

Особенности манифестации и диагностики болезни Хейли–Хейли в Московской области

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, Москва, Россия

Представлены данные ретроспективного анализа историй болезни 36 больных болезнью Хейли–Хейли в Московской области. Манифестация заболевания в Московской области приходится на возраст $34,5 \pm 14,2$ года и характеризуется поражением только кожного покрова, преимущественно интертригинозных участков тела, туловища и конечностей. Имитация клинических проявлений других заболеваний кожи не позволяет на ранних сроках его диагностировать. Только спустя годы картина приобретает выраженный полиморфизм с проявлением патогномоничного признака болезни. Необычные проявления заболевания, отсутствие сведений о наследственной предрасположенности у 58,3% больных осложняют диагностику болезни Хейли–Хейли. Чаще подозревают аутоиммунную пузырчатку, реже – герпетиформный дерматит Дюринга, стрептостафилодермию и токсидермию. Длительно протекающий хронический процесс усугубляет картину течения болезни с вовлечением всего кожного покрова, а в ряде случаев и слизистых оболочек с усилением субъективных ощущений и ухудшением общего самочувствия. Все это приводит к госпитализации пациентов, средний возраст которых составляет к этому времени $47,75 \pm 12,4$ года. На протяжении всего периода жизни пациента требуется продолжение глубокого изучения патологического процесса на молекулярно-биологическом уровне, применение персонализированной терапии, способствующей достижению стойкой клинической ремиссии болезни на многие годы и обеспечивающей работоспособность и социальную активность больного.

Ключевые слова: болезнь Хейли–Хейли; клинические проявления; диагностика.

Для цитирования: Махнева Н.В., Черныш Е.С., Белецкая Л.В. Особенности манифестации и диагностики болезни Хейли–Хейли в Московской области. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015; 18(4): 24–28.

MANIFESTATION AND DIAGNOSIS OF HAILEY–HAILEY'S DISEASE IN THE MOSCOW REGION

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

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

A retrospective analysis of 36 case histories of patients with Hailey–Hailey disease, residents of the Moscow Region, is presented. The disease manifested in residents of region at the age of $34,5 \pm 14,2$ years and was characterized by involvement of only the skin integument. Imitation of clinical manifestations of other diseases of the skin prevented its early diagnosis. Only after years the clinical picture acquired a pronounced polymorphism with manifestation of the pathognomonic sign of the disease. Uncommon manifestations, no data on the hereditary liability in 58.3% patients impeded the diagnosis of Hailey–Hailey disease. Autoimmune pemphigus was suspected most often, other more rare erroneous diagnoses were Duhring's herpetiform dermatitis, streptostaphylococcal dermatitis and toxicoderma. The clinical picture was augmented by the lasting chronic process with involvement of the entire skin integument, in some cases of the mucosal membranes, with unpleasant subjective sensations and deterioration of the general condition. All these events led to hospitalization, the patients were aged $47,75 \pm 12,4$ years by this time. This cohort of patients were in need of life-time observations. The studies should be carried out at the molecular biological level. A stable clinical remission for many years, allowing patient's professional and social activity, can be attained only in response to personalized therapy.

Key words: Hailey–Hailey's disease; clinical manifestations; diagnosis.

Citation: Makhneva N.V., Chernysh E.S., Beletskaya L.V. Manifestation and diagnosis of Hailey–Hailey's disease in the Moscow region. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2015; 18(4): 24–28. (in Russian)

Семейная доброкачественная хроническая пузырчатка Гужеро–Хейли–Хейли (болезнь Хейли–Хейли), обычно проявляется в возрасте 20–35 лет, однако имеются описания случаев заболевания в более молодом

и старшем возрасте, а также у детей и пожилых лиц [1, 2]. Болеют как мужчины, так и женщины, нередко одновременно несколько членов одной семьи. Болезнь длится годами, рецидивы чередуются с полными или неполными клиническими ремиссиями [1–3].

Излюбленной локализацией данного наследственного везикуло-буллезного дерматоза являются кожные покровы в области естественных складок и задней поверхности шеи [1–3]. Описаны случаи вовлечения в патологический процесс кожи и других участков тела (туловища, конечности), а также слизистой оболочки полости рта, пищевода, вульвы, конъюнктивы. Вовле-

Сведения об авторах:

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

Corresponding author:

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

чение всего кожного покрова рассматривают как особую клиническую форму болезни Хейли–Хейли [3–7].

Первичным морфологическим элементом является пузырь или группа пузырей небольших размеров. Быстро вскрываясь и сливаясь между собой, пузыри образуют эрозивные бляшки с четкими границами, на поверхности которых имеются желтоватые корки, а по периферии – единичные эрозии с обрывками покрывок пузырей. Поверхность очагов в складках кожи мацерирована, покрыта глубокими извилистыми трещинами, напоминающими «извилины мозга», что является патогномоничным клиническим признаком заболевания [1, 3]. Основным патогистологическим признаком этого заболевания является супрабазальное расслоение эпидермиса с образованием щелей или лакун, а в некоторых случаях – пузырей, механизм образования которых является разрыв связей между клетками (акантолиз) [8].

При классическом течении болезни и наличии сведений о заболеваемости среди членов семьи правильный диагноз не вызывает сомнений. Однако разнообразие клинических проявлений болезни Хейли–Хейли, включая генерализованную или диссеминированную форму этой патологии, вовлечение в процесс атипичных мест (слизистая оболочка) и отсутствие в анамнезе наследственной предрасположенности требует от врача высокой квалификации, знаний особенностей манифестации и течения этого наследственного буллезного дерматоза в современных условиях.

Цель исследования – изучение клинико-морфологических особенностей манифестации семейной доброкачественной хронической пузырчатки Гужеро–Хейли–Хейли у жителей Московской области с целью ранней ее диагностики и последующим определением превентивных мер по влиянию на течение болезни.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 36 больных семейной доброкачественной хронической пузырчаткой Гужеро–Хейли–Хейли, госпитализированных в ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт (МОНКИ) им. М.Ф. Владимирского с 1993 по 2013 гг. Среди пациентов в возрасте от 25 до 77 лет (средний возраст $47,75 \pm 12,4$ года) было 15 мужчин и 21 женщина: мужчины в возрасте от 28 до 77 лет (средний возраст $49,9 \pm 13,9$ года), женщины в возрасте от 25 до 66 лет (средний возраст $46,48 \pm 11,1$ года).

Среди 36 обследуемых пациентов семейный анамнез прослеживался у 22 (61,1%), из них у 15 женщин и 7 мужчин.

Все пациенты поступили в отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНКИ им. Владимирского для обследования и лечения в стадии обострения заболевания. Дополнительно проведено проспективное обследование 8 (22,2%) пациентов на амбулаторном приеме.

Результаты и обсуждение

Среди 36 обследованных больных (15 мужчин и 21 женщина) начало проявления первых признаков болезни приходилось на возраст от 15 до 77 лет (в среднем $34,5 \pm 14,2$ года). При этом средний возраст у мужчин составил $33 \pm 15,4$ года, у женщин – $35,5 \pm 13,6$ года.

Раннее начало заболевания (до 30 лет) было присуще как мужчинам (46,7%), так и женщинам (33,3%). Пик манифестации болезни в Московской области приходился на период от 31 года до 40 лет, что совпадает с мнением многих авторов [6, 7]. Более поздняя манифе-



Рис. 1. Области локализации патологического процесса у больных болезнью Хейли–Хейли в периоды первичной манифестации и госпитализации. По вертикали – число больных.

стация первых признаков болезни в возрасте от 41 года до 80 лет отмечалась значительно реже.

У всех пациентов первые признаки болезни манифестировали только на коже без вовлечения видимых слизистых оболочек (рис. 1). Наиболее излюбленной первичной локализацией патологического процесса была кожа в области естественных складок, туловища (по 52,8% соответственно) и конечностей (41,7%). Реже патологический процесс располагался на коже в области заднебоковой поверхности шеи (33,3%) и головы (19,4%).

У женщин в первую очередь в патологический процесс были вовлечены область туловища (57,1%) и естественные складки (47,6%), у мужчин – естественные складки (60%), шея (53,8%), туловище (46,7%). Наиболее характерными первичными морфологическими элементами болезни Хейли–Хейли являлись пузырьки (77,8%) и эритематозные пятна (30,6%).

Пузырьки, как правило, первоначально носили единичный характер, располагались на коже в области естественных складок (паховые, подмышечные) и/или туловища (преимущественно в межлопаточной области), имели тенденцию к вскрытию с образованием эрозивных поверхностей и корочек.

Из субъективных ощущений при манифестации патологического процесса 10 (27,8%) пациентов беспокоил зуд в местах везикулезных высыпаний, из них 2 пациента одновременно ощущали болезненность и жжение в местах эрозивных дефектов и трещин. Один пациент испытывал только болезненность и жжение в местах высыпаний, другой – общее недомогание, слабость и субфебрилитет.

Как правило, первоначально пациенты либо не придавали никакого значения высыпаниям, либо проводили самостоятельное топическое лечение с использованием спиртовых растворов с анилиновыми красителями и/или мазями, содержащими глюкокортикостероиды (ГКС). Кратковременно достигнутый клинический положительный эффект позволял отложить обращение пациента за медицинской помощью. И лишь спустя месяц от начала первых признаков болезни пациенты вынуждены были обращаться к дерматологу.

При первичной обращаемости больного к дерматологу ни в одном случае клинически не была диагно-

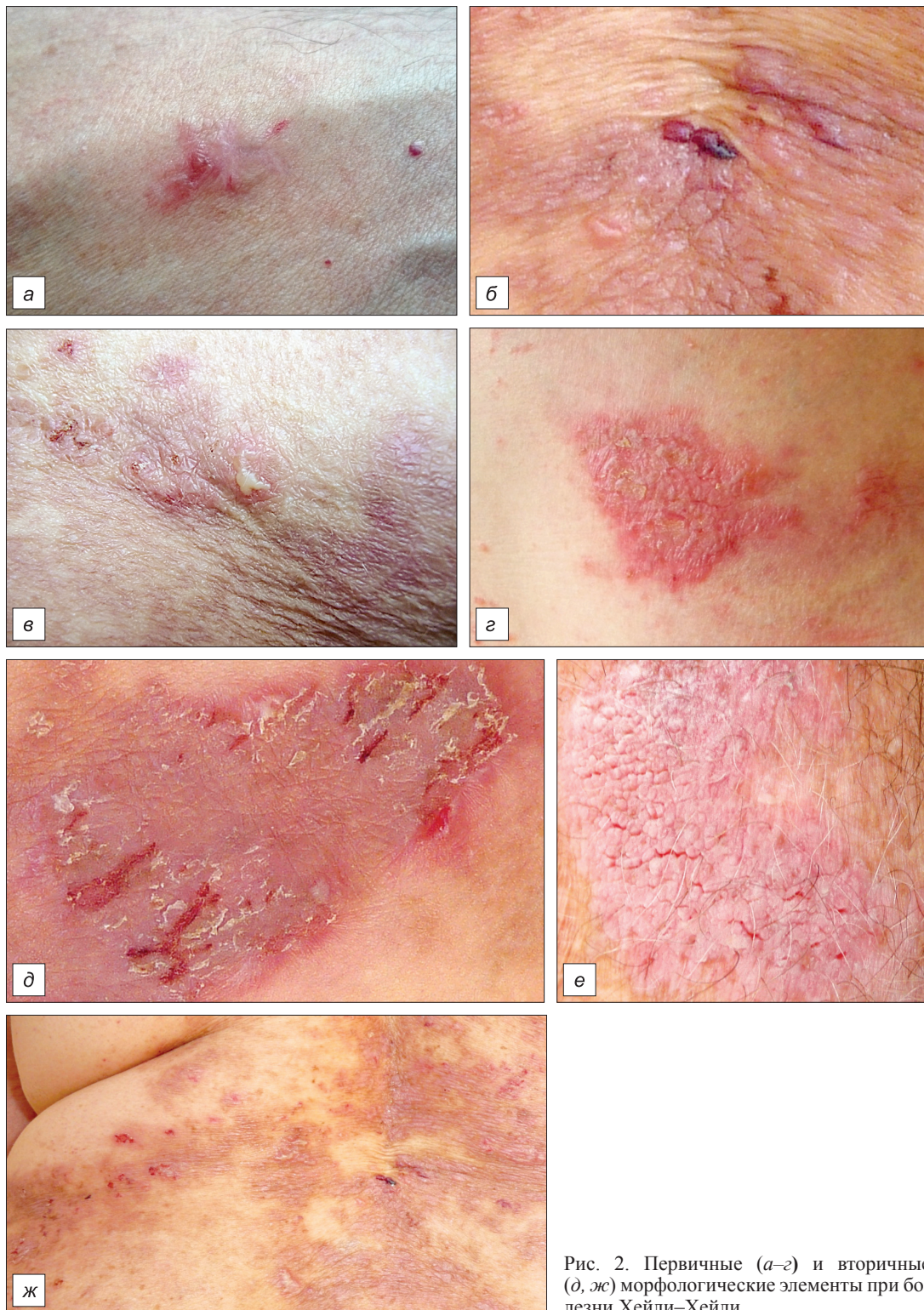


Рис. 2. Первичные (а–з) и вторичные (д, ж) морфологические элементы при болезни Хейли–Хейли.

а – пятно розового цвета овальной формы с четкими границами размером 2,5×1,5 см в диаметре, в центре серозная корочка на месте лопнувшего пузырька; б – пузырьки с вялой покрышкой, с геморрагическим и серозным содержимым, расположенные на эритематозном фоне на периферии бляшки; в – пустула с вялой покрышкой и мутным содержимым, расположенная на эритематозном фоне на периферии бляшки; г – бляшка ярко-розового цвета с четкими границами округлой формы до 3,5 см в диаметре, на поверхности бляшки – мелкие эрозии с мокнущим дном, частично покрытые серозными чешуйко-корками; д – эрозивные дефекты, частично покрытые геморрагическими корочками, расположенные на периферической части бляшки в диаметре до 7×4 см синюшно-застойного цвета округлой формы с фестончатыми очертаниями; е – множественные трещины и борозды по типу «мозговидных» извилин на дне эрозий, расположенных на поверхности бляшки бледно-розового цвета в диаметре до 10×20 см; ж – участки гиперпигментации на месте разрешившихся высыпаний; линейно-точечные эксориации, покрытые геморрагическими корками.

стирована болезнь Хейли–Хейли. Чаще всего патологический процесс был расценен как экзема (7 случаев), герпетиформный дерматит Дюринга (5 случаев) и пидермия (4 случая). Реже – аутоиммунная пузырчатка, болезнь Дарье, нейродермит, дерматит (по 2 случая соответственно), буллезная форма красного плоского лишая, субкорнеальный пустулез, микоз гладкой кожи, опоясывающий лишай, фолликулярный кератоз Кирле (по 1 случаю соответственно). В ряде случаев патологический процесс был расценен как дерматит или дерматоз неясного генеза.

Лечение проводили соответственно вышеуказанным клиническим диагнозам, на фоне которых наступала полная или неполная клиническая ремиссия длительностью от полугода до 4 лет и более. В 33,3% случаев, несмотря на проводимую терапию, процесс прогрессировал. При этом развитие и течение болезни носило индивидуальный характер с вовлечением в патологический процесс дополнительных участков кожного покрова, а в ряде случаев и слизистых оболочек. Например, распространение кожного процесса наблюдалось от области подмышечных впадин на область шеи, туловища и конечностей с последующим вовлечением и других «излюбленных» интертригинозных участков тела (паховая область, под молочными железами), в ряде случаев – от области спины на кожу в области шеи, живота и бедер; с волосистой части головы на кожу лица (подбородок), шеи, груди, спины и естественных складок.

В ходе развития хронического процесса клиническая картина приобретала выраженный полиморфизм с проявлением патогномоничного признака болезни Хейли–Хейли: инфильтрированные очаги (бляшки) с испещренной их поверхностью глубокими извилистыми трещинами («извилины мозга»). Присутствие данного клинического признака позволяло клиницисту диагностировать у больного болезнь Хейли–Хейли, но спустя годы (от 1–5 лет и более). Так, сроки постановки диагноза с момента манифестации первых признаков болезни составляли от 1 мес до 47 лет (в среднем $13,57 \pm 12,3$ года). У 14 (38,9%) больных диагноз был установлен в течение первых 5 лет, у 8 (22,2%) – в течение 11–20 лет, у 8 (22,2%) – в течение 21–30 лет. В течение первого года болезни женщины обращались к врачу чаще (19%), чем мужчины (6,7%). После 30 лет болезни обращаемость за медицинской помощью резко снижалась как у мужчин (6,7%), так и у женщин (4,8%).

На момент госпитализации возраст 36 обследованных больных составлял от 25 до 77 лет (средний возраст $47,75 \pm 12,4$ года). При этом основной возрастной пик госпитализации приходился на период от 41 года до 50 лет и совпадал с пиком госпитализации у мужчин (46,7% от общего числа больных мужского пола). Пик госпитализации у женщин приходился на возраст от 31 года до 40 лет (38,1% от общего числа больных женского пола).

Клинические проявления болезни Хейли–Хейли в момент госпитализации пациентов были связаны с поражением как кожного покрова, так и видимых слизистых оболочек. Патологический процесс преимущественно носил симметричный (80,6%), подостровоспалительный (69,4%) и генерализованный (66,7%)

характер с вовлечением кожного покрова одновременно разных анатомических областей тела.

Наиболее излюбленной локализацией патологического процесса на момент госпитализации являлась кожа в области естественных складок (88,9%), туловища (66,7%) и заднебоковой поверхности шеи (52,8%) (см. **рис. 1**). Реже поражались кожные покровы в области верхних и нижних конечностей (22,2 и 25% соответственно) и головы (19,4%). У женщин кожа в области естественных складок была вовлечена в процесс в 100% случаев. При этом вовлечение кожи в области шеи наблюдалось чаще (60%) у мужчин. Область туловища поражалась в равной степени у представителей обоих полов (по 66,7% соответственно).

При вовлечении в патологический процесс кожных покровов в области естественных складок (88,9%) наиболее часто поражались области подмышечных впадин (71,9%) и паховых складок (50%). Причем у женщин преобладало поражение в области подмышечных впадин (81%), а у мужчин – паховых складок (53,3%). Кроме того, вовлечение кожи в области межъягодичных складок (20%) наблюдалось только среди лиц мужского пола, а под молочными железами (71,4%) и заушной области (9,5%) – только среди лиц женского пола. Вовлечение в патологический процесс кожи в области подколенных ямок и локтевого сгиба несколько чаще встречалось у мужчин – в 27,3 и 18,2% случаях соответственно.

Поражение кожных покровов туловища равной степени (по 66,7%) наблюдалось как у мужчин, так и у женщин с преимущественным вовлечением кожи области лопаток и поясницы. Вовлечение кожного покрова в области боковых поверхностей туловища (14,3%) отмечалось только среди представительниц женского пола.

Клиническая картина семейной доброкачественной хронической пузырчатки Гужеро–Хейли–Хейли на момент госпитализации приобретала истинный полиморфизм с наличием первичных и вторичных морфологических элементов (**рис. 2**).

Среди первичных элементов при данном заболевании отмечались эритематозные пятна диаметром от нескольких миллиметров до десяти и более сантиметров различной конфигурации с четкими границами; пузырьки диаметром до 2–3 мм с вялой крышкой, прозрачным или серозным содержимым, расположенными на гиперемизованном фоне; папулы до 0,5 см в диаметре, склонные к слиянию и формированию бляшек. При присоединении вторичной инфекции формировались пустулы до 2–3 мм в диаметре с серозно-гнойным содержимым, окруженные венчиком гиперемии.

Вторичные элементы представлены мелкими эрозиями с мокнущим дном, извилистыми трещинами и бороздами, которые располагались на поверхности бляшек, имеющих склонность к периферическому росту. Эрозивные дефекты частично покрыты геморрагическими или серозно-гнойными корками или белесоватым (фибринозным) налетом. На месте разрешившихся высыпаний – гиперпигментация. В местах доступных для расчесов отмечались поверхностные точечные или линейные эксориации, покрытые геморрагическими корками.

У 1 (2,8%) больной отмечено одновременное вовлечение кожного покрова и слизистых оболочек (малые

и большие половые губы), что свидетельствует о наличии системного процесса с вовлечением ряда органов, покрытых многослойным плоским эпителием (полость рта, гениталий и конъюнктивы) [4, 5, 9, 10].

Среди субъективных ощущений на момент госпитализации 33 (91,7%) пациента отмечали зуд в местах высыпаний, из них 16 (48,5%) пациентов одновременно – болезненность; 6 (16,7%) пациентов предъявляли жалобы общего характера: недомогание, слабость, субфебрилитет, потеря массы тела, потливость, запоры, метеоризм, нарушение памяти.

При осмотре у 11,1% больных были выявлены: положительный феномен Никольского (краевой); у 27,8% – положительный феномен Кебнера (появление свежих высыпаний на месте травматизации кожного покрова).

С целью постановки диагноза использовали цитологический и гистологический методы исследования. При цитологическом исследовании мазков-отпечатков со дна эрозий акантолитические клетки были обнаружены у 55,6% больных.

При патоморфологическом исследовании тканей очага поражения на коже у 69% больных выявлена типичная морфологическая картина болезни Хейли–Хейли: внутриэпидермальный акантолиз, формирование надбазальных щелей и пузырей, внутри которых обнаруживаются акантолитические клетки, в дерме – неспецифический воспалительный инфильтрат, содержащий лимфоциты с примесью эозинофилов. У 27,6% больных патоморфологическая картина напоминала таковую при вульгарной пузырчатке, и заключительный диагноз устанавливали с учетом анамнестических данных, клинической картины и результатов иммуногистохимической картины (отсутствие фиксированного IgG в межклеточных пространствах эпидермиса). У 1 (3,4%) пациентки гистологическая картина соответствовала морфологическим изменениям, характерным для буллезного пемфигоида. В последнем случае патологический процесс протекал на фоне сахарного диабета 1-го типа и носил генерализованный характер с одновременным поражением кожи и слизистой оболочки половых органов. Отсутствие фиксированного IgG в зоне базальной мембраны эпидермиса позволило исключить у пациентки буллезный пемфигоид.

На основании комплексного клинико-морфологического и лабораторного методов исследования пациентам была диагностирована семейная доброкачественная хроническая пузырчатка Гужеро–Хейли–Хейли с последующим назначением терапии, приводящей к положительной клинической динамике в виде активной или полной эпителизации эрозий, регенерации трещин и эксфолиаций, отсутствия зуда и болезненности, улучшения общего самочувствия.

Заключение

Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что начало проявления первых признаков болезни Хейли–Хейли в Московской области приходится на возраст $34,5 \pm 14,2$ года. Манифестация бо-

лезни связана с вовлечением только кожного покрова, преимущественно интертригинозных участков тела, туловища и конечностей. Имитация клинических проявлений других кожных заболеваний не позволяет клиницисту на ранних сроках диагностировать данный наследственный буллезный дерматоз. Только спустя годы (в среднем $13,57 \pm 12,3$ года) в ходе развития хронического процесса клиническая картина приобретает выраженный полиморфизм с проявлением патогномичного признака болезни. Однако необычные проявления последней при отсутствии сведений о наследственной предрасположенности в большом числе (58,3%) случаев не позволяют диагностировать болезнь Хейли–Хейли. Чаще врачи подозревают аутоиммунную пузырчатку (38,9%), реже – герпетиформный дерматит Дюринга (11,1%), стрептостафилодермию (5,5%) и токсидермию (2,8%).

Длительно (десятилетиями) протекающий хронический процесс со сменой периодов его затихания и обострения усугубляет картину течения болезни с вовлечением всего кожного покрова, а в ряде случаев и слизистых оболочек с усилением субъективных ощущений (зуд, болезненность) и ухудшением общего самочувствия. Все это приводит к госпитализации пациентов, средний возраст которых составляет к этому времени $47,75 \pm 12,4$ года.

Таким образом, принимая во внимание особенности клинической манифестации и течения болезни Хейли–Хейли на протяжении всего периода жизни пациента требуется продолжение глубокого изучения патологического процесса на молекулярно-биологическом уровне. Приобретенные знания, безусловно, будут способствовать разработке персонализированной терапии, способствующей достижению стойкой клинической ремиссии болезни на многие годы и обеспечивающей работоспособность и социальную активность пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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.
2. Benmously-Mlika R., Bchetnia M., Deghais S., Ben Brick S.A., Charfeddine C., Debbiche A., et al. Hailey-Hailey disease in Tunisia. *Int. J. Dermatol.* 2010; 49(4): 396–401.
3. Burge S.M. Hailey-Hailey disease: the clinical features, response to treatment and prognosis. *Br. J. Dermatol.* 1992; 126(3): 275–82.
4. Oğuz O., Gökler G., Ocakoglu 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.
5. Václavíková V., Neumann E. Vaginal involvement in familial benign chronic pemphigus (Morbus Hailey-Hailey). *Acta Derm. Venerol.* 1982; 62(1): 80–1.
6. Chave T.A., Milligan A. Acute generalized Hailey–Hailey disease. *Clin. Exper. Dermatol.* 2002; 27(4): 290–2.
7. 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.
8. Raiko L., Leinonen P., Hägg P.M., Peltonen J., Oikarinen A., Peltonen S. Tight junctions in Hailey–Hailey and Darier's diseases. *Dermatol. Reports.* 2009; 1(1): e1.
9. Fischer H., Nikolowski W. The oral mucosa in benign familial chronic pemphigus. *Arch. Klin. Exp. Dermatol.* 1962; 214: 261–73.
10. Ewald K., Gross G. Perianal Hailey-Hailey disease: an unusual differential diagnosis of condylomata acuminata. *Int. J. STD AIDS.* 2008; 19(11): 791–2.

Поступила 21.05.15
Received 21.05.15