol.* 1978; 99(5): 553–60.
- Karvonen J., Tiilikainen A. HLA antigens in Hailey–Hailey's disease. *Tissue Antigens.* 1976; 8(4): 277–8.
- Lassus A., Tiilikainen A., Karvonen J., Reunala T. HLA antigens in dermatology. *Hautarzt.* 1978; 29(6): 303–12.
- Malchus R., Marsch W.C., Ehlers G. HLA-B 16 in Hailey–Hailey's disease. *Acta. Derm. Venereol.* 1986; 66(3): 264–6.
- Nikkels A.F., Nikkels-Tassoudji N., Pikrard G.E. The HLA-dermatosis connection. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 1992; 1(4): 247–54.
- Hu Z., Bonifas J.M., Beech J., Bench G., Shigihara T., Ogawa H., Ikeda S., et al. Mutations in ATP2C1, encoding a calcium pump, cause Hailey–Hailey disease. *Nat. Genet.* 2000; 24(1): 61–5.
- Hamada T., Fukuda S., Sakaguchi S., Yasumoto S., Kim S.C., Hashimoto T. Molecular and clinical characterization in Japanese and Korean patients with Hailey–Hailey disease: six new mutations in the ATP2C1 gene. *J. Dermatol. Sci.* 2008; 51(1): 31–6.
- Tian H., Yan X., Liu H., Yu Y., Zhang F. Six novel ATP2C1 mutations identified in Chinese patients with Hailey–Hailey disease. *J. Dermatol. Sci.* 2010; 58(1): 80–2.
- Stenson P.D., Mort M., Ball E.V., Shaw K., Phillips A., Cooper D.N. The Human Gene Mutation Database: building a comprehensive mutation repository for clinical and molecular genetics, diagnostic testing and personalized genomic medicine. *Hum. Genet.* 2014; 133(1): 1–9.
- Behne M.J., Tu C.L., Aronchik I., Epstein E., Bench G., Bikle D.D., Pozzan T., Mauro T.M. Human keratinocyte ATP2C1 localizes to the Golgi and controls Golgi Ca²⁺ stores. *J. Invest. Dermatol.* 2003; 121(4): 688–94.
- Majore S., Biolcati G., Barboni L., Cannistraci C., Binni F., Crisi A., et al. ATP2C1 gene mutation analysis in Italian patients with Hailey–Hailey disease. *J. Invest. Dermatol.* 2005; 125(5): 933–5.
- Mizuno K., Hamada T., Hashimoto T., Okamoto H. Successful treatment with narrow-band UVB therapy for a case of generalized Hailey–Hailey disease with a novel splice-site mutation in ATP2C1 gene. *Dermatol. Ther.* 2014; 27(4): 233–5.
- Tian H., Chen M., You J., Fu X., Liu H., Shi Z., Yu M., et al. Six novel mutations of ATP2C1 identified in eight Chinese patients with Hailey–Hailey disease. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2013; 79(2): 245–7.

40. Li X., Zhang D., Xiao S., Peng Z. Four novel mutations of the ATP2C1 gene in Chinese patients are associated with familial benign chronic pemphigus. *Clin. Exp. Dermatol.* 2012; 37(7): 797–9.
41. Zhang D., Li X., Xiao S., Huo J., Wang S., Zhou P. Detection and comparison of two types of ATP2C1 gene mutations in Chinese patients with Hailey–Hailey disease. *Arch. Dermatol. Res.* 2012; 304(2): 163–70.
42. Nicolis G., Tosca A., Marouli O., Stratigos J. Keratosis follicularis and familial benign chronic pemphigus in the same patient. *Dermatologica.* 1979; 159(4): 346–51.
43. Ganor S., Sagher F. Keratosis follicularis (Darier) and familial benign chronic pemphigus (Hailey–Hailey) in the same patient. *Br. J. Dermatol.* 1965; 77(1): 24–9.
44. Khaled A., Ben Hamida M., Goucha S., Zermani R., Rameh S., Ben Taazayet S., et al. Bullous Darier's disease mimicking Hailey–Hailey disease. *Dermatol. Ther.* 2011; 1(2): 31–5.
45. Mohr M., Kanter P., Cribier B., Lipsker D. Acantholytic rosacea of the forehead and scalp in a patient with Hailey–Hailey disease. *Ann. Dermatol. Venereol.* 2012; 139(10): 626–30. doi: 10.1016/j.annder.2012.06.038.
46. Mehregan D.A., Umberto I.J., Peters M.S. Histologic findings of Hailey–Hailey disease in a patient with bullous pemphigoid. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1989; 5(2): 1107–12.
47. Buteicr E., Burada F., Stoicescu I., Strnoiu B., Georgescu C.V. Darier disease and Hailey–Hailey disease. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2007; 48(4): 423–6.
48. Sabayan B., Namazi M.R., Mowla A., Moniri S.A. Are patients with Darier and Haily–Haily diseases susceptible to Alzheimer's disease? A theory based on abnormal intraneuronal Ca²⁺ homeostasis. *J. Alzheimers. Dis.* 2009; 16(3): 521–3.
49. Махнева Н.В., Полякова Г.А., Янковская Н.И., Чепик А.С., Белошицкий М.Е., Прошин Е.В. и др. Случай генерализованной формы болезни Хейли–Хейли, ассоциированной с аденомой-миелойпомой надпочечника. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2004; 3: 10–5.
- [Makhneva N.V., Polyakova G.A., Yankovskaya N.I., Chepik A.S., Beloshitskiy M.E., Proshin E.V., et al. Case of generalized form of Hailey–Hailey disease associated with adenoma-mylolipoma adrenal gland. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney.* 2004; 3: 10–5]. (in Russian)
50. Mohr M.R., Erdag G., Shada A.L., Williams M.E., Slingluff C.L. Jr., Patterson J.W. Two patients with Hailey–Hailey disease, multiple primary melanomas, and other cancers. *Arch. Dermatol.* 2011; 147(2): 211–5.
51. von Felbert V., Hampl M., Talhari C., Engers R., Megahed M. Squamous cell carcinoma arising from a localized vulval lesion of Hailey–Hailey disease after tacrolimus therapy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010; 203(3): 5–7.
52. Vaclavinkova V., Neumann E. Vaginal involvement in familial benign chronic pemphigus (Morbus Hailey–Hailey). *Acta. Derm. Venereol.* 1982; 62(1): 80–1.
53. Fischer H., Nikolowski W. The oral mucosa in benign familial chronic pemphigus. *Arch. Klin. Exp. Dermatol.* 1962; 214: 261–73.
54. Oğuz O., Gökler G., Ocaçoğlu O., Oğuz V., Demirkesen C., Aydemir E.H. Conjunctival involvement in familial chronic benign pemphigus (Hailey–Hailey disease). *Int. J. Dermatol.* 1997; 36(4): 282–5.
55. Richter-Hintz D., Megahed M. Disseminated M. Hailey–Hailey. *Hautarzt.* 2003; 54(4): 372–4.

Поступила 22.06.15
Received 22.06.15

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.5-005-031:611.976/9861-02:616-006.04-085.277.3

Синдром «hand-foot» у онкологических больных на фоне химиотерапии

Орлова Е.В., Грабовская О.В., Белоусова Т.А., Севидова Л.Ю., Багирова А.А.

Кафедра кожных и венерических болезней (зав. – проф. О.Ю. Олисова) им. В.А. Рахманова лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия

Представлены данные о побочных эффектах химиотерапии на фоне приема препарата фотемустин у больных онкологическими заболеваниями, проявляющихся ладонно-подошвенным синдромом по типу полиморфно-дермального ангиита язвенно-некротического типа.

Ключевые слова: ладонно-подошвенный синдром; химиотерапия; полиморфно-дермальный ангиит; фотемустин.

Для цитирования: Орлова Е.В., Грабовская О.В., Белоусова Т.А., Севидова Л.Ю., Багирова А.А. Синдром «hand-foot» у онкологических больных на фоне химиотерапии. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2015; 18(5): 21–26.

THE HAND-FOOT SYNDROME IN ONCOLOGICAL PATIENTS RECEIVING CHEMOTHERAPY

Orlova E.V., Grabovskaya O.V., Belousova T.A., Sevidova L.Yu., Bagirova A.A.

I.M.Setchenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russia

Side effects of chemotherapy in cancer patients treated by fotemustin are described, manifesting by the hand-foot syndrome – ulcerative necrotic polymorphic dermal angiitis.

Key words: hand-foot syndrome; chemotherapy; polymorphic dermal angiitis; fotemustin.

Citation: Orlova E.V., Grabovskaya O.V., Belousova T.A., Sevidova L.Yu., Bagirova A.A. The hand-foot syndrome in oncological patients receiving chemotherapy. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney.* 2015; 18(5): 21–26. (in Russian)