

**Министерство здравоохранения Московской области
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области
Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского**

На правах рукописи

ЧЕРНЫШ Екатерина Сергеевна

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И
ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
БОЛЕЗНИ ХЕЙЛИ-ХЕЙЛИ**

14.01.10 - кожные и венерические болезни

**ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук**

Научный руководитель:

**доктор медицинских наук
Н.В. Махнева**

Научный консультант:

**доктор медицинских наук,
профессор Л.В. Белецкая**

Москва – 2016

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	5
Глава I. Обзор литературы	12
Предисловие	12
1.1. Эпидемиология, этиология болезни Хейли-Хейли и ее ассоциация с другими заболеваниями	12
1.2. Характер клинического течения болезни Хейли-Хейли на протяжении всего периода жизни пациента	20
1.3. Патогенетические аспекты болезни Хейли-Хейли в свете современных представлений	22
1.3.1. Секреторно-проводящие пути кальциевых АТФаз в эукариотических клетках	23
1.3.2. Гены и протеины кальциевых помп аппарата Гольджи (SPCA1) в эукариотических клетках	24
1.3.3. Гаплонедостаточность кальциевых насосов SPCA1 и болезнь Хейли-Хейли .	28
1.3.4. Иммунная система при болезни Хейли-Хейли: взгляд в будущее	34
Заключение	37
Глава II. Материалы и методы исследования	40
2.1. Материалы исследования	40
2.2. Обработка биопсийного материала	42
2.3. Метод выявления фиксированных антител	43
2.4. Метод выявления циркулирующих антител	43
2.5. Выявление экспрессии ряда антигенов десмосомального аппарата (кадгериновый комплекс, плакоглобин, десмосомальный протеин) многослойного плоского эпителия	45
2.6. Выявление белка цитоскелета - цитокератина 5	45
2.7. Микрофотографирование	46
2.8. Статистическая обработка	46
Глава III. Клинико-морфологическая картина болезни Хейли-Хейли	47
3.1. Особенности течения болезни Хейли-Хейли от манифестации до развития хронического процесса	61

Глава IV. Циркулирующие антитела и фиксированные иммунные комплексы при болезни Хейли-Хейли	98
4.1. Циркулирующие антитела при болезни Хейли-Хейли	99
4.2. Фиксированные иммунные комплексы при болезни Хейли-Хейли	102
4.2.1. Фиксированные иммуноглобулины основных классов в биоптатах кожи больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли	103
4.2.2. С3 компонент комплемента в структурах эпидермиса при болезни Хейли-Хейли	105
4.2.3. Фибрин как маркер цитотоксического действия иммунных комплексов при болезни Хейли-Хейли	107
4.3. Обсуждение данных, полученных с помощью методов иммунофлюоресценции	108
Глава V. Молекулярно-биологическая характеристика ряда белковых компонентов системы межклеточного соединения (десмосом) и цитоскелета кератиноцитов при болезни Хейли-Хейли	120
5.1. Определение экспрессии молекул клеточной адгезии кадгеринового комплекса	121
5.2. Определение экспрессии плакоглобина	123
5.3. Определение экспрессии десмосомального протеина, десмоплакина I	125
5.4. Определение характера синтеза и экспрессии цитокератина 5	127
5.5. Обсуждение данных, полученных в результате изучения экспрессии ряда белковых компонентов десмосомального аппарата и цитоскелета многослойного плоского эпителия при болезни Хейли-Хейли	128
Заключение	138
Выводы	147
Список литературы	149

Перечень сокращений, используемых в работе

АТФ – аденозинтрифосфат

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

МкАТ – моноклональные антитела

мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота

МСС – межклеточная связывающая субстанция

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭФГДС – эзофагогастродуоденоскопия

AP-1 – активирующий протеин-1

C3 – ранний компонент комплемента

Cal45 – люминальный кальций-связанный протеин аппарата Гольджи

CD – белок кластера дифференцировки

COS-1 – фибробласты зеленой африканской мартышки

EPMA – электронно-зондовый микроанализ

HLA – главный комплекс гистосовместимости

Ig – иммуноглобулин

IL – интерлейкин

IRF6 – регуляторный фактор интерферона 6

P2Y – G-белок-связанный АТФ рецептор

PBS – фосфатно-солевой буферный раствор

PMR1 – аденозинтрифосфатаза, связанная с плазматической мембраной

SERCA – кальциевая (Ca^{2+}) транспортная аденозинтрифосфатаза сарко(эндо)плазматического ретикулума

siRNA – малая интерферирующая РНК

SPCA1 – секреторный проводящий путь $\text{Ca}^{2+}/\text{Mn}^{2+}$ АТФase

Th – Т-хелпер

TLR – толл-подобный рецептор

P2X – прямые кальциевые каналы

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы.

Болезнь Хейли-Хейли (семейная доброкачественная хроническая пузырчатка Гужеро-Хейли-Хейли) – редкий аутосомно-доминантный наследственный везикуло-буллезный дерматоз, характеризующийся супрабазальным нарушением связи между клетками эпидермиса [7, 58, 107, 113, 122, 123, 172, 199, 240]. Известно, что пузыри возникают в результате повреждения молекул адгезии (мембранных рецепторов), которые участвуют в большей части биологических процессов, способствуя клеточным взаимодействиям. Молекулы адгезии могут выступать либо в качестве мишеней для антител (например, при истинной пузырчатке), либо страдать опосредованно (например, при буллезном пемфигоиде), либо в результате врожденного дефекта их экспрессии (например, при буллезном эпидермолизе) [27, 167, 219]. Последние научные исследования на молекулярно-биологическом уровне позволили идентифицировать ген АТР2С1 как дефектный при болезни Хейли-Хейли [132]. Предполагают, что выявленные мутации этого гена, кодирующего секреторные проводящие пути $\text{Ca}^{2+}/\text{Mn}^{2+}$ АТРаза, могут быть причиной врожденного дефекта экспрессии молекул адгезии. Однако разнообразие клинической картины болезни Хейли-Хейли и отсутствие ее корреляции с типом мутации дефектного гена и семейного анамнеза позволяет предположить о существовании дополнительных патогенетических факторов (физических, токсических, бактериальных), включая иммунный ответ [4, 49, 88, 137]. О причастности иммунной системы к развитию болезни Хейли-Хейли свидетельствуют клинически положительная динамика от проводимой иммуносупрессивной терапии (глюкокортикостероиды, цитостатики), частота присоединения к основному заболеванию микробной, кандидозной и герпетической инфекций [33, 38, 58, 61, 83, 92, 109, 136, 158, 238, 247]. Кроме того, было продемонстрировано, что в патогенезе болезни Хейли-Хейли могут участвовать растворимые иммунные комплексы и комплексы, антитела к тканевым антиге-

нам которых обладают более слабой аффинностью [21, 22]. С помощью модифицированного прямого метода иммунофлюоресценции в криостатных срезах клинически непораженных участков кожи пациентов болезнью Хейли-Хейли была выявлена фиксация иммуноглобулина класса G в межклеточной связывающей субстанции многослойного плоского эпителия, т. е. в локализации характерной для аутоиммунной пузырчатки [22]. Природа выявленных 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 [3, 5, 17, 22, 27, 182].

Диагностика болезни Хейли-Хейли ввиду редкости заболевания, возможности развития патологического процесса в местах нетипичной локализации (на коже лица, внутренней поверхности бедер, слизистых оболочках полости рта, пищевода, гортани, гениталий и конъюнктивы), отсутствия семейного анамнеза, имитации на ранних этапах клинических проявлений других кожных заболеваний (аллергический дерматит, экзема, вульгарная пузырчатка, бактериальные, вирусные, грибковые инфекции кожи) затруднена. При патоморфологическом исследовании биоптатов кожи с очага поражения не всегда выявляется типичная картина, характерная для болезни Хейли-Хейли, иногда гистологическая картина напоминает таковую при других дерматозах [62]. По данным литературы исследование клинически интактных участков кожи с помощью прямого метода иммунофлюоресценции дает в большинстве случаев отрицательные результаты, и лишь модифицированный прямой метод иммунофлюоресценции [24] позволяет выявить фиксацию IgG в межклеточной связывающей субстанции. При исследовании сывороток крови пациентов были выявлены циркулирующие IgG к антигенам межклеточной связывающей субстанции волосяных фолликулов и ряда других тканей кожи (титр 1:20 - 1:40) [22], что позволяет предположить существование

слабоаффинных антител, для выявления которых требуются дополнительные условия при постановке непрямого метода иммунофлюоресценции.

Таким образом, изучение роли антител в патогенезе болезни Хейли-Хейли позволит не только прояснить сложные процессы развития и течения данного заболевания, но и усовершенствовать диагностику, получив дополнительные диагностические критерии с помощью прямого и непрямого методов иммунофлюоресценции.

Цель настоящей работы.

Целью исследования является усовершенствование диагностики болезни Хейли-Хейли на основании изучения клинических особенностей развития и течения данного заболевания, выявления циркулирующих и фиксированных антител к антигенам тканевых структур кожи с помощью прямого и непрямого методов иммунофлюоресценции и определения экспрессии ряда антигенов десмосомального аппарата и цитоскелета многослойного плоского эпителия.

В соответствии с указанной целью были поставлены следующие **задачи исследования:**

1. Изучить клинические особенности развития и течения болезни Хейли-Хейли.
2. Определить роль циркулирующих и фиксированных антител в патогенезе болезни Хейли-Хейли с помощью непрямого и прямого методов иммунофлюоресценции.
3. Изучить экспрессию ряда антигенов десмосомального аппарата (кадгериновый комплекс, плакоглобин, десмосомальный протеин) и цитоскелета (цитокератина 5) многослойного плоского эпителия больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, с помощью непрямого метода иммунофлюоресценции.
4. Установить дополнительные диагностические критерии в дифференциальной диагностике болезни Хейли-Хейли на основании выявленных антител

и изменения экспрессии антигенов десмосомального аппарата и цитоскелета эпидермиса.

Научная новизна исследования.

Диссертантом впервые установлены дополнительные диагностические критерии для дифференциальной диагностики болезни Хейли-Хейли: обнаружение циркулирующих и фиксированных антител класса G к антигенам системы десмосомального аппарата и к ряду антигенов многих структур органов и систем, а также выявление нарушений экспрессии ряда антигенов десмосомального аппарата и цитоскелета многослойного плоского эпителия больных.

Доказана роль циркулирующих и фиксированных антител в патогенезе болезни Хейли-Хейли, что позволяет говорить об аутоиммунном характере данного заболевания.

Диссертантом модифицирована методика проведения исследования не прямой иммунофлюоресценции с помощью подбора дополнительных условий (предварительная обработка криостатных срезов кожи лабораторного животного 100% охлажденным ацетоном с температурой 4,0-6,0°C в течение 3-5 минут; инкубация срезов с нанесенной на них типированной сывороткой больного при температуре 37,2°C во влажной камере в течение 45 минут) с целью выявления слабоаффинных циркулирующих антител к антигенам межклеточной связывающей субстанции эпидермиса, что позволяет обеспечить иммунофлюоресцентную диагностику болезни Хейли-Хейли.

Практическая значимость работы.

Проведение методов исследования, таких как прямой и непрямой методы иммунофлюоресценции (в том числе его модифицированный вариант), позволяет усовершенствовать диагностику болезни Хейли-Хейли и провести дифференциальную диагностику с другими кожными заболеваниями.

Выявление у пациента циркулирующих иммуноглобулинов G к антигенам миокарда и его компонентов в высоких титрах (от 1:80 до 1:1280) явля-

ется обоснованием для проведения обследования сердечно-сосудистой системы с целью исключения возможной патологии.

Циркулирующие и фиксированные IgG к антигенам десмосомального аппарата многослойного плоского эпителия при отсутствии клинических проявлений болезни и наличии семейного отягощенного анамнеза по отношению к ней служат предикторами данного буллезного дерматоза.

Разработан «Способ подготовки пробы для проведения иммунофлюоресцентного исследования при диагностике болезни Хейли-Хейли» (заявка на патент № 2015144570/15(068612) от 16.10.2015) путем модификации методики проведения исследования непрямой иммунофлюоресценции.

Положения, выносимые на защиту.

1. Среди пациентов, госпитализированных в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, болезнью Хейли-Хейли чаще страдают женщины (соотношение женщин к мужчинам 1,4:1). Манифестация у женщин начинается по большей части с поражения кожи в области туловища (57,1%), а у мужчин – естественных складок (60%). На момент госпитализации патологический процесс преимущественно (66,7%) носит распространенный характер с поражением нескольких анатомических областей.
2. Продемонстрирована роль циркулирующих (выявлены в 81,3% случаев, $p < 0,0005$) и фиксированных (выявлены в 83,3% случаев, $p < 0,0005$) антител класса G, и ранних компонентов комплемента (C3 компонент комплемента, выявлен в 50% случаев) в патогенезе болезни Хейли-Хейли. При этом антигенами-мишенями являются компоненты не только системы десмосомального аппарата, но и миокарда. Наличие широкого спектра антител к различным антигенам-мишеням объясняет разнообразие клинических проявлений и возможность возникновения экстракутаных поражений.
3. Выявленные антитела служат не только дополнительными диагностическими критериями при проведении дифференциальной диагностики сложно диагностируемых случаев болезни Хейли-Хейли, но и предикторами дан-

ного буллезного дерматоза у клинически здоровых родственников больных при наличии семейного анамнеза.

4. Изучена молекулярно-биологическая картина изменения экспрессии антигенов десмосомального аппарата (кадгериновый комплекс, плакоглобин, десмосомальный протеин) и цитоскелета (цитокератина 5) многослойного плоского эпителия больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, что также служит дополнительным дифференциально-диагностическим признаком заболевания.

Апробация работы.

Диссертация апробирована на научной конференции сотрудников отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии и кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, отдела клинической патологии ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России 29 марта 2016 г. Материалы диссертации доложены на Итоговой научно-практической конференции дерматовенерологов ЦФО РФ и МО «Актуальные вопросы дерматовенерологии, дерматоонкологии и косметологии» (Москва, 2014 г.), Научно-практической конференции "Актуальные вопросы дерматовенерологии, дерматоонкологии и косметологии" (Москва, 2015 г.), XV Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (Москва, 2015 г.), XXXIII Научно-практической конференции с международным участием, посвященной 170-летию со дня рождения А.И. Пospelова "Рахмановские чтения: от дерматологии А.И. Пospelова до наших дней – 170 лет" (Москва, 2016 г.), X Всемирном конгрессе по астме, хронической обструктивной болезни легких и иммунопатологии и XXII Всемирном конгрессе по клинической патологии и реабилитации в медицине (Дубай, 2016 г.), XXIII Российском Национальном Конгрессе «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО» (Москва, 2016 г.), Межрегиональной научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов "Актуальные вопросы дерматовенерологии, дерматоонкологии и косметологии" (Москва, 2016 г.), XVI Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (Москва, 2016 г.).

Внедрение работы.

Результаты работы внедрены в практику отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, кафедры кожных и венерических болезней ФППОВ ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, ГБУЗ МО МОККВД и ГАУЗ МО «Королёвский кожно-венерологический диспансер».

Публикации.

По материалам диссертации опубликовано 15 научных работ, из них 7 – в изданиях, рекомендуемых ВАК Минобрнауки Российской Федерации.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 176 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы. Работа иллюстрирована 3 таблицами и 120 рисунками, заключающими в себе 30 фотографий и 74 микрофотографии. Библиографический указатель включает в себя 36 отечественных и 221 иностранных источников.

Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ПРЕДИСЛОВИЕ

Болезнь Хейли-Хейли (семейная доброкачественная хроническая пузырчатка Гужеро-Хейли-Хейли) – редкий хронический аутосомно-доминантный наследственный везикуло-буллезный дерматоз, характеризующийся супрабазальным нарушением связи между клетками эпидермиса. Более полувека прошло с момента первого описания клинических случаев болезни Хейли-Хейли французским ученым Henri Gougerot (1933) и американскими учеными братьями William Howard и Hugh Edward Hailey (1939) [108, 112]. Раннее представление о данном дерматозе позволяло его относить либо к буллезной разновидности фолликулярного дискератоза Дарье, либо к своеобразной форме хронической вегетирующей пиодермии [10, 15]. В последующем, накопленные клинические наблюдения и изучение болезни на молекулярном уровне позволили считать семейную доброкачественную хроническую пузырчатку Гужеро-Хейли-Хейли самостоятельным заболеванием.

В обзоре литературы рассматриваются вопросы эпидемиологии и клинического течения болезни Хейли-Хейли. Представлена общая картина по этиологии и патогенезу данного заболевания. Подробно рассматривается роль кальциевых насосов аппарата Гольджи и иммунной системы в развитии и течении патологического процесса. Приобретенные знания в результате глубокого изучения молекулярно-биологических механизмов генетически детерминированного состояния подводят исследователей к разработке более совершенных методов диагностики болезни Хейли-Хейли и созданию новых лекарственных препаратов или схем ее лечения, способствующих положительному клиническому эффекту.

1.1. Эпидемиология, этиология болезни Хейли-Хейли и ее ассоциация с другими заболеваниями.

Частота встречаемости семейной доброкачественной хронической пузырчатки Гужеро-Хейли-Хейли составляет 1 случай на 50.000 населения [58,

222]. Заболевание распространено повсеместно, зафиксировано на пяти материках (Евразия, Африка, Северная и Южная Америка, Австралия) и некоторых островах (Японский архипелаг, Британские острова, Куба, Тайвань) [48, 58, 68, 106, 109, 178, 198, 205, 218, 228, 243].

Болезнью Хейли-Хейли страдают как мужчины, так и женщины. Оба пола поражаются примерно с одинаковой частотой, хотя встречаются некоторые различия в популяциях. Так, в Китае соотношение мужчин к женщинам, страдающим болезнью Хейли-Хейли, составляет 3,93:1 [109]. Высокую частоту поражения лиц мужского пола авторы, ссылаясь на положительный клинический опыт от проводимой терапии эстрогеном, объясняют различным уровнем содержания женских половых гормонов в крови у полов [89, 109].

Изучение статистических данных по заболеваемости болезнью Хейли-Хейли в Великобритании и Тунисе позволило выявить соотношение мужчин к женщинам 1,4:1 и 1,5:1 соответственно [48, 58]. В Италии, наоборот, женщины страдают несколько чаще, чем мужчины (соотношение мужчин к женщинам составляет 1:1,75) [106].

Манифестация первых клинических проявлений болезни, как правило, приходится на возрастной период от 20 до 40 лет [48, 58, 109]. В Китайской Народной Республике (КНР) наблюдали случаи развития данной патологии у лиц молодого (от 18 лет) и старшего (до 60 лет) возрастов (средний возраст 29,09 лет) [109]. В Италии возрастной период колеблется от 20 до 67 лет (средний возраст 35,2 лет) [106]. В Тунисе – от 9 до 56 лет (средний возраст 34 года) [48].

В Великобритании по частоте проявления первых признаков болезни Хейли-Хейли отмечено, что наиболее частые проявления болезни 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 [58].

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 месяц после рождения [243]. 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». Интересно, что 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 [218].

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 [48, 58, 77, 183]. Женщины связывают обострение заболевания с гормональными изменениями: менструальным циклом, беременностью или приемом контрацептивов [48, 58, 135, 245]. Ряд пациентов из Туниса ссылаются на посещение Турецких бань [48].

Некоторые пациенты отмечают сезонность заболевания. Так, пациенты из Китая, Великобритании, Японии и Италии указывают на ухудшение состояния со стороны кожного процесса преимущественно в летний период времени [58, 106, 109, 168, 214].

В качестве возможных триггерных факторов рассматривают бактериальную и вирусную (вирус простого герпеса) инфекции, инвазии членистоногих паразитов (*Sarcoptes scabiei*) [33, 38, 41, 48, 58, 70, 104, 168, 247]. Впервые мысль о роли бактериальной инфекции в развитии болезни Хейли-Хейли была высказана еще в 80-е годы прошлого столетия, когда был зафиксирован

случай генерализованной формы семейной доброкачественной хронической пузырчатки Гужеро-Хейли-Хейли у представителя негроидной расы [100]. При бактериологическом исследовании материала с очагов поражения была выявлена стафилококковая и стрептококковая флора в большом количестве. С тех пор в научной литературе зафиксировано немало таких случаев [70, 133, 168, 225]. С мацерированных поверхностей высеваются бета-гемолитический стрептококк группы А и/или золотистый стафилококк, синегнойная палочка [70, 168, 225]. Нередко обнаруживаются дрожжеподобные грибы, в частности, *Candida albicans*, а также *Trichophyton rubrum* [58, 61, 245]. Описаны случаи присоединения герпетической и папилломавирусной инфекции [38, 41, 48, 58, 66, 71, 189, 247].

Известно, что любая инфекция (бактериальная, микотическая или вирусная) сопровождается обязательным участием иммунной системы макроорганизма, от состояния которой зависит исход патологического процесса [13]. Любые изменения на клеточном и/или молекулярном уровне под действием «дополнительных» факторов приводят к нарушению гомеостатических реакций и развитию болезни [27].

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 [88, 221]. Так, при обследовании китайскими учеными 69 пациентов, страдающих болезнью Хейли-Хейли, семейный анамнез прослеживался лишь в 27 семьях (у 21 мужчины и 6 женщин) [109]. 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 (отец, родные дяди и тетя - родственники отца), двоюродные братья и сестры, бабушка (мать отца) и два ее брата) с типичными клиническими проявлениями [245].

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) [218].

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 [198]. 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, страдающих болезнью Хейли-Хейли, семейный анамнез прослеживался у 49 пациентов из 31 семьи, у 9 пациентов сведений о наследственной предрасположенности не было [58].

Еще в 70-е годы прошлого столетия ученые предположили, что определенную роль в развитии семейной доброкачественной хронической пузырчатки Гужеро-Хейли-Хейли могут играть антигены системы HLA (главный комплекс гистосовместимости). Первоначальные результаты ряда исследователей продемонстрировали ассоциацию данного наследственного буллезного дерматоза с антигеном HLA-B8 в 44% случаев среди пациентов, не связанных между собой родственными узами, при наличии данного антигена в 17% случаев среди здоровой популяции [150]. Частота ассоциации болезни Хейли-Хейли с антигенами HLA-B5 и HLA-Bw40 составила по 33% (при наличии данных антигенов в 13% и 15% случаев в группе контроля среди здоровых лиц соответственно) [150].

В последующем фенотипирование системы антигенов HLA I класса (A, B и C фенотипы) позволило выявить ассоциацию болезни Хейли-Хейли с антигеном HLA-B16 в 55,5% случаев при наличии его в 8,2% случаев среди здоровых лиц [164]. 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, входящие 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 менее – с антигеном 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, по мнению ряда авторов, относится к группе низкого риска [164]. Тем не менее, 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 [137, 115, 185]. 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) [132].

Известно, что ген ATP2C1 локализуется на хромосоме 3q21-q24 [203]. На сегодняшний день известно более 140 мутаций, разбросанных по всей протяженности данного гена без указания мутационных «горячих точек» или кластеров мутаций [54, 68, 69, 73, 74, 86, 115, 154, 157, 160, 220, 229, 252]. 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-мутаций (28%), делеционные и инсерционные мутации (3%) [47, 162]. За последние годы выявлены: делеция гуанина (134delG) в кодоне 45 экзона 2 ATP2C1 и сплайсинговая мутация интрона 19 (с.1891-1G>C); 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, and C.621- 1A>G интрона 2) и гетерозиготная мутация A>G на 683 нук-

леотиде экзона 3, миссенс мутации (с.666Т>С (Р.Р66G) экзона 3 и с.2971А>С (Р.А823Е) экзона 25) [177, 213, 214, 230]. Результаты ряда исследователей продемонстрировали два типа генных мутаций АТР2С1 (нонсенс- и миссенс-мутации) у пациентов с идентичными клиническими проявлениями болезни Хейли-Хейли [250]. Независимо от типа мутаций во всех случаях выявлено снижение экспрессии мРНК АТР2С1 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 АТР2С1 позволит в будущем проводить генетические исследования, включая пренатальную диагностику, для каждого члена семьи пациента [47, 162].

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 [103, 187]. Известно, что оба заболевания представляют собой аутосомно-доминантный генодерматоз, определенную роль в патофизиологии которого играет генетически обусловленное нарушение работы секреторных проводящих путей $\text{Ca}^{2+}/\text{Mn}^{2+}$ АТФазе. 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, ряд авторов [142] сомневается в возможности наличия этих двух заболеваний одновременно у одного и того же пациента в виду различных генетических предпосылок.

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 [38, 41, 106, 125, 151, 166, 173, 179, 248].

При болезни Хейли-Хейли также отмечаются патологические изменения в самых разных органах и системах. Так, со стороны сердечно-сосудистой системы наиболее часто диагностируют гипертоническую болезнь; со стороны желудочно-кишечного тракта – болезнь Крона, доброкачественный полип толстой кишки, гастроэзофагальный рефлюкс; со стороны эндокринной системы – гипотиреоз и гиперэстрогению, сахарный диабет и узлы щитовидной железы [58, 62, 70, 106, 202]. Описаны случаи болезни Хейли-Хейли, протекающие на фоне бронхиальной астмы, артрита, доброкачественной гиперплазии предстательной железы и мочекаменной болезни [70].

При психоневрологическом обследовании у пациентов болезнью Хейли-Хейли наиболее часто диагностируют тревожно-депрессивные расстройства [62]. Предполагается, что пациенты, страдающие болезнью Хейли-Хейли, могут иметь склонность к развитию болезни Альцгеймера [208]. 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 [48].

Имеются сообщения о течении болезни Хейли-Хейли на фоне паранеопластического процесса [19, 76, 98, 131, 178]. Описаны случаи развития плоскоклеточного рака на слизистой вульвы; мультилокусных первичных меланом с метастазами в региональные лимфатические узлы; множественных базально-клеточных карцином [98, 178, 189]. В литературе приводятся данные ассоциации генерализованной формы болезни Хейли-Хейли с аденомой-миелолипомой надпочечника [19]. Случаи развития паранеопластических процессов на фоне семейной доброкачественной хронической пузырчатки Гужеро-Хейли-Хейли позволяют предположить существование экстракутан-

ного патологического фенотипа с поражением внутренних органов и/или систем [19, 39].

Представленные данные о взаимосвязи данного генодерматоза с поражением внутренних органов и/или развитием паранеопластического процесса требуют решения широкого круга вопросов.

1.2. Характер клинического течения болезни Хейли-Хейли на протяжении всего периода жизни пациента.

Клиническая картина заболевания в большинстве случаев для всех представителей земного шара типична и не вызывает сомнений при постановке диагноза [58]. 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 [58, 82, 84, 94, 99, 127, 191, 204, 228, 235]. У 70% пациентов, страдающих болезнью Хейли-Хейли, выявляются патологические изменения ногтей в виде белых продольных полос [58, 145].

Встречаются случаи и генерализованной формы болезни Хейли-Хейли. Так, в Великобритании был зафиксирован случай острой генерализованной формы болезни Хейли-Хейли, обусловленный участием бактериальной флоры (*Staphylococcus aureus* и β -haemolytic *Streptococcus*) [70]. Случай генерализованной формы болезни Хейли-Хейли, спровоцированный присоединением бактериальной флоры (синегнойной палочки и стафилококка), был отмечен и в Японии [168].

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 увеличивают средний возраст больных в момент госпитализации [48, 58]. Так, в Тунисе срок постановки диагноза составляет 7 лет, а средний возраст госпитализа-

ции пациентов достигает 48 лет (от 25 до 81 года) [48]. В КНР средний возраст госпитализации пациентов составляет 43,23 года (от 20 до 70 лет) [109]. При этом длительность заболевания колеблется от 8 дней до 40 лет (в среднем 14,62 года). В Великобритании средний возраст госпитализации пациентов приближается к 52 годам (от 17 до 79 лет) [58].

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 [8, 28, 48, 58]. На протяжении всего периода активного течения болезни наблюдаются корочки и бляшки [58]. 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 [48, 58]. Возможно течение болезни и без вовлечения кожи естественных складок, процесс может быть ограничен высыпаниями на коже шеи и/или туловища, или только поражением ногтей [58].

Клиническая картина на момент госпитализации достаточно вариabельна и может быть представлена как эритематозно-сквамозными элементами и бляшками, так и пузырьками, эрозиями и корками [48, 58, 109]. 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 [48]. В области шеи патологический процесс часто представлен бляшками округлых форм с шелушением по периферии (кольцевидный характер) [48]. Характерен рост очагов поражения по периферии с разрешением в центре. У 15% пациентов болезнью Хейли-Хейли отмечаются признаки себорейного дерматита волосистой части головы, сопровождающегося шелушением и зудом [48]. Положительный феномен Никольского определяется

лишь у части больных [109]. Патологический процесс может разрешаться спонтанно, сопровождаясь гиперпигментацией без рубцовых изменений.

Среди субъективных ощущений пациенты отмечают зуд (от 79% до 100%), болезненность (67%) и неприятный запах (от 55% до 75%) в местах высыпаний [48, 58].

Болезнь, как правило, длится годами, рецидивы чередуются с полными или неполными клиническими ремиссиями. Продолжительность болезни составляет от нескольких дней до нескольких десятков лет [48, 58, 109]. Ряд пациентов с возрастом отмечают уменьшение степени тяжести заболевания [58]. Однако хроническое течение патологического процесса отражается негативно на качестве жизни больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли. Большинство пациентов определяет заболевание как социальную проблему [106]. 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 трудоустройство, в период обострения пациенты вынуждены неоднократно использовать лист временной нетрудоспособности, а порой менять род трудовой деятельности [106]. Сложности в процессе социальной адаптации ограничивают пациентов в занятиях спортом и общении с лицами противоположного пола [106].

1.3. Патогенетические аспекты болезни Хейли-Хейли в свете современных представлений.

Основным механизмом развития болезни Хейли-Хейли, как известно, является широко распространенная диссоциация кератиноцитов (акантолиз) супрабазальных слоев эпидермиса [6, 7, 32, 35, 57, 59]. Ультраструктурное исследование продемонстрировало в акантолитических клетках перинуклеарную агрегацию промежуточных филаментов кератина, оторвавшихся от десмосом [57]. Такие морфологические изменения возникают в результате гетерозиготных мутаций в локусе гена АТР2С1, кодирующего белок секре-

торно-проводящего пути $\text{Ca}^{2+}/\text{Mn}^{2+}$ ATPase (human secretory pathway $\text{Ca}^{2+}/\text{Mn}^{2+}$ ATPase, hSPCA1) аппарата Гольджи [96, 132].

1.3.1. Секреторно-проводящие пути кальциевых АТФаз в эукариотических клетках.

В настоящее время в клетках млекопитающих различают 3 класса кальциевых (Ca^{2+}) транспортных аденозинтрифосфатаз (АТФаз): плазматической мембраны (plasma membrane Ca^{2+} -transport ATPase, PMCA), сарко(эндо)плазматического ретикулума (sarco(endo)plasmic reticulum Ca^{2+} -transport ATPase, SERCA) и аппарата Гольджи (Golgi-associated secretory pathway Ca^{2+} -transport ATPase, SPCA) (рис. 1.1) [9, 95].

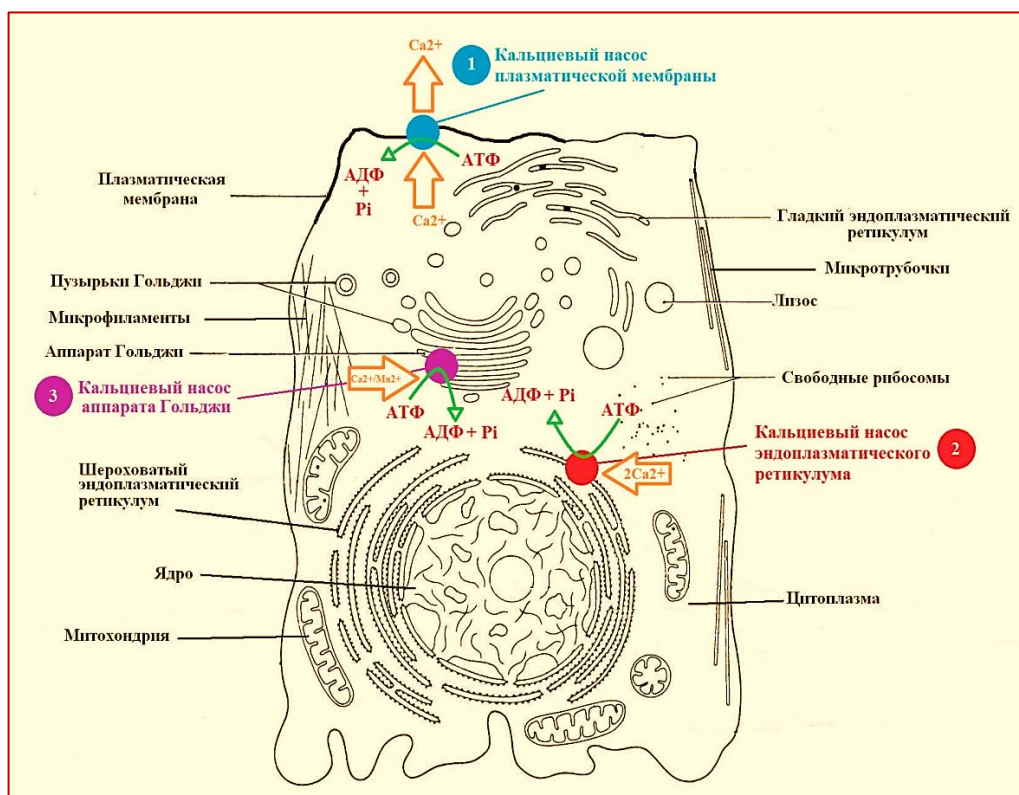


Рисунок 1.1. Схематическое изображение строения клетки и месторасположения в ней кальциевых помп: 1 – кальциевый насос плазматической мембраны (Plasma Membrane Calcium ATPase, PMCA), 2 – кальциевый насос сарко(эндо)плазматического ретикулума (sarco(endo)plasmic reticulum Ca-ATPase, SERCA), 3 – кальциевый насос аппарата Гольджи (secretory pathway Ca-ATPase, SPCA).

Примечание: АТФ – аденозинтрифосфат, АДФ – аденозиндифосфат, Рi – неорганический фосфат.

По своему строению все кальциевые АТФазы представляют собой мономерные белки, но несколько различаются по молекулярной массе [9]. Главной функцией этих насосов является поддержание гомеостаза кальция в клетках. Концентрация ионов кальция в цитоплазме клеток составляет всего

50-100 нМ ($5 \times 10^{-8} - 1 \times 10^{-7}$ М), тогда как в окружающей клетку среде она равна примерно 3 мМ (3×10^{-3} М) [9]. Помпы (насосы) поддерживают эту разницу в концентрации путем переноса ионов кальция из клеточного сока во внеклеточную жидкость или внутриклеточные депо кальция за счет энергии гидролиза АТФ (аденозинтрифосфат).

Этот процесс в цитоплазме клеток создает возможность регуляции клеточных функций путем увеличения или уменьшения проницаемости клеточных мембран для Ca^{2+} [9, 45, 242]. Так, высвобождение кальция в цитоплазму является внутриклеточной сигнализацией для целого спектра физиологических процессов, контроль за которыми осуществляется путем изменения амплитуды, частоты и субклеточной локализации цитозольного сигнала Ca^{2+} [51]. Внутриклеточные запасы кальция необходимы для процессов нормального синтеза, гликозилирования, сортировки и деструкции белков, а, следовательно, для участия в процессах нормальной адгезии, дифференцировки и пролиферации клетки [65, 67, 174, 190, 233].

Эндоплазматический ретикулум ранее рассматривался как основное агонист-чувствительное депо внутриклеточного Ca^{2+} [50, 174]. Однако эксперименты с использованием экворина (белок медузы *Aequorea victoria*, люминесцирующий в присутствии ионов кальция) показали, что комплекс Гольджи также способен функционировать как депо Ca^{2+} [196]. Мембраны аппарата Гольджи активно накапливают Ca^{2+} , используя как тапсигаргин-чувствительные SERCA, так и тапсигаргин-нечувствительные насосы, такие как SPCA [45, 156, 196, 226, 246, 249].

1.3.2. Гены и протеины кальциевых помп аппарата Гольджи (SPCA1) в эукариотических клетках.

Первая молекулярная идентификация кальциевой помпы аппарата Гольджи произошла в 1989 году при клонировании дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* (рис. 1.2) [206]. Выявленные секреторные пути Ca^{2+} помп первоначально получили название PMR1 (plasma membrane ATPase-related) для АТФ-связанной плазматической мембраны [40, 206]. С тех пор, гомологичные

PMR1 были обнаружены в других грибах, червях, насекомых, млекопитающих и даже в бактериях [34, 44, 95, 132, 141, 221, 232]. Предполагают, что эти насосы представляют собой наиболее древний и широко распространенный класс кальциевых насосов [176, 206]. У млекопитающих кальциевые насосы, подобные PMR1, получили название SPCA1 (secretory pathway Ca^{2+} -transport ATPase) [215].

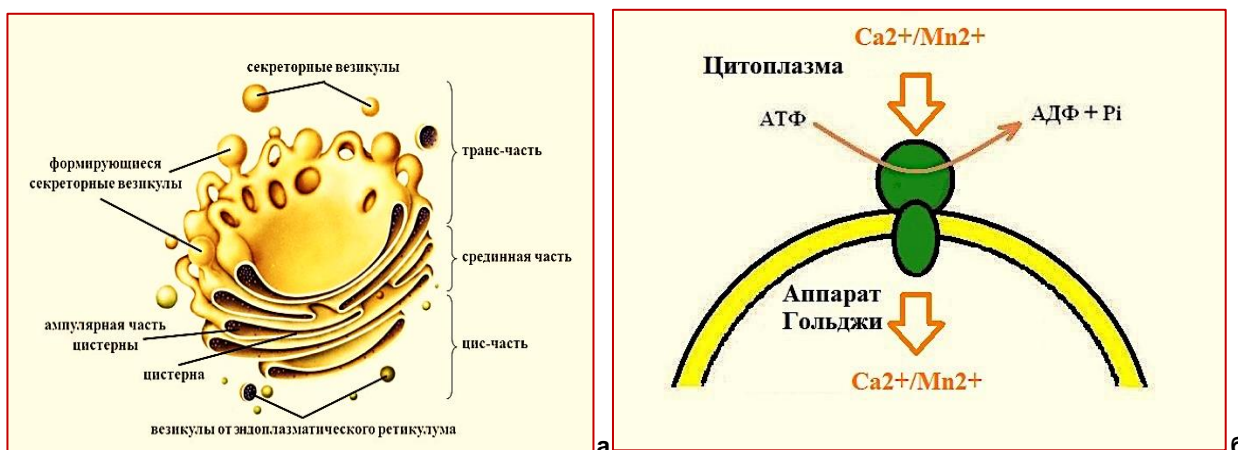


Рисунок 1.2. Трехмерное изображение аппарата Гольджи (а) и схематическое изображение в нем кальциевой помпы SPCA1 (б) [255].

У человека существует, по крайней мере, два SPCA-кодирующих гена: АТР2С1 и АТР2С2, кодирующие SPCA1 и SPCA2, соответственно [232]. Анализ аминокислотной последовательности идентифицировал, что SPCA1 (как и дрожжевой PMR1) состоит из высоко консервативных доменов, при-сущих классу кальциевых АТФаз фосфорилированного типа (P-type ATPase) [176].

Все белки SPCA1 содержат 10 гидрофобных сегментов, которые, как и в SERCA, образуют трансмембранные домены. При этом последовательность аминокислот SPCA1 короче, чем SERCA [241]. Как класс PMCA, класс SPCA/PMR1 обладает только одним из двух Ca^{2+} -связывающих участков, представленных в SERCA, и может транспортировать одновременно только один из двух высоко аффинных ионов Ca^{2+} [95]. Тем не менее, насос SPCA, как секреторный аппарат, транспортирует из цитозоля (внутриклеточной жидкости) в полость аппарата Гольджи не только один ион Ca^{2+} , но и ион

Mn^{2+} за цикл [85]. Это является отличительной чертой SPCA помп от насосов SERCA и PMCA [85, 95].

SPCA1 транспортирует ионы Mn^{2+} с высоким сродством, причем человеческий белок SPCA1 является более селективным по отношению к транспорту Mn^{2+} , чем дрожжевой [44, 91, 95, 232]. При этом помпы SPCA1 в дрожжевых культурах являются основным путем для удаления избытка Mn^{2+} из цитоплазмы [176].

Известно, что Mn^{2+} является важным кофактором для ряда ферментов, таких как супероксиддисмутаза (антиоксидант) и цитозольная аминопептидаза P (участник метаболизма брадикинина) [78, 79, 126]. Однако, высокие концентрации Mn^{2+} токсичны [46]. Они обладают нейротоксическим эффектом и приводят к прогрессирующему поражению центральной нервной системы. Возникающие неврологические расстройства могут иметь сходство с паркинсонизмом за счет ингибирования гидроксилирования тирозина, который является конечной стадией синтеза дофамина [129]. Кроме того, на модели клеток феохромоцитомы крысы линии PC-12 продемонстрирована способность Mn^{2+} участвовать в клеточном апоптозе [130].

Ген ATP2C1, кодирующий SPCA1, локализуется на хромосоме человека 3q21 и состоит из 28 экзонов [95, 176, 221]. На С-терминальном конце пре-мРНК гена ATP2C1 человека продуцирует, по крайней мере, 4 различных сплайс-варианта, ATP2C1a-d [95]. Так, мутационный анализ у пациентов болезнью Хейли-Хейли показал, что именно изоформа SPCA1c имеет очень ограниченную функциональную активность за счет исключения экзона 27 в SPCA1c [95, 176]. Это, вероятно, приводит к появлению аберрантного белка Ca^{2+} -насоса и дефекту трансмембранного 10 сегмента [176].

мРНК ATP2C1 (SPCA1) наиболее выражено экспрессируется в эпидермальных кератиноцитах и в разной степени интенсивности – во многих тканях человека [95, 111, 153, 201]. Считают, что ген ATP2C1 выполняет жизненно важную функцию – «ведение домашнего хозяйства» (ген «домашнего хозяйства», housekeeping) [95, 111].

Локализуются белки SPCA1 преимущественно на мембранах транс-поверхности аппарата Гольджи и, возможно, в его секреторных везикулах [47]. Кроме того, аппарат Гольджи содержит несколько разных люминальных кальций-связанных протеинов, таких как Cab45, CALNOC (nucleobindin), p54/NEFA и calumenin [155, 180, 210, 239]. Наряду с кальций-связанными протеинами эндоплазматического ретикулума и секреторных везикул, суб-клеточные компартменты аппарата Гольджи могут выступать в качестве активных накопителей (хранилища) кальция [50, 174, 246, 249].

Интересно, что кератиноциты человека для наполнения кальцием комплекса Гольджи в основном используют кальциевые насосы SPCA1 [45, 64]. Продемонстрировано, что 67% поглощения Ca^{2+} в кератиноцитах приходится на тапсигаргин-нечувствительные SPCA, что наводит на мысль о присутствии в значительном количестве транскриптов ATP2C1 в этих клетках [64, 132].

Существенный вклад насосов SPCA в поглощение и накопление кальция в аппарате Гольджи в кератиноцитах позволяет понять связь мутационного гена ATP2C1 с преимущественным поражением кожи у больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли [85, 132]. В интактных и поврежденных участках кожи пациентов данной патологией не выявлено различий в экспрессии мРНК ATP2C1 [132]. Тем не менее, участие гена ATP2C1 в клеточной архитектонике и структуре разных тканей и органов предполагает вероятность развития экстракутаных поражений у больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, что требует углубленного изучения процесса [19, 39, 204].

Учитывая сложности в воспроизведении модели болезни Хейли-Хейли на животных, изучение механизмов ее развития осуществляется путем проведения экспериментальных работ на культуральных моделях с использованием SPCA1-истощенных кератиноцитов или первичной линии кератиноцитов, полученных от больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли [47, 152, 169, 200]. Кроме того, всесторонний анализ истории клинического развития и результатов молекулярно-биологических исследований, проводимых на био-

материалах пациентов, позволяют понять глубину происходящих событий в организме человека.

1.3.3. Гаплонедостаточность кальциевых насосов SERCA1 и болезнь Хейли-Хейли.

Ряд исследователей связывают снижение уровня кальциевого насоса SERCA1 с изменением в регуляции процесса апоптоза и увеличением реактивных форм кислорода у мышей и первичной линии кератиноцитов человека, полученных из кожи пациентов болезнью Хейли-Хейли [47, 216].

Предполагают, что гаплонедостаточность SERCA1 происходит путем нонсенс-опосредованного распада мРНК мутантного аллеля [95, 101]. Однако эксперименты с точечными (генными) мутациями в последовательности комплементарной ДНК hSERCA1d и изучение экспрессии ряда мутантных белков (L341P, S344Y, S411R, T570I, G789R) в культуре клеток линии COS-1 (фибробласты зеленой африканской мартышки) продемонстрировали, что низкий уровень экспрессии изучаемых мутантных белков не является результатом снижения уровня мРНК [95]. Вероятно, неконсервативные мутации вызывают структурное расстройство hSERCA1-белка, приводящее либо к ненормальному фолдингу (сворачиванию) белка, либо к дестабилизации правильно сложенного белка, таким образом, делая его чувствительным к эндоплазматическому ретикуло-опосредованному контролю качества. Подобное явление наблюдали ранее, когда делеция или специфическая замена нескольких аминокислотных остатков была произведена в N-терминальный конец SERCA1 [81]. При этом мутации не оказывали эффекта на транскрипцию, трансляцию или интеграцию протеина в мембране. Однако индуцированная деградация белка происходила быстрее, чем в диком (природном) типе гена. Выявление подобных мутантных белков, правильно локализованных в аппарате Гольджи в культуре COS-1 клеток, поддерживают гипотезу о том, что аминокислотные замены могут индуцировать аномально быстрыми темпами деградацию (распад) мутантных белков, часть из которых избегают эндоплазматический ретикуло-опосредованный контроль качества. Выявленная

чувствительность эпидермальных клеток к уровню hSPCA1 подтверждает теорию гаплонедостаточности как механизм доминантного наследования болезни Хейли-Хейли [85, 95, 176].

Как выше было указано, гомеостаз ионов кальция играет важную роль в нормальной жизнедеятельности кератиноцитов [65, 67, 174, 190, 233]. Ранее предполагалось, что в нормальной коже градиент Ca^{2+} в кератиноцитах верхних слоев эпидермиса в 4 раза выше, чем в базальном слое [176]. Высокая экстрацеллюлярная концентрация Ca^{2+} оказывает важное влияние на процессы дифференцировки, адгезии и подвижности кератиноцитов [97, 128, 195, 237]. В последующем, электронно-зондовый микроанализ (ЕРМА) эпидермиса продемонстрировал, что содержание кальция в кератиноцитах базального слоя выше, чем в верхних слоях нормального эпидермиса [153]. Это удивительный факт, противоположный общепринятому мнению о возрастании уровня кальция с клеточной дифференцировкой от пролиферативного активного базального слоя до рогового слоя.

Исследования ряда авторов показали, что при болезни Хейли-Хейли концентрация Ca^{2+} в клетках базального слоя эпидермиса в пораженных участках кожи значительно ниже по сравнению со здоровой кожей человека [47, 132, 153]. В пораженных участках кожи во всех слоях эпидермиса отмечен и низкий уровень содержания натрия [153]. В интактных участках кожи больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, концентрация Ca^{2+} в клетках базального слоя и содержания натрия во всех слоях соответствует норме [153]. В пределах нормы и относительно постоянное содержание углерода [153].

Как известно, насос SPC1 также транспортирует ионы марганца в люмен (полость) аппарата Гольджи [44, 91, 95, 232]. Однако маловероятно, что болезнь Хейли-Хейли связана с нарушением транспорта Mn^{2+} , так как мутации в кальциевом насосе SERCA2, у которого отсутствует функция транспорта Mn^{2+} , вызывают аналогичные буллезные изменения при болезни Дарье [251]. Хотя имеется очевидное отличие между болезнями Хейли-Хейли и Да-

рье: мутации в SPCA1 вызывают акантолиз, мутации в SERCA2 – акантолиз и апоптоз. Возможно, что эти тонкие различия в кератиноцитах могут быть связаны с нарушением Mn^{2+} гомеостаза или наличием разных функций кальциевых помп SPCA1 против SERCA2-контролируемых Ca^{2+} депо [251]. Отсутствие на настоящий момент оценки уровня содержания Mn^{2+} в коже больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, позволяет утверждать о главенствующей роли ионов Ca^{2+} в развитии этой болезни [153, 176, 251].

На моделях культуры кератиноцитов, полученных от больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, продемонстрировано, что скорость заполнения аппарата Гольджи и максимальная концентрация в нем ионов Ca^{2+} снижены за счет увеличения цитозольной концентрации кальция [47]. Снижен также кальциевый ответ при увеличении внеклеточного Ca^{2+} по сравнению с нормальными клетками [132]. При этом суммарная концентрация Ca^{2+} существенно снижена в поверхностных слоях эпидермиса, а не в базальном слое эпидермиса и дерме [153, 176].

Редукция концентрации люминального Ca^{2+} аппарата Гольджи приводит к формированию функционально дефектных основных молекул межклеточной адгезии, таких как десмосомальные гликопротеины [113]. Неспособность последних структурно поддерживать интактные десмосомы приводит к разрыву межклеточных контактов кератиноцитов [56, 57, 113]. Данное наблюдение объясняет повышенную хрупкость непораженных (на вид «здоровых») участков кожи у больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли [113].

Известно, что регуляция комплекса кальциевых сигнальных путей в кератиноцитах происходит за счет пуриnergических рецепторов АТФ, которые передают экстрацеллюлярные кальциевые сигналы и «волны» кальция в цитозоль [153]. При этом активация рецептора P2X (прямые кальциевые каналы) приводит к открытию кальциевых каналов; активация рецептора P2Y (G-белок-связанный АТФ рецептор) вызывает образование инозитол-1,4,5-трифосфата (iP), мессенджера кальциевого сигнала. Продемонстрировано,

что стимуляция рецепторов P2Y индуцирует пролиферацию и ингибирует миграцию кератиноцитов человека *in vitro* [87, 223]. Экспрессия мРНК P2Y2 подавляется в дифференцированных кератиноцитах [153]. Эти данные позволяют предположить, что пролиферирующие нормальные кератиноциты человека опираются на P2Y рецепторы, а дифференцированные кератиноциты используют P2X рецепторы для реагирования на АТФ-стимул [139].

Изучение локализации АТФ рецепторов (P2Y1, P2Y2, P2X1 и P2X7) в поврежденных участках кожи больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, позволило выявить аномальное их распределение [153]. Самое главное – это отсутствие рецептора P2Y2 в плазматической мембране. Внутриклеточная локализация данного рецептора позволяет заподозрить потерю его функциональной способности в поврежденных кератиноцитах. Кроме того, P2X7 рецептор (рецептор гибели клетки путем апоптоза) продемонстрировал интенсивное окрашивание в плазматической мембране акантолитических клеток. Это наводит на мысль о том, что апоптотический сигнальный путь может осуществляться через P2X7 рецептор. Изменение градиента эпидермального кальция и нарушение экспрессии АТФ-рецептора приводит к нарушению процесса дифференциации. В совокупности все эти процессы повышают склонность к образованию пузырей и дефекту дифференцировки цитокератинов, в частности цитокератинов 14 и 10 [153].

Экспериментальная работа с применением культуральной модели болезни Хейли-Хейли (SPCA1-истощенные кератиноциты – первичная культура нормальных кератиноцитов человека, трансфицированная геном ATR2C1 siRNA (small interfering RNA, малая интерферирующая РНК)) продемонстрировала увеличение плотно прилегающих соединений, формирующие белки клаудины 1 и 4 (основные компоненты плотных контактов в формировании параклеточного барьера) даже при низкой концентрации кальция [200]. Однако, кальциевый насос SPCA1, способный регулировать уровни клаудинов 1 и 4, не оказывает влияния на уровни других десмосомальных белков (например, кадгерины, десмоплакины, десмоглеины, плакоглобин). Это свидетель-

ствуется о существовании разных механизмов регуляции белковых компонентов десмосомального аппарата [113, 200].

Необычные результаты экспериментальной работы на культуральных моделях болезни Хейли-Хейли были продемонстрированы и другими авторами при изучении влияния гена АТР2С1 на конечную дифференцировку кератиноцитов [37]. Известно, что инволюкрин (белок кератиноцитов рогового слоя) экспрессируется в ответ на повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} [186]. Однако, несмотря на аномально высокий цитозольный уровень Ca^{2+} при данной патологии, обнаружено выраженное снижение экспрессии инволюкринина как при низких, так и высоких внеклеточных концентрациях Ca^{2+} по сравнению с контролем нормальных кератиноцитов. Снижение экспрессии данного белка в «страдающих» кератиноцитах, по-видимому, вызвано снижением в нем уровня мРНК. Последний рассматривается как результат усиления разрушения белкового мРНК. Кроме того, выявленная повышенная AP-1 (активирующий протеин-1) промоторная активность Ca^{2+} -чувствительного инволюкринина предполагает компенсаторно повышенный промоутер в условиях усиления деградации мРНК. Полученные сведения подводят к новому пониманию о нарушении (дефектах) дифференцировки кератиноцитов при болезни Хейли-Хейли и его отношения к Ca^{2+} -сигнализации [37].

Если SPCA1-истощенные кератиноциты демонстрируют увеличение плотно прилегающих соединений, формирующие белки клаудины 1 и 4, то реактивные формы кислорода провоцируют микроРНК-опосредованное снижение регуляции трансмембранного рецепторного белка человека (Notch homolog 1, translocation-associated (Drosophila), Notch1), внутриклеточного белка-ингибитора циклин-зависимой киназы 1A (p21 CWaf1/Cip1) и различную экспрессию изоформ рб3-связывающего белка в кератиноцитах больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли [75]. Отмечено, что белки Notch1 и рб3 являются частью регуляторной сигнальной сети, функция которой необходима для контроля пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, кле-

точной адгезии [90, 171]. Ряд исследователей предполагают, что экспрессия Notch1 и p63 может подавляться выраженным синтезом miR-125b (микроРНК, обладающие онкогенными свойствами), возрастание которого происходит под действием окислительного стресс-зависимого механизма [165]. Это наводит на мысль, что окислительная стресс-опосредованная индукция miR-125b может играть определенную роль в патогенезе семейной пузырчатки, регулируя экспрессию факторов, играющих важную роль в пролиферации и дифференцировке кератиноцитов. Кроме того, малоизвестно, что регуляторный фактор интерферона 6 (IRF6 – белок, функция которого связана с образованием соединительной ткани) также вовлечен в процесс пролиферации и дифференцировки кератиноцитов [181, 251]. Результаты экспериментальной работы ряда авторов продемонстрировали, что на фоне нормального уровня SERCA2 происходит редукция (снижение) p63 и повышение уровня IRF6 в эпидермальной ткани больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, и SRCA1-дефицитных (истощенных) кератиноцитах [251]. Это свидетельствует о том, что ранее продемонстрированный компенсаторный механизм кальциевых насосов при болезни Дарье (SPCA1 для дефицитного SERCA2) не существует при болезни Хейли-Хейли (SERCA2 для дефицитного SPCA1) [251]. Более того, нарушение экспрессии p63 и IRF6, по-видимому, связано с гаплонедостаточностью SPCA1. При этом снижение уровня p63 является результатом выраженной экспрессии IRF6. Это предполагает существование механизма с вовлечением белков SPCA1, p63 и IRF6, которые могут играть роль в патогенезе болезни Хейли-Хейли [75, 165, 251].

Анализ результатов многочисленных исследований, проводимых разными авторами, позволяют предположить, что хронический окислительный стресс комплекса Гольджи и /или эндоплазматической сети, являющийся результатом гаплонедостаточности SPCA1, может приводить к активации окислительного стрессового ответа кератиноцитов с преобладанием проапоптотического пути (хотя и не обязательно аутоапоптоза), ведущего к развитию акантолитических заболеваний кожи у человека, и с преобладанием про-

survival пути (выживания, самосохранения), ведущего к развитию опухолей у мышей [216]. Тем не менее, выявленные некоторые общие черты в развитии двух фенотипически разных состояний позволяют предположить о существовании риска развития рака у пациентов болезнью Хейли-Хейли, особенно в случаях длительно существующих очагов поражения с последующей их трансформацией в плоскоклеточный рак или меланому [178, 216]. Это подтверждается и клиническими наблюдениями [19, 76, 98, 131, 178].

Интересно, что к росту заболеваемости плоскоклеточным раком у взрослых мышей приводят гетерогенные мутации гена *ATP2C1*, который, как известно, является основным геном для мышей, участвующим в гибели ноль-мутантных *Spc1^{-/-}* 10,5-дневных эмбрионов [192]. Однако, исследования, проводимые на мышинных *ATP2C1^{+/-}* моделях, продемонстрировали отсутствие каких-либо доказательств болезни Хейли-Хейли, которые могли быть связаны с поздним началом ее клинических проявлений [216]. Это дает основание подтвердить существование дополнительных генетических или иных (негенетических) факторов, способствующих клиническим проявлениям болезни Хейли-Хейли [48, 58, 216].

1.3.4. Иммунная система при болезни Хейли-Хейли: взгляд в будущее.

Роль иммунной системы в патогенезе болезни Хейли-Хейли в настоящее время пока не ясна. Однако выявление иммунных комплексов в области формирования пузыря и в цитоплазме акантолитических клеток, а также слабоаффинных антител класса G к антигенам межклеточной субстанции эпидермиса в клинически интактных участках кожи больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, наводит на мысль об участии иммунной системы в развитии данного буллезного генодерматоза [17, 21, 22, 163]. 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 [3, 17, 22, 27, 113, 122, 123, 182].

В местах локализации IgG можно наблюдать и фиксацию C3 компонента комплемента с одновременной фиксацией C3 и C4d компонентов комплемента в зоне базальной мембраны [22]. 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 [25]. Кроме того, наличие в дерме пораженного участка кожи больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, воспалительного инфильтрата, представленного Т-лимфоцитами, и эффективность противовоспалительной или иммуносупрессивной терапии (глюкокортикостероиды, метотрексат, циклоспорин, дапсон, такролимус) предполагают патогенетическую роль клеточного иммунитета [31, 58, 83, 92, 109, 136, 193, 194, 236, 238]. Так, на фоне приема циклоспорина выявлено снижение общего количества Т-лимфоцитов ($CD3^+$) в эпидермисе и дерме [193]. При этом супрессия Т-хелперов ($CD4^+$) сопровождалась ростом Т-супрессоров ($CD8^+$), клеток Лангерганса и $CD1^+$ клеток, экспрессирующих HLA-DR [193]. Высказывается мысль, что, несмотря на молекулярные дефекты межклеточной адгезии на протяжении всего эпидермального пласта кожного покрова у больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, манифестация патологического процесса возникает только под действием внешних факторов (например, трение, ушиб, УФ-облучение или инфекция), которые провоцируют иммуномодулирующий цитокиновый (интерлейкины (IL-2, IL-4, IL-8), фактор некроза опухолей альфа и гамма-интерферон) и лимфоцитарно-воспалительный ответ [227]. Кроме того, проводимые экспериментальные исследования по изучению молеку-

лярных основ развития болезни Хейли-Хейли подтверждают важную роль провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8 в регуляции экспрессии гена ATR2C1 в гомеостазе и/или воспалении кожи [170].

Если участие клеточного иммунитета в развитии болезни Хейли-Хейли становится очевидной, то роль гуморального ответа остается пока загадкой.

В литературе имеются лишь единичные сообщения о выявлении в сыворотке больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, циркулирующих IgG к антигенам межклеточной субстанции волосяных фолликулов, цитоплазмы кератиноцитов, сарколеммы гладкой мускулатуры кожи, эпителия пищевода обезьяны и мочевого пузыря крысы [42, 49, 135, 234]. Недавно представлены сведения о наличии десмоглеин- и десмоколлин-специфических антител у женщин, страдающих болезнью Хейли-Хейли [49, 234]. При этом IgG были специфичны для десмоглеинов 1, 3 и десмоколлинов 1, 2, которые, как известно, являются антигенами-мишенями при аутоиммунной пузырчатке [27]. Интересно, что при динамическом наблюдении случая болезни Хейли-Хейли с наличием десмоглеин-специфических антител обнаружены IgG к межклеточной субстанции многослойного эпителия в титре 1:400 только спустя месяцы при неоднократно ранее проводимых исследованиях с отрицательными результатами [234]. Данное наблюдение позволяет подтвердить мнение ряда авторов [42, 49, 135, 234] о роли антител к антигенам межклеточной субстанции в развитии и течении болезни Хейли-Хейли. При этом пусковым механизмом, вероятно, вторичного аутоиммунного процесса, могут служить генетически деструктивные кератиноциты.

Известно, что кератиноциты обладают способностью индуцировать иммунную реакцию в ответ на эпидермальную агрессию со стороны внутренней и/или внешней среды [13]. Иммунная реакция осуществляется за счет врожденного и адаптивного иммунитета посредством ряда цитокинов, таких как TLR7 и TLR9 (Toll-like receptor families) [110]. Считают, что нарушение иммунного ответа, ведущее к хронической активации Toll-подобных рецепторов, может являться основополагающим (фундаментальным) пусковым

механизмом аутоиммунных процессов [110]. Предполагают, что подобный феномен может наблюдаться и при болезни Хейли-Хейли в ответ на потерю способности клеток к межклеточной адгезии [253]. Кератиноциты с заложенной деструктивной генетической программой при данной патологии могут служить началом вторичного аутоиммунного ответа *vis-à-vis* к некоторым белковым антигенным детерминантам межклеточного сцепления. Известно, что вторичный аутоиммунный ответ как феномен аутоиммунного процесса возникает, например, после клеточной деструкции, вызванной вирусом [27].

Таким образом, клинические наблюдения и результаты ряда экспериментальных работ свидетельствуют о возможном участии иммунной системы в развитии болезни Хейли-Хейли. Однако какова истинная ее роль при данном генетически детерминированном состоянии предстоит еще выяснить.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезнь Хейли-Хейли – наследственный везикуло-буллезный дерматоз, передающийся аутосомно-доминантным путем с различной генетической пенетрантностью. Достигнутые за последние годы успехи по изучению генетических причин и молекулярных механизмов заболевания продемонстрировали важную роль внутриклеточного кальция в регуляции межклеточных взаимодействий в эпидермисе. Предполагают, что увеличение концентрации цитозольного кальция и уменьшение ее в аппарате Гольджи приводит к снижению гликозилирования и неправильному (дефектному) расположению молекул межклеточной адгезии (десмосомальные протеины) эпидермиса [85, 176]. Результатом последнего является повреждение десмосомального аппарата, приводящее к развитию основного гистопатологического признака болезни Хейли-Хейли – акантолизу.

Новая генетическая концепция, выдвинутая на основании выявленных молекулярных конформаций, позволяет объяснить разнообразие клинических проявлений болезни Хейли-Хейли, причина которой лежит в мутации гена *ATP2C1*, кодирующего секреторно-проводящие пути $Ca^{2+}/Mn^{2+}ATPase$ [132]. Так, возникшие на ранней стадии нормального эмбриогенеза

неза пост-зиготные мутации *de novo*, благодаря соматической рекомбинации, приводят к локализованной популяции гетерозиготных клеток, что способствует локализованным (сегментарным) проявлениям болезни [116, 134, 217]. При этом вне поражений кожа клинически и генетически является здоровой. В этих случаях заболевание имеет склонность к раннему проявлению и доброкачественному течению, а также – протекать при отсутствии семейного анамнеза и без передачи его последующим поколениям [116, 120].

Пост-зиготные мутации, возникшие на ранних стадиях развития у гетерозиготных зародышей (эмбрионов), приводят в сегментарной области к потере гетерозиготности с формированием гомозиготного или гемизиготного состояния на фоне уже основных мутаций [52, 116, 117, 118, 119, 144, 183, 197, 217]. В этих случаях заболевание имеет более тяжелое течение с выраженными клиническими проявлениями с последующей (в более поздние сроки) генерализацией патологического процесса по всему кожному покрову. Считают, что развитие болезни Хейли-Хейли у гетерозиготных лиц ограничивается поражением только кожи [116, 117, 120]. Тогда как, потеря гетерозиготности обеих «функциональных» аллелей гена АТР2С1 у гомозиготных лиц может приводить к угрожающему для жизни состоянию с вовлечением всего кожного покрова, внутренних органов и систем вплоть до летального исхода [118, 197].

Тем не менее, точная причина мутации гена АТР2С1, который отвечает за метаболические расстройства, как на клеточном, так и субклеточном уровнях, остается неясной. Отсутствие корреляции клинической картины с типом мутаций, а также в большинстве случаев – семейной предрасположенности позволяет предположить существование дополнительных патогенетических (механических, физических, токсических, аллергических, бактериальных) факторов, способствующих манифестации болезни. Некоторые из этих факторов, включая иммунный ответ, могут также являться причиной мутаций гена. Отмечено, что гормональный статус и эпигенетические факторы

(например, лекарственные препараты, аллергены) оказывают существенное влияние на клинические проявления болезни Хейли-Хейли [48, 58, 109, 209].

Безусловно, патогенетический механизм формирования и развития акантолиза сложен и требует внесения определенной ясности: возможно изменение структуры молекул адгезии может быть связано или с антителами, направленными против молекул адгезии, или в результате мутаций в гене АТР2С1, или существование одновременно того и другого. Принимая во внимание возможность участия самых различных механизмов возникновения болезни Хейли-Хейли, эта проблема нуждается в развитии и дальнейшем исследовании, в том числе на молекулярно-биологическом уровне.

Глава II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования.

Работа выполнена на основании ретроспективного анализа историй болезни 36 пациентов, проспективного клинического исследования и изучения биологического материала 24 больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли. За период с 1993 по 2013 гг. установлен первичный диагноз данного дерматоза 36 пациентам. Обследование больных проводилось в отделении дерматовенерологии и дерматоонкологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной клинический кожно-венерологический диспансер», на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Государственного бюджетного учреждения здравоохранения г. Москвы «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы».

Среди больных семейной доброкачественной хронической пузырчаткой Гужеро-Хейли-Хейли было 15 мужчин и 21 женщина в возрасте от 25 до 77 лет (средний возраст $47,75 \pm 12,4$ лет). У всех пациентов патологический процесс локализовался на коже с вовлечением одновременно видимых слизистых оболочек только в одном случае из обследованных 36 больных. В каждом случае диагноз заболевания ставился на основании анамнестических сведений, клинико-морфологической картины, феномена Никольского, результатов цитологического и патоморфологического методов исследования.

При поступлении в отделение всем больным было проведено комплексное обследование, включавшее исследование клинического и биохимического анализа крови, коагулограмму, общий анализ мочи, регистрацию электро-

кардиограммы (ЭКГ), рентгеноскопию органов грудной клетки, пищевода, желудка, эзофагогастродуоденоскопию (ЭФГДС), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и другие исследования. При показаниях больные были консультированы врачами других специальностей (терапевт, психотерапевт, акушер-гинеколог, эндокринолог, физиотерапевт, офтальмолог, невролог, оториноларинголог, генетик). Цитологическое исследование мазков-отпечатков со дна эрозий проведено 21 пациенту болезнью Хейли-Хейли в лаборатории ГБУЗ МО МОККВД. Гистологическое исследование биоптата пораженного с захватом клинически интактных участков кожи проведено 29 больным данным генодерматозом в отделении патоморфологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Иммунологические и иммуногистохимические исследования проводились на базе ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России» и ГБУЗ г. Москвы «Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы». С целью определения особенностей иммунологических и иммуноморфологических признаков болезни Хейли-Хейли (циркулирующие антитела и фиксированные иммунные комплексы) были использованы методы меченых антител (прямой и непрямой методы иммунофлюоресценции). Непрямым методом иммунофлюоресценции выявляли циркулирующие антитела в сыворотке крови больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, используя различные субстраты (нормальная кожа человека и млекопитающих (кожа телят, кролика, крысы, мыши), сердце телят) [5]. Исследованию подверглись сыворотки 16 больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли. В качестве контроля использовали нормальную сыворотку (животных и человека, включая здоровых родственников больной, страдающей болезнью Хейли-Хейли) и сыворотку 7 больных разными кожными болезнями (буллезный пемфигоид, себорейный дерматит, хроническая истинная экзема, многоформная эксудативная эритема, красный плоский лишай).

Изучение особенностей отложения иммуноглобулинов основных классов (А, М, G), С3 компонента комплемента и фибрина проведено в 35 биоп-

татах клинически интактных, пораженных и ранее пораженных участков кожи 24 больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли. В качестве контроля использованы биоптаты кожи практически здоровых лиц, включая близких родственников больной, страдающей болезнью Хейли-Хейли, и 7 больных разными кожными заболеваниями (хроническая экзема, многоформная эксудативная эритема, красный плоский лишай, буллезный пемфигоид). Во всех случаях изучались серийные срезы препаратов. С целью изучения состояния ряда структур десмосомального аппарата эпидермиса и определения молекулярно-биологических мишеней при болезни Хейли-Хейли применяли непрямой метод иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител. Для изучения характера экспрессии антигенов межклеточных соединений (десмосом) использовали моноклональные антитела, специфичные к молекулам адгезии кадгеринового комплекса, десмосомальному протеину (десмоплакин I), плакоглобину и белку цитоскелета (цитокератин 5). С целью определения экспрессии выше указанных структур десмосом (кадгериновый комплекс, плакоглобин, десмосомальный протеин I типа, цитокератин 5) исследованы 26 биоптатов кожи 19 больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, из них 15 биоптатов с клинически интактного участка кожи, 7 – с очага поражения и 4 – с ранее пораженного участка кожи. В качестве контроля исследованы биоптаты кожи 5 здоровых лиц, включая родственников больной, страдающей болезнью Хейли-Хейли, и 7 больных разными кожными патологиями (аутоиммунная пузырчатка, буллезный пемфигоид, приобретенный буллезный эпидермолиз).

2.2. Обработка биопсийного материала.

Взятие биопсии кожи проводилось под местной анестезией 2% раствором новокаина или лидокаина. Кусочки тканей кожи размером 0,3x0,5 см замораживали при -20°C. Срезы толщиной 5 мкм готовили в микротом-криостате (-20°C). Часть серийных срезов использовали в нефиксированном виде, а другую часть предварительно обрабатывали мягко денатурирующей 40% водной смесью этанола при комнатной температуре. Криостатные серийные

срезы, фиксированные 96° этанолом, окрашивали гематоксилином и эозином для морфологического контроля.

2.3. Метод выявления фиксированных антител.

Применяли классический и модифицированный прямой метод иммунофлюоресценции [1, 4, 5, 24] с использованием моноспецифических люминесцирующих сывороток против основных классов иммуноглобулинов (G, A, M), производства ФГБУ «НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» АМН РФ (Филиал «Медгамал» ФГБУ «НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» АМН РФ), против С3 компонента комплемента (CHEMICON, Австралия) и против фибриноген/фибрина (ДАКО СУТОМАТИОН, Дания). Криостатные срезы, помещенные на предметное стекло, подсушивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Часть срезов предварительно обрабатывали мягко денатурирующими 40-60% смесями этанола при комнатной температуре в течение 1 мин с последующим их просушиванием в течение 5 мин. Затем срезы промывали в физиологическом растворе с фосфатным буфером (PBS), pH 7,0-7,4, в течение 3-5 мин и обрабатывали люминесцирующей сывороткой (метка изотиоцианатом флюоресцеина) против иммуноглобулинов классов G, M, A, С3 компонента комплемента и фибриноген/фибрина в течение 30 мин. Вновь промывали PBS 3-5 мин. Заключили в 60% нейтральный глицерин под покровное стекло. С целью предохранения срезов от выгорания в люминесцентном микроскопе в глицерин добавляли кристаллик пара-фенилендиамина [5, 14]. Исследовали срезы в люминесцентном микроскопе LEIKA DM 4000B производства Leica Microsystems Nussloch GmbH (ФРГ) с объективом 40.

2.4. Метод выявления циркулирующих антител.

С целью выявления циркулирующих антител к антигенам межклеточной субстанции эпидермиса применяли непрямой метод иммунофлюоресценции [4, 5, 24] в модифицированном его варианте. Срезы готовили из тканей кожи человека и ряда видов лабораторных животных (теленка, мыши, крысы, кролика) и использовали в фиксированном виде в 100% холодном (4°C) ацетоне в течение 3-5 мин с последующей промывкой в PBS (pH 7,0-

7,4) в течение 3-5 мин. Затем срезы сначала обрабатывали исследуемой (промежуточной) немеченой сывороткой. Сыворотку использовали в максимально большом числе разведений, учитывая самое большое разведение, которое давало четкую положительную реакцию. Срезы обрабатывали при температуре 37,0-37,2°C во влажной камере в течение 45 мин. Затем промывали 3-5 мин PBS (pH 7,0-7,4), обрабатывали меченой сывороткой против иммуноглобулина человека класса G в течение 30 мин при комнатной температуре, снова промывали 3-5 мин PBS. Заключали в 60% нейтральный глицерин под покровное стекло. Для предохранения срезов от выгорания в люминесцентном микроскопе в глицерин добавляли кристаллик пара-фенилендиамина [5, 14]. Одновременно ставили положительный и отрицательный контроли. Для отрицательного контроля использовали нормальную сыворотку (человека или животного) в тех же разведениях и инкубировали на срезе столько же времени, как и испытуемую сыворотку, содержащую антитела. Для положительного контроля использовали сыворотку, заведомо известно содержащую антитела против изучаемого антигена.

С целью выявления циркулирующих антител к антигенам миокарда и его компонентам применяли непрямой метод иммунофлюоресценции. Криостатные срезы миокарда телят толщиной 5 мкм готовили в микротом-криостате (-20°C) и использовали в фиксированном виде в 100% холодном (4°C) ацетоне в течение 10 мин. После тщательной промывки сменяемым физиологическим раствором с фосфатным буфером (PBS), pH 7,0-7,4, в течение 3-5 мин срезы обрабатывали исследуемой (первичной) немеченой сывороткой больного (сыворотку применяли в максимально большом числе разведений) и выдерживали в течение 18 ч при 4°C во влажной камере. После промывки в течение 3-5 мин PBS (pH 7,0-7,4) срезы обрабатывали люминесцирующей сывороткой против иммуноглобулина человека класса G в течение 30 минут во влажной камере при комнатной температуре, вновь промывали PBS в течение 3-5 минут и закливали в 60% нейтральный глицерин под покровное стекло. С целью предохранения срезов от выгорания в люминесцент-

ном микроскопе в глицерин добавляли кристаллик пара-фенилендиамина [5, 14]. Учитывали самое большое разведение сыворотки, которое давало четкую положительную реакцию.

2.5. Выявление экспрессии ряда антигенов десмосомального аппарата (кадгериновый комплекс, плакоглобин, десмосомальный протеин) многослойного плоского эпителия.

При исследовании ряда антигенов десмосом эпидермиса больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, использовали моноклональные антитела (МкАТ) к кадгериновому комплексу (SIGMA, США), десмосомальному протеину (SIGMA, США) и плакоглобину (ZIMED, США). В непрямом методе иммуофлюоресценции применяли люминесцирующие сыворотки против иммуноглобулинов мыши (НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи АМН РФ; ИМТЕК, Москва). Криостатные срезы толщиной 5 мкм готовили в микротом-криостате (-20°C). Использовали срезы в фиксированном виде в 100% холодном (4°C) ацетоне в течение 10 мин. При нанесении МкАТ к одному из изучаемых белковых компонентов десмосомального аппарата эпидермиса на срезы препараты выдерживали в течение 18 ч при 4°C во влажной камере. После промывки в течение 3-5 мин PBS (pH 7,0-7,4) срезы обрабатывали люминесцирующей сывороткой против иммуноглобулинов мыши в течение 30 мин при температуре 37,0-37,2°C во влажной камере, вновь промывали PBS (pH 7,0-7,4) 3-5 мин и заключали под покровное стекло в 60% нейтральный глицерин. Исследовали препараты с помощью люминесцентного микроскопа LEICA DM4000B производства Leica Microsystems Nussloch GmbH, ФРГ.

2.6. Выявление белка цитоскелета – цитокератина 5.

Использовали МкАТ серии А6/1 к цитокератину 5 (предоставлены Э.И. Дробышевой, НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи АМН РФ, Москва) [2, 11]. В непрямом методе иммуофлюоресценции применяли люминесцирующие сыворотки против иммуноглобулинов мыши (НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи АМН РФ, Москва).

Криостатные срезы кожи толщиной 5 мкм готовили в микротом-криостате (-20°C). Использовали срезы в нефиксированном виде. При нанесении МкАТ на срезы препараты выдерживали в течение 18 ч при 4°C во влажной камере. После промывки в течение 10 мин в PBS (рН 7,0-7,4) срезы обрабатывали люминесцирующей сывороткой против иммуноглобулинов мышей в течение 30 мин при комнатной температуре во влажной камере, вновь промывали PBS (рН 7,0-7,4) 10 мин и заключали в 60% нейтральный глицерин под покровное стекло. Исследовали препараты с помощью люминесцентного микроскопа LEIKA DM4000B производства Leica Microsystems Nussloch GmbH, ФРГ.

2.7. Микрофотографирование.

Криостатные срезы, обработанные люминесцирующими сыворотками или моноклональными антителами, мечеными FITC, фотографировали с помощью цифрового фотоаппарата NIKON coolpix 4500 на люминесцентном микроскопе LEIKA DM4000B производства Leica Microsystems Nussloch GmbH (ФРГ).

2.8. Статистическая обработка.

При создании первичной базы данных использовался редактор электронных таблиц MS Excel 2010. Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10. Сравнение бинарных и номинальных показателей между двумя группами проводилось с использованием критерия Хи-квадрат. Для сравнения связанных (парных) выборок применялся непараметрический критерий Вилкоксона. При описании данных, распределение которых отличалось от нормального закона, рассчитывались медиана и квантили. При нормальном распределении данные представлены как среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Уровень статистической значимости был зафиксирован при значении 0,05.

Глава III. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА БОЛЕЗНИ ХЕЙЛИ-ХЕЙЛИ

За период с 1993 по 2013 гг. в отделении дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского было госпитализировано 36 пациентов, страдающих болезнью Хейли-Хейли (синоним: семейная доброкачественная хроническая пузырчатка Гужеро-Хейли-Хейли). Процент больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, составил 0,29% от всех госпитализированных больных разными кожными болезнями. При этом 66,7% приходилось на лица женского пола, 33,3% – на лица мужского пола. На рис. 3.1 представлена многолетняя динамика заболеваемости болезнью Хейли-Хейли по отношению ко всем госпитализированным больным с разными кожными болезнями.

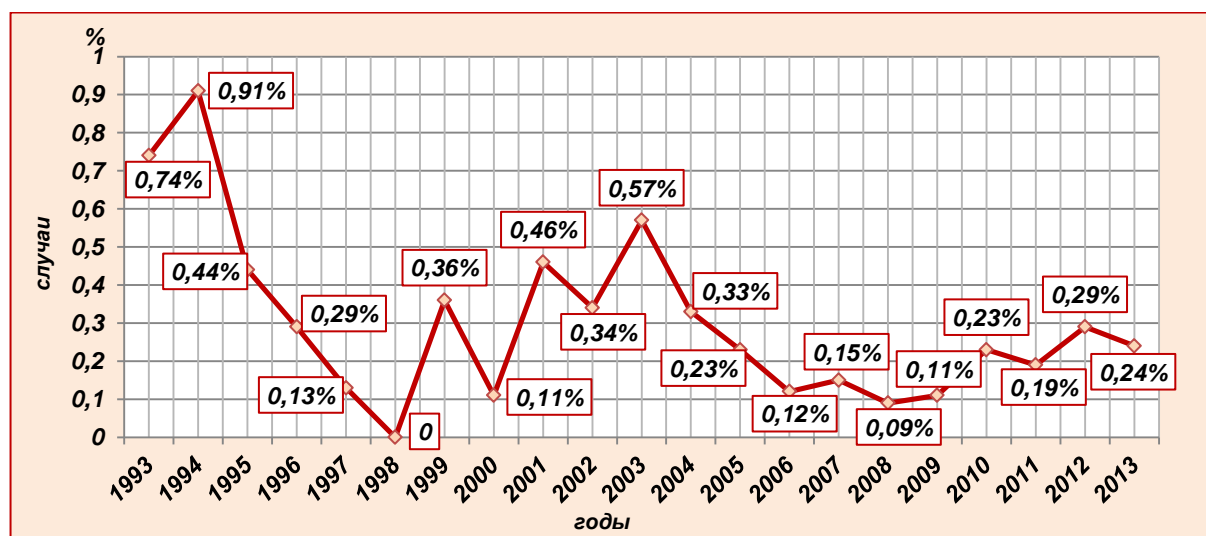


Рисунок 3.1. Многолетняя динамика заболеваемости болезнью Хейли-Хейли в процентах по отношению ко всем госпитализированным больным с разными кожными болезнями на основе календарных лет.

Как видно из рис. 3.1 анализ динамики показателей стационарного лечения за период с 1993 по 2013 гг. показал тенденцию к снижению числа госпитализированных больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, от 0,74% до 0,24% случаев в год.

Среди больных семейной доброкачественной хронической пузырчаткой Гужеро-Хейли-Хейли было 15 мужчин и 21 женщина в возрасте от 25 до

77 лет (средний возраст $47,75 \pm 12,4$ лет). Распределение пациентов по полу и возрасту на момент госпитализации представлено на рис. 3.2.

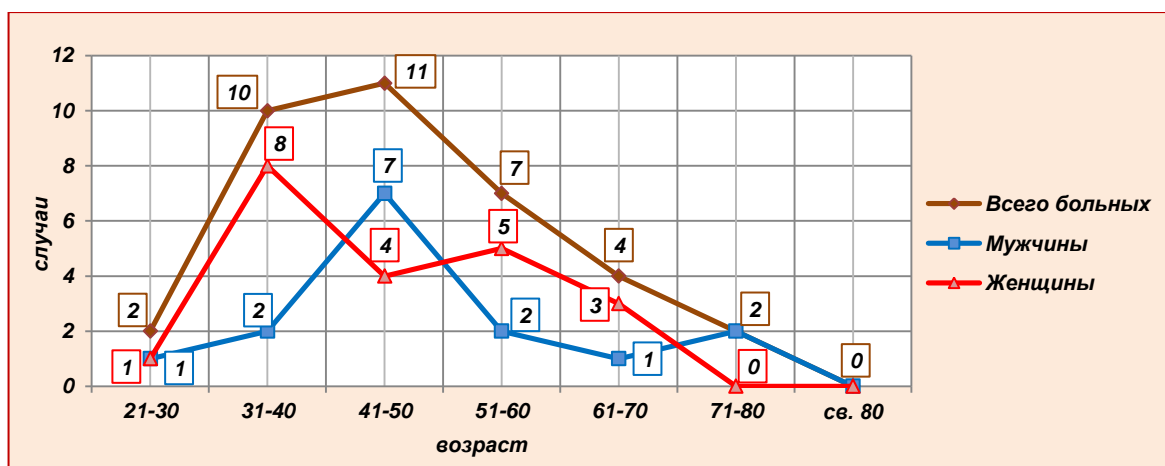


Рисунок 3.2. Распределение больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, по полу и возрасту на момент госпитализации.

Как видно из рис. 3.2 болезнью Хейли-Хейли женщины страдали несколько чаще, чем мужчины (соотношение женщин к мужчинам составляет 1,4:1). Возрастной диапазон пика заболеваемости пациентов приходился на возраст от 41 года до 50 лет и совпадал с пиком заболеваемости у мужчин (46,7% от общего числа больных мужского пола). Пик заболеваемости у женщин приходился на возраст от 31 года до 40 лет (38,1% от общего числа больных женского пола).

Сроки постановки диагноза с момента манифестации первых признаков болезни составляли от 1 месяца до 47 лет (в среднем $13,57 \pm 12,3$ года). Распределение больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, по полу относительно длительности заболевания представлено на рис. 3.3.

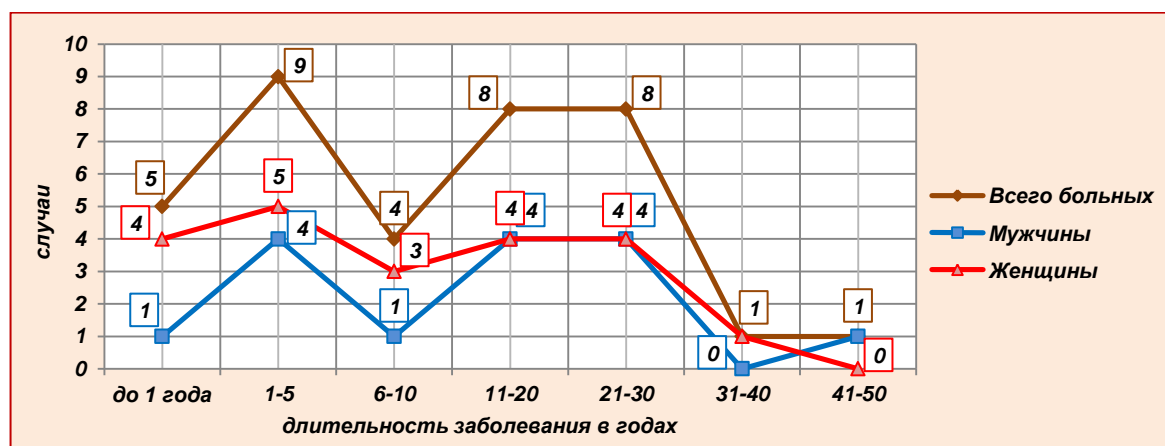


Рисунок 3.3. Распределение больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, по полу относительно длительности заболевания.

Как видно из рис. 3.3 в 14 (38,9%) случаях диагноз был выставлен в течение первых 5 лет, в 8 (22,2%) случаях – в течение 11-20 лет и в 8 (22,2%) других случаях – в течение 21-30 лет. У женщин обращаемость в течение первого года от начала заболевания была выше (19%), чем у мужчин (6,7%).

Среди женщин наиболее частая (23,8%) обращаемость приходилась на срок от 1 года до 5 лет и по 19% – на сроки 11-20 и 21-30 лет. У мужчин максимальная обращаемость наблюдалась при длительности заболевания от 1 года до 5 лет, от 11 до 20 лет и от 21 до 30 лет (по 26,7% соответственно). После 30 лет болезни обращаемость за медицинской помощью резко снижалась как у мужчин (6,7%), так и у женщин (4,8%).

Среди больных семейной доброкачественной хронической пузырчаткой Гужеро-Хейли-Хейли преобладали (80,6%) жители города, из них – 17 (58,6%) женщин и 12 (41,4%) мужчин. 19,4% случаев приходилось на жителей сельской местности, из них – 4 (57,1%) женщины и 3 (42,9%) мужчины.

Клинические проявления болезни Хейли-Хейли у обследованных пациентов были связаны с поражением как кожного покрова, так и видимых слизистых оболочек. Патологический процесс преимущественно (66,7%) носил генерализованный характер с вовлечением кожного покрова одновременно разных анатомических областей тела (рис. 3.4).

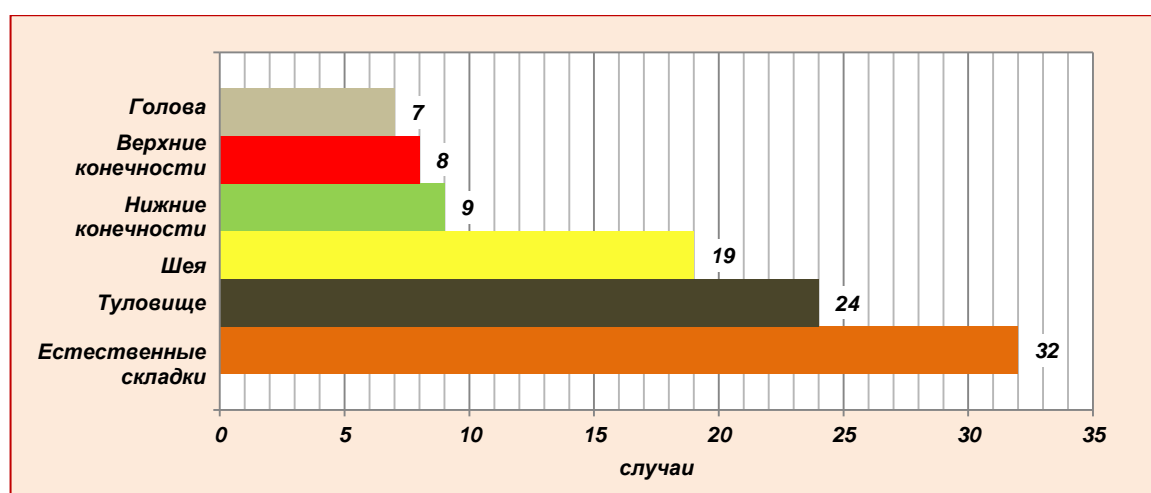


Рисунок 3.4. Локализация патологического кожного процесса у больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, на момент госпитализации.

Как видно из рис. 3.4 наиболее излюбленной локализацией патологического процесса являлась кожа в области естественных складок (88,9%,

$p < 0,05$), туловища (66,7%) и заднебоковой поверхности шеи (52,8%). Реже поражались кожные покровы в области верхних и нижних конечностей (22,2% и 25% соответственно) и головы (19,4%).

Распределение локализации патологического кожного процесса у больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, по полу представлено на рис. 3.5.

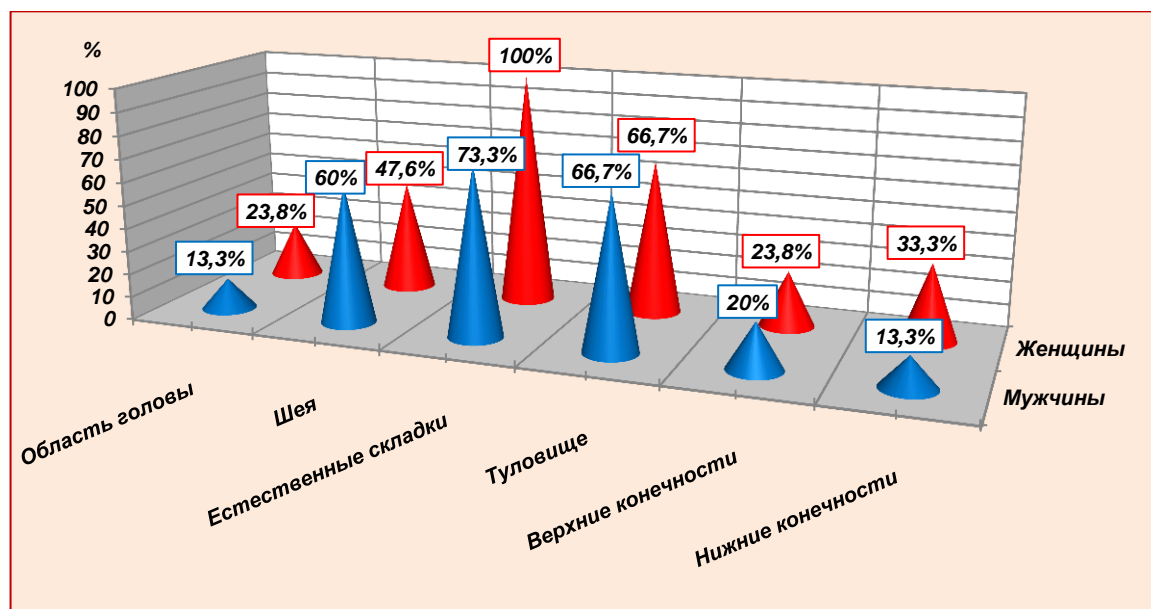


Рисунок 3.5. Распределение локализации патологического кожного процесса у больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, по полу на момент госпитализации.

При проведении сравнительной характеристики локализации патологического процесса по полу на момент госпитализации было выявлено, что у женщин кожа в области естественных складок была вовлечена в 100% случаев ($p=0,0121$). 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).

В табл. 3.1 представлены более подробные данные о локализации патологического процесса у больных семейной доброкачественной хронической пузырчаткой Гужеро-Хейли-Хейли на момент госпитализации.

Как видно из табл. 3.1 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%) (рис. 3.6, а, б). Причем у женщин преобладало поражение в области подмышечных впадин (81%, $p=0,0117$), а у мужчин – паховых складок (72,7%).

Таблица 3.1.

**ЛОКАЛИЗАЦИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА У БОЛЬНЫХ,
СТРАДАЮЩИХ БОЛЕЗНЬЮ ХЕЙЛИ-ХЕЙЛИ, НА МОМЕНТ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ**

Локализация очагов поражения на участках кожного покрова		Всего больных	Пол	
		Количество (%) n=36 (100%)	Мужчины (%) n=15 (100%)	Женщины (%) n=21 (100%)
Область головы	Всего пациентов с поражением кожи головы, из них:	7 (19,4%)	2 (13,3%)	5 (23,8%)
	1. Волосистая часть головы	4 (57,1%)	1 (50%)	3 (60%)
	2. Лицо (периоральная, скуловая, подбородочная области)	6 (85,7%)	1 (50%)	5 (100%)
Шея (заднебоковая поверхность)		19 (52,8%)	9 (60%)	10 (47,6%)
Естественные складки	Всего пациентов с поражением кожи естественных складок, из них:	32 (88,9%)¹	11 (73,3%)	21 (100%)²
	1. Подмышечные впадины	23 (71,9%)	6 (54,5%)	17 (81%)³
	2. Складки под молочными железами (у женщин)	15 (71,4%)	0	15 (71,4%)⁴
	3. Складка под животом	3 (9,4%)	1 (9,1%)	2 (9,5%)
	4. Паховые складки	16 (50%)	8 (72,7%)	8 (38,1%)
	5. Область промежности	4 (12,5%)	2 (18,2%)	2 (9,5%)
	6. Межъягодичная складка (в т. ч. перианальная область)	3 (9,4%)	3 (27,3%) ⁵	0
	7. Область локтевого сгиба	5 (15,6%)	2 (18,2%)	3 (14,3%)
	8. Подколенная ямка	4 (12,5%)	3 (27,3%)	1 (4,8%)
9. Заушная область	2 (6,3%)	0	2 (9,5%)	
Туловище	Всего пациентов с поражением кожи туловища, из них:	24 (66,7%)	10 (66,7%)	14 (66,7%)
	1. Область грудной клетки	7 (29,2%)	3 (30%)	4 (28,6%)
	2. Область живота	11 (45,8%)	3 (30%)	8 (57,1%)
	3. Боковые поверхности туловища	2 (8,3%)	0	2 (14,3%)
	4. Область лопаток и межлопаточная область	16 (66,7%)	5 (50%)	11 (78,6%)
5. Область поясицы	15 (62,5%)	5 (50%)	10 (71,4%)	
Верхние конечности	Всего пациентов с поражением кожи верхних конечностей, из них:	8 (22,2%)	3 (20%)	5 (23,8%)
	1. Поражение кожи проксимального отдела (плечевой пояс)	5 (62,5%)	1 (33,3%)	4 (80%)
	2. Поражение кожи дистального отдела (кисть, предплечье)	7 (87,5%)	3 (100%)	4 (80%)
Нижние конечности	Всего пациентов с поражением кожи нижних конечностей, из них:	9 (25%)	2 (13,3%)	7 (33,3%)
	1. Поражение кожи проксимального отдела (бедро)	9 (100%)	2 (100%)	7 (100%)
	2. Поражение кожи дистального отдела (стопа, голень)	0	0	0

Примечание: достоверность: ¹ - p<0,05, ² - p=0,0121, ³ - p=0,0117, ⁴ - p=0,0000, ⁵ - p=0,0323.

Кроме того, вовлечение кожи в области межъягодичных складок (27,3%, p=0,0323) наблюдалось только среди лиц мужского пола, а под мо-

лочными железами (71,4%, $p=0,0000$) и заушной области (9,5%) – только среди лиц женского пола (рис. 3.6, в, г). Вовлечение в патологический процесс кожи в области подколенных ямок и локтевого сгиба несколько чаще встречалось у мужчин в 27,3% и 18,2% случаев соответственно.

Поражение кожных покровов туловища в равной степени (по 66,7%) наблюдалось как у мужчин, так и у женщин с преимущественным вовлечением кожи области лопаток и поясницы (рис. 3.6, д-ж). Вовлечение кожного покрова в области боковых поверхностей туловища (14,3%) отмечалось только среди представительниц женского пола (рис. 3.6, з).

Локализация высыпаний на коже в области шеи несколько чаще наблюдалась у мужчин (60%), чем у женщин (47,6%) (рис. 3.6, и). Вовлечение кожного покрова в области нижних конечностей отмечалось поражением только их проксимальных отделов (задняя и внутренняя поверхности бедер) как у мужчин, так и у женщин.

Кожные покровы верхних конечностей страдали как у женщин (23,8%), так и у мужчин (20%). При этом у представительниц женского пола проксимальные и дистальные отделы верхних конечностей в патологический процесс вовлекались в равной степени. У мужчин отмечено преимущественное поражение кожи дистальных отделов верхних конечностей.

Вовлечение кожного покрова области головы наблюдалось в 7 (19,4%) случаях из 36 обследованных больных. При этом патология чаще (23,8%) встречалась у женщин с преимущественным поражением кожи лица. У мужчин (13,3%) кожные покровы в области лица и волосистой части головы вовлекались в равной степени.

Клиническая картина семейной доброкачественной хронической пузырчатки Гужеро-Хейли-Хейли имела истинный полиморфизм с наличием первичных и вторичных морфологических элементов.

Среди первичных морфологических элементов при данном заболевании отмечались эритематозные пятна диаметром от нескольких миллиметров до десяти и более сантиметров различной конфигурации с четкими граница-

ми; пузырьки диаметром до 2-3 мм с вялой покрывкой, прозрачным или серозным содержимым, расположенными на гиперемизированном фоне; папулы до 0,5 см в диаметре, склонные к слиянию и формированию бляшек (рис. 3.7, а-г). При присоединении вторичной инфекции формировались пустулы до 2-3 мм в диаметре с серозно-гнойным содержимым, окруженные венчиком гиперемии (см. рис. 3.7, в).

Вторичные морфологические элементы представлены мелкими эрозиями с мокнущим дном, извилистыми трещинами и бороздами, которые располагались на поверхности бляшек, имеющих склонность к периферическому росту (рис. 3.7, д, е). 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 эксфолиации, покрытые геморрагическими корками (рис. 3.7, ж).

Как правило, на момент госпитализации патологический процесс носил генерализованный характер (66,7%). Страдали как женщины (71,4%), так и мужчины (60%), (клинические примеры 1-7, рис. 3.8-3.11). Локализованная форма встречалась реже (33,3%) и в большинстве случаев (40%) – у лиц мужского пола (клинические примеры 8, 9).

В табл. 3.2 представлена характеристика кожных высыпаний у пациентов болезнью Хейли-Хейли на момент госпитализации.

Таблица 3.2.

**ХАРАКТЕРИСТИКА КОЖНЫХ ВЫСЫПАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ БОЛЕЗНЬЮ ХЕЙЛИ-ХЕЙЛИ
НА МОМЕНТ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ**

Характеристика кожных высыпаний		Всего больных	Пол	
		Количество (%) 36 (100%)	Мужчины (%) 15 (100%)	Женщины (%) 21 (100%)
Распространенность кожных высыпаний:	1. Генерализованный	24 (66,7%)	9 (60%)	15 (71,4%)
	2. Локализованный	12 (33,3%)	6 (40%)	6 (28,6%)
Характер воспаления:	1. Островоспалительный	11 (30,6%)	8 (53,3%) ¹	3 (14,3%)
	2. Подостровоспалительный	25 (69,4%)	7 (46,7%)	18 (85,7%) ²
Симметричность кожных высыпаний:	1. Симметричная локализация	29 (80,6%)	11 (73,3%)	18 (85,7%)
	2. Асимметричная локализация	7 (19,4%)	4 (26,7%)	3 (14,3%)

Примечание: достоверность: ¹ - p=0,0122, ² - p=0,0122.

Как видно из табл. 3.2 процесс носил преимущественно подостровоспалительный (69,4%) и симметричный (80,6%) характер. Также у всех обследованных больных отмечалась склонность высыпаний к слиянию и формированию бляшек, имеющих тенденцию к периферическому росту.

В одном (2,8%) случае отмечено одновременное вовлечение кожного покрова и слизистых оболочек (малые и большие половые губы), что свидетельствует о наличии патологии [58, 93, 94, 99, 127, 191, 204, 228, 235] с вовлечением разных органов, покрытых многослойным плоским эпителием (полость рта, гениталий и конъюнктивы) (см. клинический пример 7).

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 веса, потливость, запоры, метеоризм, нарушение памяти.

При осмотре в 11,1% случаев были выявлены: положительный феномен Никольского (краевой); в 27,8% случаев – положительный феномен Кебнера (появление свежих высыпаний на месте травматизации кожного покрова) (см. рис. 3.7, а).

При цитологическом исследовании мазков-отпечатков со дна эрозий акантолитические клетки были обнаружены в 55,6% случаев.

Патоморфологическое исследование тканей очага поражения на коже было проведено 29 пациентам, из них у 20 (69%) пациентов 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 (рис. 3.12). У 8 (27,6%) других пациентов патоморфологическая картина напоминала таковую при вульгарной пузырчатке, и заключительный диагноз выставлялся с учетом анамнестических данных и клинической картины. У одной (3,4%) пациентки гистологическая картина соответствовала морфоло-

гическим изменениям, характерным для буллезного пемфигоида. В последнем случае патологический процесс протекал на фоне сахарного диабета I типа и носил генерализованный характер с одновременным поражением кожи и слизистой оболочки половых органов.

На основании комплексного клинико-морфологического и лабораторного методов исследования пациентам была диагностирована семейная доброкачественная хроническая пузырчатка Гужеро-Хейли-Хейли с последующим назначением терапии. Так, 20 (55,6%) пациентам проведено лечение системными глюкокортикостероидами (преднизолон, триамцинолон, метилпреднизолон, бетаметазон) с максимальной дозой от 5 мг до 100 мг в сутки в перерасчете на преднизолон в виде монотерапии (25%) или в комбинациях: с антибактериальными препаратами (45%), либо с препаратами сульфонового ряда (20%), либо с сеансами плазмафереза (10%).

В одном (2,7%) случае была назначена монотерапия препаратом сульфонового ряда. В остальных 15 (41,7%) случаях лечение проводилось антигистаминными препаратами (мебгидролин, хлоропирамин, клемастин, диметинден или прометазин) в комбинации с антибиотиками (доксциклин, метациклин, гентамицин) *per os*.

В ряде случаев дополнительно назначали препараты, обладающие десенсибилизирующими свойствами (магния сульфат, кальция глюконат, кальция хлорид, натрия тиосульфат).

Топическая терапия, главным образом, заключалась в назначении кортикостероидных кремов или мазей (бетаметазон+гентамицин+клотримазол, флуметазона пивалат+салициловая кислота, флуоцинолона ацетонид). В ряде случаев применяли препараты, обладающие регенерирующими свойствами (препараты серебра, лекарственные средства, содержащие декспантенол), резорцинол, метилтиониния хлорид, мази и пасты с антибактериальным и противовоспалительным действиями. Из физиотерапевтических процедур применяли поляризованный свет и лазеротерапию.

На фоне проводимого лечения у всех обследованных больных отмечалась положительная клиническая динамика в виде активной или полной эпителизации эрозий, регенерации трещин и эскориаций, отсутствия зуда и болезненности, улучшения общего самочувствия.

Известно, что основной причиной болезни Хейли-Хейли является генетически детерминированное нарушение синтеза или созревания тонофибрилл кератиноцитов, приводящее к дисфункции и гибели десмосом, что в свою очередь обуславливает ослабление межклеточных связей и приводит к акантолизу [59, 113, 122, 123]. Дефект наследуется по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью и экспрессивностью патологического гена [68, 74, 88, 137]. Однако не все члены семьи обязательно страдают данным дерматозом. Например, W. Raaschou-Nielsen, F. Reymann (1959 г.) выявили клинические признаки заболевания у 21 из 65 членов одной семьи; Н. Златкова и М. Костова (1981 г.) наблюдали 18 больных из 35 членов принадлежащих к одной семье, а А.А. Каламкарян с соавт. (1987 г.) из 16 больных семейный характер дерматоза установили у 8 человек [7]. Вместе с тем по данным литературы представлены сообщения об отсутствии семейного характера заболевания при семейной доброкачественной хронической пузырчатке Гужеро-Хейли-Хейли или в семье имеется только один больной [7].

Среди 36-ти обследуемых пациентов семейный анамнез прослеживался у 22 (61,1%, $p < 0,05$) пациентов. Среди родственников идентичная клиническая картина наблюдалась у матери или отца (по 36,4% случаев), у братьев и сестер (27,3% и 31,8% случаев соответственно), у дяди и тети (13,6% и 9,1% случаев соответственно). Также, со слов пациентов, подобные высыпания наблюдались у двоюродных родственников третьего поколения (двоюродные сестры 13,6%), у старших представителей (у бабушек – 27,3%), у двоюродных родственников первого поколения (двоюродная бабушка – 4,5%) и у младших представителей (у детей – дочери или сына – по 13,6% соответственно) семей по линии болеющего родителя. При этом данные высыпания рассматривались как аллергические дерматозы, гнойничковые или грибковые

заболевания кожи, по поводу которых родственники пациентов получали соответствующую терапию, порой десятилетиями, не приносящую положительный эффект.

Несмотря на то, что основными причинными факторами в возникновении болезни Хейли-Хейли являются мутации в гене АТР2С1, разнообразие клинической картины и отсутствие ее корреляции с типом мутации дефектного гена позволяет предположить существование дополнительных патогенетических факторов [70, 137].

Среди причин, способствующих началу и/или обострению болезни Хейли-Хейли, наиболее часто пациенты указывали на стресс (25%), механическую травматизацию (25%) и инсоляцию (19,4%) (рис. 3.13).

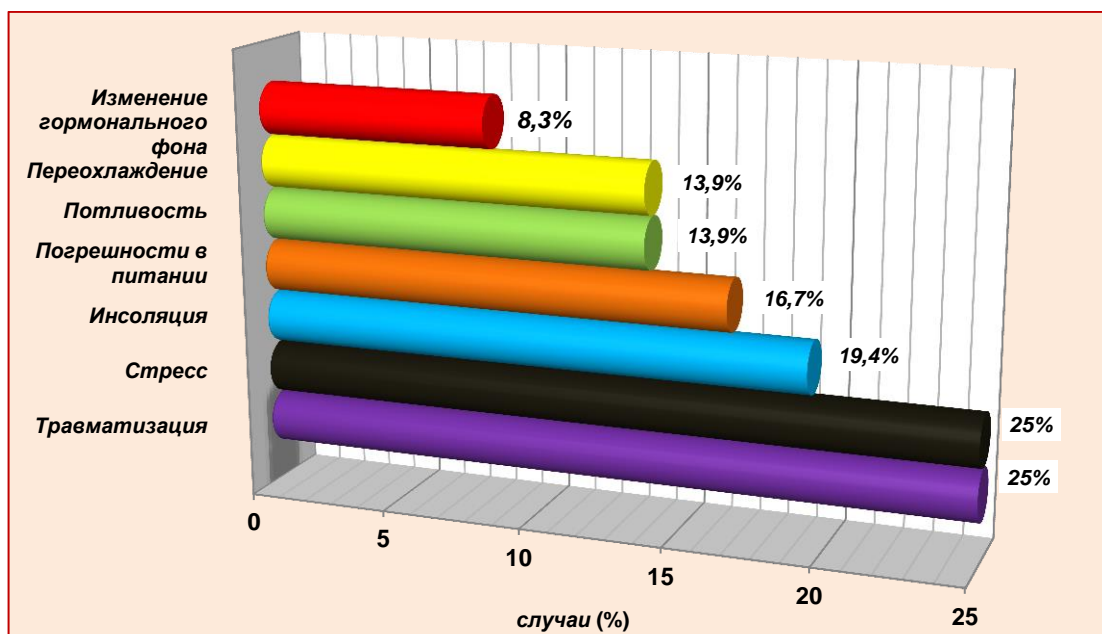


Рисунок 3.13. Факторы, способствующие началу и обострению болезни Хейли-Хейли.

В 16,7% случаев больные связывали начало обострения с погрешностями в питании (злоупотребление алкоголем, плодами citrusовых культур и ананасами, жареной и острой пищей). В ряде случаев пациенты указывали на повышенную потливость и переохлаждение с перенесенной острой респираторной вирусной инфекцией (по 13,9%). Две пациентки, страдающие болезнью Хейли-Хейли, отметили связь обострения заболевания с менструальным циклом (в предменструальный период и первую фазу); одна женщина начало заболевание связывает с беременностью, разрешившуюся родами, ко-

торые способствовали в дальнейшем генерализации патологического процесса. В одном случае обострение заболевания возникло на фоне аденомы миелолипомы надпочечника, в другом – пациент указывал на связь появления свежих высыпаний на коже в области подмышечных впадин с использованием спиртосодержащего дезодоранта.

Обращает на себя внимание, что у 14 (38,9%) больных отмечен отягощенный аллергоанамнез, порой с тяжелыми клиническими проявлениями (отек Квинке, токсидермия, хроническая крапивница). Среди аллергенов пациенты указывали на средства парфюмерно-косметической продукции и бытовой химии, латекс; пыльцу растений и укусы насекомых; лекарственные препараты (антибиотики, сульфаниламиды, анальгетики, витамины группы В, спазмолитики, антидепрессанты).

Начало обострения могло быть спровоцировано как одним триггерным фактором, так и комбинацией (38,9%) двух или более факторов. При этом факторы, провоцирующие патологический процесс, на протяжении всего периода болезни у одного и того же пациента могли быть различными.

Кроме того, 8 (22,2%) пациентов отмечали сезонность заболевания: возникновение обострения в осенне-весенний и/или зимний периоды. Так, 2 пациента указывали на ухудшение состояния весной; по одному пациенту – на осень и зиму; 3 пациента – на осенне-весенний период. Один пациент отмечал активность патологического процесса на протяжении всего осенне-зимне-весеннего периода. Известно, что холодный сезонный («переходный») период способствует общему ослаблению иммунитета, авитаминозу, эмоциональной лабильности, необходимостью ношения более теплой (сезонной) одежды и употребления в пищу большего количества продуктов с высоким содержанием жиров, плодов цитрусовых и алкоголя. Кроме того, эпидемический сезонный рост острых респираторных вирусных инфекций является серьезной иммунологической нагрузкой для организма человека.

Комплексное обследование больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, позволило в 3 (8,3%) случаях выявить ассоциацию этого наслед-

ственного буллезного дерматоза с другими аутоиммунными заболеваниями и иммунопатологическими состояниями, такими как аутоиммунный тиреозит, сахарный диабет I типа и бронхиальная астма (по одному случаю).

У 11 (30,6%) больных выявлена патология со стороны сердечно-сосудистой системы, среди которой наиболее часто выявлялась гипертоническая болезнь (81,8%, $p < 0,05$) (рис. 3.14).

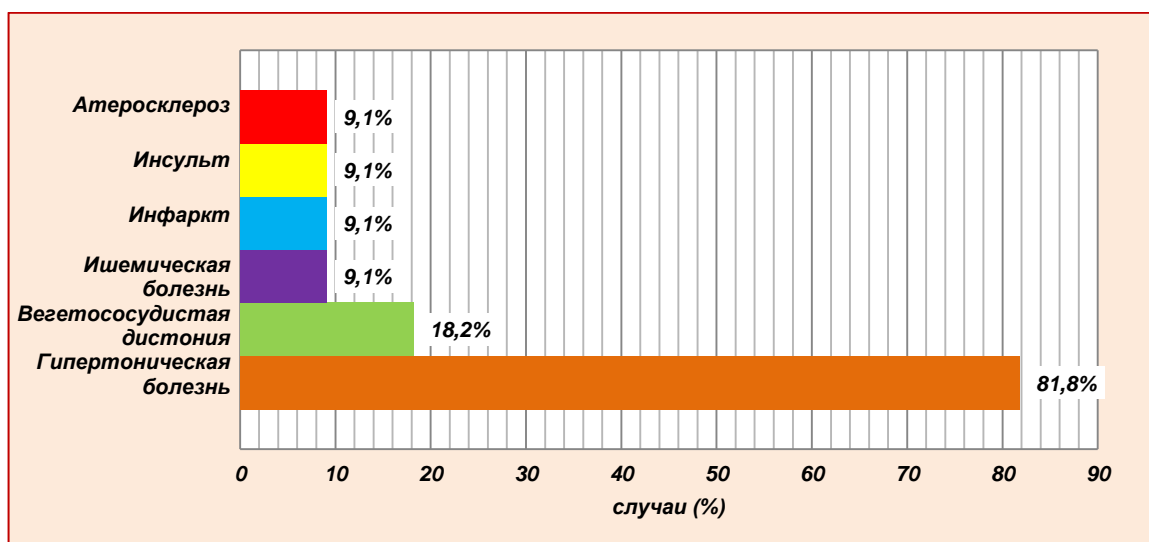


Рисунок 3.14. Патологии со стороны сердечно-сосудистой системы, сопутствующие болезни Хейли-Хейли на момент госпитализации.

Среди патологии со стороны желудочно-кишечного тракта (38,9%) наиболее часто диагностировались такие хронические заболевания как гастрит, панкреатит (по 28,6%) и гепатит, включая процессы смешанной вирусной этиологии (А и В) (21,4%) (рис. 3.15).

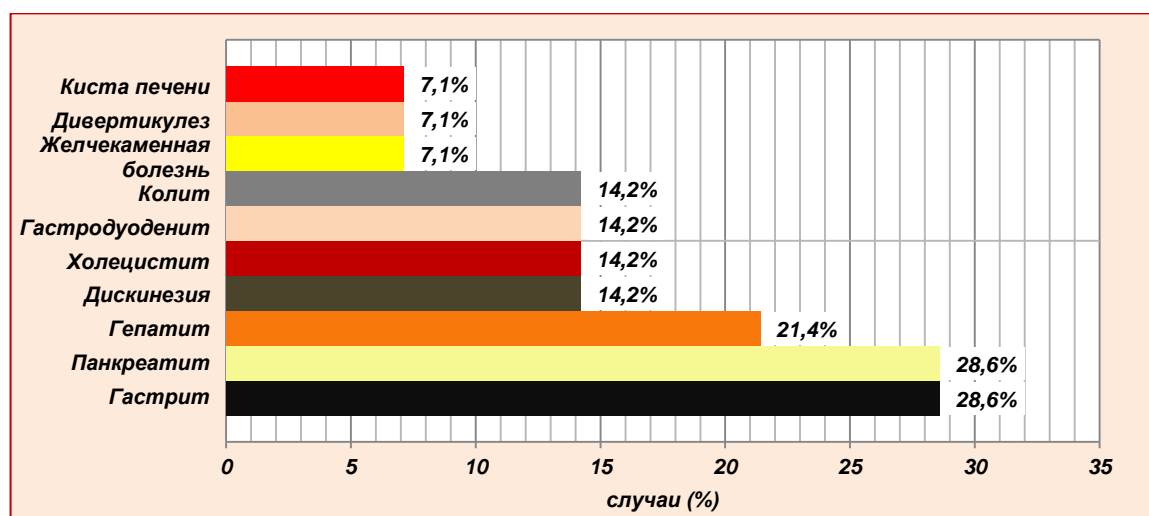


Рисунок 3.15. Патологии со стороны желудочно-кишечного тракта, сопутствующие болезни Хейли-Хейли на момент госпитализации.

Изменения со стороны нервной системы (19,4%) сопровождались астено-невротическими состояниями (3 случая), энцефалопатией (2 случая), сотрясением головного мозга с признаками внутричерепной гипертензией как результат черепно-мозговой травмы и болезнью Паркинсона (по одному случаю). Со стороны эндокринной системы (8,3%) выявлялись сахарный диабет 2 типа (2 случая) и узлы щитовидной железы (один случай). Среди хронических патологических состояний со стороны органов верхних и нижних дыхательных путей (11,1%) диагностировались ринофарингит, фарингит (по 1 случаю) и бронхит (2 случая). У 3 (8,3%) больных семейной доброкачественной хронической пузырьчаткой Гужеро-Хейли-Хейли среди воспалительных процессов со стороны органов мочевыделительной системы отмечены: цистит, хронический пиелонефрит и мочекаменная болезнь (по одному случаю). Изменения со стороны репродуктивной системы наблюдались у 8 (38,1%) женщин и 2 (13,3%) мужчин. Среди женщин наиболее часто диагностировалась миома матки (6 случаев). Фиброзно-кистозная мастопатия наблюдалась у 2 пациенток, у одной из которых – в сочетании с миомой матки. У одной женщины диагностирована киста яичника. Среди мужчин были выявлены такие патологии, как эректильная дисфункция и аденома предстательной железы (по одному случаю). Среди патологии органов чувств (16,7%) наблюдались сенсорная тугоухость (3 случая), миопия (один случай) и катаракта (2 случая) с последующей заменой хрусталика. Патология со стороны опорно-двигательного аппарата (13,9%) включала в себя артроз (3 случая), остеохондроз и остеопороз (по одному случаю). У одной (2,8%) пациентки, как выше было указано, клиническая картина болезни Хейли-Хейли развилась на фоне неопластического процесса (аденома-миелолипома с последующей эндоскопической ретроперитонеальной адреналэктомией с опухолью) [19].

Высказывается мысль о возможной роли мутации гена АТР2С1, кодирующего Ca^{2+} -транспортную АТФазу (SPCA1), синтезируемую клетками ткани всех органов, в формировании экстракутанного патологического фено-

типа, которое наблюдается в тяжелых случаях болезни Хейли-Хейли [19, 39, 204]. Для того чтобы подтвердить или опровергнуть данное предположение, необходимо дальнейший сбор данных об аналогичных документально зарегистрированных клинических случаях.

У 8 (22,2%) пациентов основной патологический процесс протекал на фоне инфекционных кожных заболеваний. Среди них – микоз гладкой кожи (один случай) и онихомикоз (4 случая), герпетическая инфекция (2 случая) и генитальный кандидоз (один случай).

Необходимо отметить, что в 52,8% случаев болезнь Хейли-Хейли протекала на фоне патологии со стороны внутренних органов и целых систем. При этом в 36,8% случаев отмечена сочетанная патология со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы.

В момент госпитализации только у 15 (41,7%) пациентов клинически была диагностирована болезнь Хейли-Хейли. Чаще всего подозревали аутоиммунную пузырчатку (38,9%), реже герпетиформный дерматит Дюринга (11,1), стрептостафилодермию (5,5%) и токсидермию (2,8%).

Разнообразие клинических проявлений болезни Хейли-Хейли, 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.

3.1. Особенности течения болезни Хейли-Хейли от манифестации до развития хронического процесса.

Семейная доброкачественная хроническая пузырчатка Гужеро-Хейли-Хейли, как известно, 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 [48, 58, 109].

Болеют как мужчины, так и женщины, нередко одновременно несколько членов одной семьи. Болезнь длится годами, рецидивы чередуются с полными или неполными ремиссиями.

В нашем исследовании среди 36 больных 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 – $35,5 \pm 13,6$ лет. Распределение больных относительно возраста начала заболевания и пола представлено на рис. 3.16.

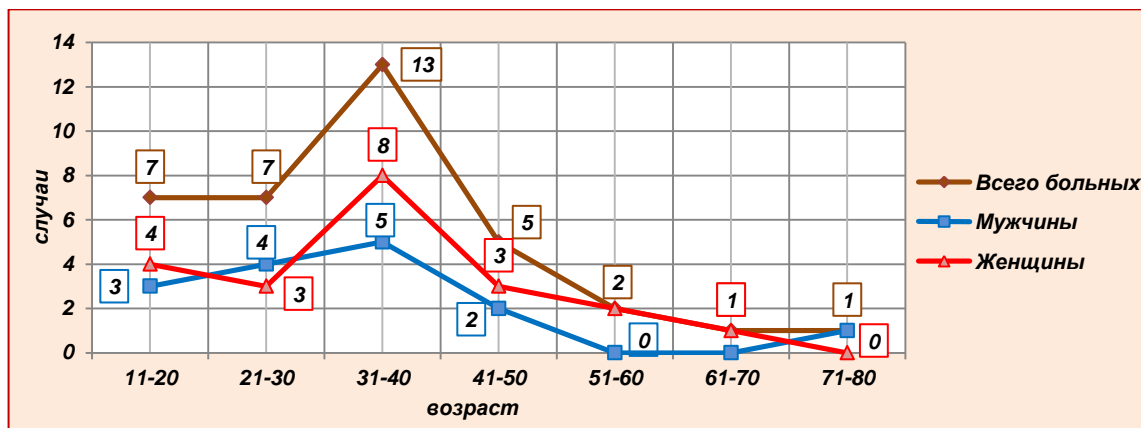


Рисунок 3.16. Распределение больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, относительно возраста начала заболевания и пола.

Как видно из рисунка 3.16 раннее начало заболевания (до 30 лет) было присуще как мужчинам, так и женщинам (46,7% и 33,3% соответственно). Основной же пик заболеваемости приходился на возраст 31-40 лет, что совпадает с мнением многих авторов [48, 58]. Более поздняя манифестация первых признаков болезни в возрасте от 41 года до 80 лет отмечалась значительно реже.

У всех пациентов первые признаки заболевания манифестировали только на коже без вовлечения слизистых оболочек (рис. 3.17).

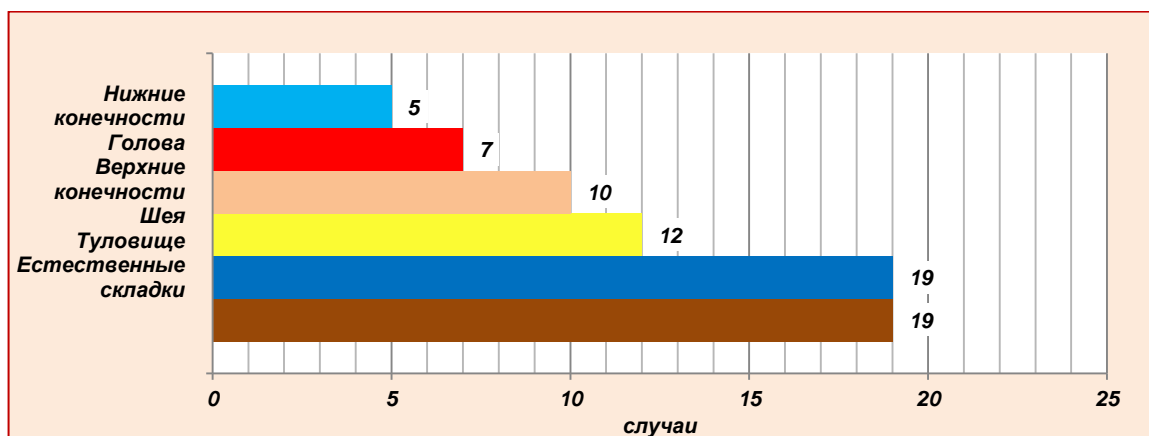


Рисунок 3.17. Локализация патологического кожного процесса у больных семейной доброкачественной хронической пузырчаткой Гужеро-Хейли-Хейли при манифестации.

При этом 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%).

Распределение локализации патологического процесса при манифестации болезни Хейли-Хейли у пациентов в зависимости от половой принадлежности представлено на рис. 3.18.

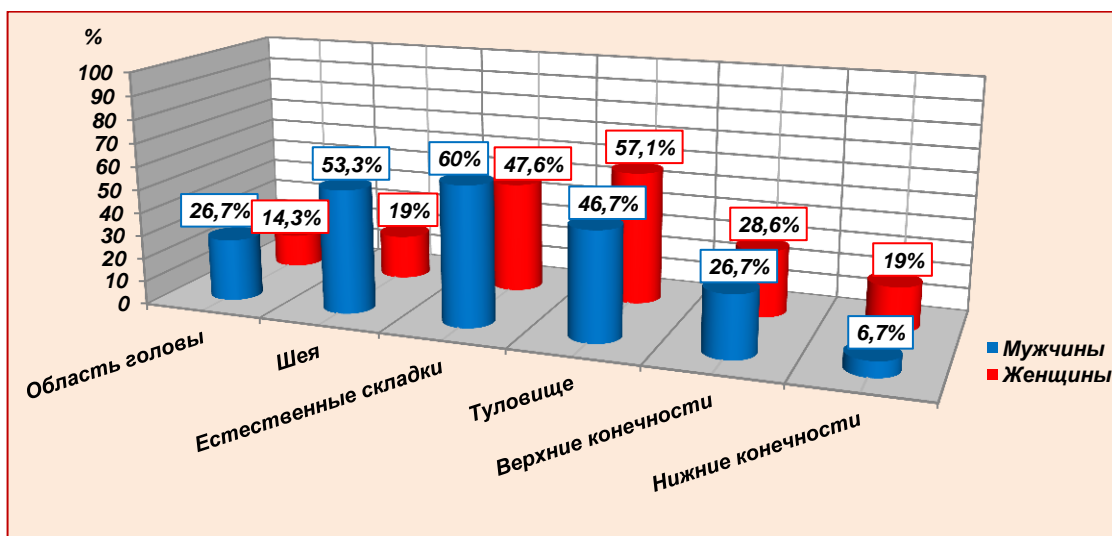


Рисунок 3.18. Распределение локализации патологического кожного процесса у больных семейной доброкачественной хронической пузырчаткой Гужеро-Хейли-Хейли по полу в момент манифестации заболевания.

При проведении сравнительной характеристики локализации кожного процесса по полу в момент манифестации заболевания было выявлено, что у женщин в первую очередь вовлекались в патологический процесс область туловища (57,1%) и естественные складки (47,6%), а у мужчин – естественные складки (60%), шея (53,8%, $p=0,0314$) и туловище (46,7%). При этом наиболее характерными первичными морфологическими элементами болезни Хейли-Хейли являлись пузырьки (77,8%, $p<0,05$) и эритематозные пятна (30,6%) (табл. 3.3).

Пузырьки, как правило, первоначально носили единичный характер, располагались на коже в области естественных складок (паховые, подмышечные) и/или туловища (преимущественно в межлопаточной области), име-

ли тенденцию к вскрытию с образованием эрозивных поверхностей и корочек.

Таблица 3.3.

ХАРАКТЕР ВЫСЫПАНИЙ ПРИ МАНИФЕСТАЦИИ БОЛЕЗНИ ХЕЙЛИ-ХЕЙЛИ

Характер высыпаний	Всего больных	Пол	
	Количество (%) 36 (100%)	Мужчины (%) 15 (100%)	Женщины (%) 21 (100%)
<i>пятна</i>	11 (30,6%)	5 (33,3%)	6 (28,6%)
<i>пузырьки</i>	28 (77,8%)	11 (73,3%)	17 (81%)
<i>бляшки</i>	2 (5,6%)	1 (6,7%)	1 (4,8%)
<i>пустулы</i>	3 (8,3%)	0	3 (14,3%)
<i>эрозии</i>	6 (16,7%)	2 (13,3%)	4 (19%)
<i>трещины</i>	1 (2,8%)	0	1 (4,8%)
<i>корки</i>	11 (30,6%)	4 (26,7%)	7 (33,3%)

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 пациент – 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. 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 диагностирована болезнь Хейли-Хейли. Чаще всего патологический процесс был расценен как экзема (7 случаев), герпетиформный дерматит Дюринга (5 случаев) и пиодермия (4 случая). Реже – аутоиммунная пузырьчатка, болезнь Дарье, нейродермит, дерматит (по 2 случая соответственно); буллезная форма красного плоского лишая, субкорнеальный пустулез, микоз гладкой кожи, опоясывающий лишай, фолликулярный кера-

тоз Кирле (по одному случаю соответственно). В ряде случаев патологический процесс был расценен как дерматит или дерматоз неясного генеза.

Лечение проводилось соответственно вышеуказанным клиническим диагнозам, на фоне которого наступала полная или неполная клиническая ремиссия длительностью от полугода до 4 лет и более. В ряде случаев (33,3%) несмотря на проводимую терапию процесс прогрессировал. При этом развитие и течение болезни носило индивидуальный характер с вовлечением в патологический процесс других 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 процессе развития хронического процесса клиническая картина приобретала выраженный полиморфизм с проявлением патогномичного признака болезни Хейли-Хейли: инфильтрированные очаги (бляшки) с испещренной их поверхностью глубокими извилистыми трещинами («извилины мозга»). Присутствие данного клинического признака позволяло диагностировать у больного болезнь Хейли-Хейли, но, как выше было указано, спустя годы (от 1-5 лет и более).

Назначение патогенетически обоснованной терапии позволяло снять остроту процесса в течение 7-10 дней при локализованной форме болезни и от недели до нескольких месяцев при генерализованном патологическом процессе. Известно, что правильно подобранная индивидуальная терапия способствует стойкой клинической ремиссии болезни на многие годы, обеспечивая работоспособность и социальную активность пациента.

Таким образом, принимая во внимание особенности клинической манифестации и течения болезни Хейли-Хейли на протяжении всего периода

жизни пациента, требуется продолжение углубленного изучения патологического процесса на молекулярно-биологическом уровне.

Клинические наблюдения генерализованной формы болезни Хейли-Хейли.

Пример 1. Обследована больная П., 44 лет (и/б № 9504, 2010 г.). Больна около 24 лет (с 20-летнего возраста). Впервые после переохлаждения на коже под молочными железами появились пятна ярко-розового цвета. Высыпания имели тенденцию к слиянию, на их поверхности возникали пузырьки, при вскрытии которых формировалась мокнущая поверхность. Диагностирован опоясывающий лишай. Проведена местная терапия дезинфицирующими средствами, мазью, содержащей ацикловир - без эффекта. Положительный эффект (полное разрешение высыпаний) достигнут с помощью топической терапии (флуметазона пивалат+салициловая кислота). Однако на протяжении всего последующего периода (в течение 20 лет) периодически появлялись подобные высыпания в период менструации. В 2006 году процесс принял генерализованный характер с захватом кожи в области боковых поверхностей туловища, спины и задней поверхности шеи. При цитологическом исследовании в мазках-отпечатках дна эрозий обнаружены акантолитические клетки. Заподозрена вульгарная пузырчатка. Больная впервые госпитализирована в 2006 году в кожную клинику МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. На основании клинико-морфологической картины, результатов гистологического (внутриэпидермальные супрабазальные пузыри с обилием акантолитических клеток в просвете; в дерме – очаговая периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация с примесью эозинофилов) и иммуногистохимического методов исследования (фиксация IgG местами в дерме, в ядрах клеток эпидермиса; иммуногистохимическая картина, характерная для истинной пузырчатки, отсутствовала) диагностирована доброкачественная семейная пузырчатка Гужеро-Хейли-Хейли. Проведено лечение: калия хлорид + кальция хлорид + магния хлорид + натрия гидрокарбонат + натрия хлорид + повидон-8 тыс. 200,0 мл внутривенно капельно, флуконазол 150 мг, ретинола пальмитат 150 тыс ЕД 1 раз в день, наружно: 0,25% раствор нитрата серебра, бетаметазон+гентамицин+клотримазол. Лечение с положительным эффектом: высы-

пания разрешились, сохранялись лишь единичные бляшки на коже в области задней поверхности шеи. В течение последующих 4 лет отмечалась ремиссия с периодическими незначительными обострениями (появление единичных пузырьков) перед менструацией. Самостоятельно применяла наружно флу-метазона пивалат+салициловая кислота с положительным эффектом. Около месяца назад после переохлаждения отметила появление свежих высыпаний. Госпитализирована в кожную клинику МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского 14.05.10. для обследования и лечения.

При поступлении общее состояние больной удовлетворительное. Ведущие жалобы: высыпания на коже, сопровождающиеся зудом. При осмотре: процесс распространенный, подостровоспалительный, симметричный. Локализован на коже лица, задней поверхности шеи с переходом на кожу волосистой части головы, заушной области, спины, в области подмышечных впадин, под молочными железами и в складках живота. На коже лица, шеи, заушной области процесс представлен ярко-красными пятнами диаметром от 1 см до 10 см, без четких границ, неправильной формы. На коже под молочными железами отмечаются бляшки размером от 2,5 см до 10 см в диаметре, покрытые серозно-гнойными корками, на поверхности которых отмечаются глубокие извилистые трещины по типу «мозговых извилин». На коже живота – бляшки ярко-розового цвета, покрытые серозно-гнойными корками, отмечаются очаги эксфолиации. На коже спины – пятна ярко-розового цвета на месте сдавления бюстгалтера; в области поясницы – крупная бляшка, поверхность которой представлена глубокими извилистыми трещинами, по периферии – мелкие эрозии. Симптом Никольского отрицательный. Феномен Кебнера – отрицательный. Видимые слизистые оболочки интактны. Ногтевые пластины утолщены. Субъективно беспокоят зуд, болезненность в местах высыпаний.

Из анамнеза: наследственность отрицает. Сопутствующие и перенесенные заболевания: скарлатина (1976 г.), тонзиллит 2 р/год, вегето-сосудистая дистония 2 ст. (с 2007 г.). Из перенесенных операций: аппендэктомия (1977

г.). Профессиональные вредности: контакт с азотной кислотой, гексогеном (химик-преподаватель).

При комплексном обследовании выявлен хронический фарингит в стадии обострения.

Проведено лечение: калия хлорид + кальция хлорид + магния хлорид + натрия гидрокарбонат + натрия хлорид + повидон-8 тыс. 200,0 мл внутривенно капельно через день, пентоксифиллин 5,0 мл на 200,0 мл физиологического раствора внутривенно капельно, клемастин 2,0 мл внутримышечно на ночь, кальция глюконат 10% 10,0 мл внутримышечно, доксициклин 0,1 г по 1 таблетке 2 раза в день 7 дней, ретинол+витамин Е по 1 таблетке 2 раза в день, хлоропирамин по 1 таблетке 3 раза в день, лигнин гидролизный по 2 капсулы 3 раза в день, диметинден 180 мг 1 раз в день, калия и магния аспарагинат по 1 таблетке 3 раза в день, местно: бетаметазон+гентамицин+клотримазол, крем с цинком и медью.

На фоне проводимой антибактериальной терапии возникла острая крапивница с развитием ангионевротического отека Квинке. В связи с этим аллергологом-иммунологом назначено: преднизолон 60 мг внутривенно капельно на 200,0 мл физиологического раствора № 3, фексофенадин 180 мг в сутки per os.

На фоне проводимого лечения отмечено улучшение общего самочувствия, свежих высыпаний не появлялось, эрозии на коже практически полностью эпителизировались, сохранялись лишь единичные эрозии, покрытые плотными сухими корками, на коже в области задней поверхности шеи. Субъективно зуд не беспокоил. Больная выписана под наблюдение дерматолога по месту жительства с рекомендациями продолжить прием лекарственных препаратов: ретинол+витамин Е по 1 капсуле 2 раза в день и лигнин гидролизный по 2 капсулы 3 раза в день в течение 2 недель; местно: крем с цинком и медью, солнцезащитные крема высокой степени защиты.

В течение последующих 4 лет (2010-2014 гг.) к врачу не обращалась. Однако волнообразное течение болезни со сменой периодов активного пато-

логического процесса на его «затихание» вынуждало пациентку периодически использовать топические глюкокортикостероиды с положительным эффектом. При этом факторы, провоцирующие обострение болезни, были различны. Это и применение спиртосодержащего дезодоранта, инсоляция, изменение гормонального фона за неделю до начала менструации, переохлаждение, а также острые респираторные вирусные инфекции. Последнее обострение возникло в апреле 2014 года после переохлаждения. На амбулаторном приеме (май 2014 года) пациентка предъявляла жалобы на высыпания на коже в области складок под молочными железами, живота, поясницы, задней поверхности шеи, сопровождающиеся зудом в местах высыпаний. При осмотре: процесс распространенный, островоспалительный, симметричный. Локализован на коже задней поверхности шеи с переходом на кожу волосистой части головы, под молочными железами, в складках живота и в области поясницы. На коже задней поверхности шеи в области перехода на волосистую часть головы процесс представлен пятном красного цвета округлой формы с четкими границами размером до 5 см в диаметре (рис. 3.8, а). На коже под молочными железами отмечаются эритематозные пятна с нечеткими границами размером от 1 см до 15 см в диаметре, на поверхности которых – мелкие эрозии с мокнущим дном, частично покрытые серозными чешуйкокорками. По периферии пятен наблюдаются высыпания пятнистопапулезного характера, единичные пузырьки с вялой покрывкой и серозным содержимым. На коже живота – единичные бляшки ярко-розового цвета с четкими границами размером до 5x9 см в диаметре, покрытые серозными корками, отмечаются очаги эксфолиации (рис. 3.8, б). На коже в области поясницы – участок гиперемии красного цвета с четкими границами размером до 20x30 см в диаметре, на поверхности которого – множественные папулезные элементы, линейные эксфолиации, мелкие извилистые эрозивные дефекты, частично покрытые серозными корками (рис. 3.8, в). Симптом Никольского отрицательный. Феномен Кебнера отрицательный. Видимые слизистые оболочки интактны. Ногтевые пластины утолщены. Субъективно беспокоят

зуд, болезненность в местах высыпаний. Рекомендовано: ретинол+витамин Е по 1 капсуле 2 раза в день, местно: бетаметазон+гентамицин+клотримазол 2 раза в день, солнцезащитные крема высокой степени защиты.

Пример 2. Обследован больной Б., 41 года (и/б № 17474, 2005 г.). Болен около 25 лет (с 15-летнего возраста). Впервые отметил появление эритематозно-сквамозных очагов на коже в области спины и шеи. Лечился самостоятельно с временным эффектом. Впервые обратился к дерматологу спустя 10 лет после манифестации первых признаков болезни. Диагностирована себорейная экзема. Проведено лечение (кальция глюконат, пиридоксаль фосфат по 1 таблетке 3 раза в день, клемастин 1,0 мл внутримышечно, местно: флу-метазона пивалат+салициловая кислота) без эффекта. Направлен в кожную клинику МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (и/б 13599, 1986 г.), диагностирована доброкачественная семейная пузырчатка Гужеро-Хейли-Хейли. Диагноз подтвержден гистологическим методом исследования (внутриэпидермальные надбазальные пузыри с обилием акантолитических клеток). В лечении: дексаметазон по 6 таблеток в день + димоцифон по 1 таблетке 2 раза в день с последующим снижением дозы дексаметазона до поддерживающей его дозы до 3 таблеток в день и полной отмены димоцифона. В дальнейшем на фоне самостоятельной отмены дозы дексаметазона (и/б 8301, 1987 г.) на коже в области подмышечных впадин и паховых складок появились свежие высыпания везикуло-буллезного характера. Проведено лечение (димоцифон по 1 таблетке 2 раза в день, преднизолон по 4 таблетки в день + дексаметазон по 6 таблеток в день, азатиоприн 50 мг 3 раза в день, мельдоний 0,5 г 1 раз в день) с временным положительным эффектом: сохранились высыпания на коже в области естественных складок. С 1990 года принимает преднизолон в дозе 40 мг в сутки per os с последующим снижением его дозы до 30 мг в сутки. В связи с обострением и распространением высыпаний на кожу туловища и конечностей в 2001 году проводилось повторное стационарное лечение в кожной клинике МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (и/б 12173). Получал лечение: преднизолон по 6 таблеток в сутки, калия и магния

аспарагинат по 1 таблетке 3 раза в день, оротовая кислота по 1 таблетке 3 раза в день, доксицилин по 1 таблетке 3 раза в день, флуконазол 150 мг, омепразол 20 мг на ночь, гепарин подкожно по схеме, бетаметазон 1 ампула внутримышечно №1; местно: бетаметазон+гентамицин+клотримазол, физиотерапия (поляризованный свет). На фоне лечения отмечалась положительная динамика, однако полностью процесс не разрешился, выписан на дозе 6 таблеток в сутки преднизолона. В 2005 году на фоне приема алкоголя отметил значительное ухудшение состояния, распространение высыпаний, сопровождающихся интенсивным зудом. Госпитализирован в кожную клинику МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского 28.09.05 для обследования и лечения.

При поступлении общее состояние больного удовлетворительное. Жалобы на высыпания на коже. При осмотре: патологический процесс распространенный, подостровоспалительный, симметричный. Локализуется на коже в области естественных складок (паховые складки, подмышечные впадины, подколенные ямки, складки живота), задней боковой поверхности шеи, спины. Представлен множественными эритематозными пятнами, бляшками, на поверхности которых имеется белесоватый налет, извилистые эрозии, трещины, по периферии – мелкие везикулы до 2 мм в диаметре с прозрачным содержимым, серозные корочки. Симптом Никольского отрицательный. Феномен Кебнера положительный. Все ногтевые пластины стоп и кистей утолщены, рыхлые, слоятся, имеют желтоватый оттенок. На коже туловища – рассеянные участки гиперпигментации на месте бывших высыпаний.

Из анамнеза: подобные высыпания у матери (с 40-летнего возраста) и дочери (с 15-летнего возраста). Сезонность: обострения возникают в осенне-весенний период.

При комплексном обследовании выявлено: онихомикоз, микоз гладкой кожи, хронический гепатит «С» вирусный, фаза репликации HCV, минимальной степени активности; желчнокаменная болезнь, хронический калькулезный холецистит, билиарный панкреатит, обострение; дивертикул двена-

дцатиперстной кишки. Сахарный диабет, индуцированный приемом стероидных гормонов, легкого течения в фазе субкомпенсации.

Для уточнения диагноза проводилось цитологическое, гистологическое и иммуногистохимическое исследования. При цитологическом исследовании дна эрозий обнаружены акантолитические клетки. При гистологическом исследовании биоптата кожи с очага поражения выявлены изменения, соответствующие хронической доброкачественной семейной пузырчатке Гужеро-Хейли-Хейли: супрабазальный пузырь ограниченный базальными клетками, образующими сосочки; пузырь содержит акантолитические клетки. Воспалительные изменения в субэпидермальных отделах дермы слабо выражены. При иммуногистохимическом исследовании клинически интактного участка кожи больного отмечен акантолиз с формированием внутриэпидермальных надбазальных пузырей. Отсутствие фиксации IgG в межклеточной связывающей субстанции эпидермиса позволило исключить истинную (аутоиммунную) пузырчатку.

На основании анамнеза, клинико-морфологической картины, результатов гистологического и иммуногистохимического методов исследования больному подтвержден диагноз доброкачественная семейная пузырчатка Гужеро-Хейли-Хейли.

Проведено лечение: преднизолон 30 мг в сутки per os + бетаметазон 1 ампула внутримышечно №1; калия и магния аспарагинат по 1 таблетке 3 раза в день, оротовая кислота по 1 таблетке 3 раза в день, доксициклин 0,1 г по 1 таблетке 3 раза в день, омепразол 20 мг на ночь, флуконазол 150 мг, фосфолипиды 5,0 мл внутривенно струйно, гепарин подкожно по схеме; местно: на очаги поражения – примочки с 0,25% раствором серебра; бетаметазон+гентамицин+клотримазол, физиотерапевтическое лечение (поляризованный свет).

На фоне проводимого лечения отмечается клинически положительный эффект: свежих высыпаний нет, однако в очагах на коже в области есте-

ественных складок сохраняются бляшки с мокнущей поверхностью и извилистыми эрозиями.

Больной выписан под наблюдение дерматолога по месту жительства с рекомендациями продолжить прием преднизолона в дозе 30 мг в сутки, препараты калия и кальция, итраконазол по 200 мг в течение 7 дней по схеме. Местно: бифоназол. По рекомендации гастроэнтеролога: омепразол 20 мг 2 раза в день, панкреатин по 2 таблетки 3 раза в день, экстракт плодов расторопши пятнистой по 1 капсуле 3 раза в день. По рекомендации эндокринолога: диета № 9. По рекомендации инфекциониста: генотипирование HCV, диета № 5, желчегонные препараты.

С 2005 года больной находится на поддерживающей дозе преднизолона 30 мг в сутки per os. При осмотре в апреле 2014 года отмечена стадия неполной клинической ремиссии на выше указанной поддерживающей дозе преднизолона. При осмотре: патологический процесс носит распространенный, подостровоспалительный, симметричный характер. Локализуется на коже в области естественных складок (паховые складки, подмышечные впадины), боковых поверхностей туловища и спины. В области подмышечных складок процесс представлен сливными бляшками бледно-розового цвета с четкими границами размерами от 5x10 см до 11x20 см в диаметре, поверхность которых пронизана глубокими извилистыми трещинами и бороздами по типу «мозговидных извилин» (рис. 3.9, а, б). По периферии от очага поражения – рассеянные папулезные элементы. В области паховой складки центральная часть бляшки покрыта белесоватым налетом (рис. 3.9, в). Наблюдаются участки гиперпигментации. В области боковых поверхностей туловища – бляшки застойно-синюшного оттенка с четкими границами и тенденцией к периферическому росту. На поверхности бляшек – мелкие эрозивные дефекты, частично покрытые серозными корками. От очага поражения – рассеянные пятнисто-папулезные элементы. В области спины процесс представлен единичными папулезными элементами. Симптом Никольского отрицатель-

ный. Феномен Кебнера положительный. Все ногтевые пластины стоп и кистей утолщены, рыхлые, слоятся, имеют желтоватый оттенок.

Из анамнеза получены дополнительные сведения. Среди провоцирующих факторов пациент отмечает механическое повреждение кожных покровов, стресс, погрешности в питании (жареное, острое, алкоголь), инсоляцию. Из профессиональных вредностей – контакт со стройматериалами. Рекомендовано продолжить прием системного глюкокортикостероида (преднизолон 30 мг в сутки per os) и препараты из группы сопровождения; местно: бетаметазон+гентамицин+клотримазол, тетрациклиновая мазь для наружного применения. Курс антибиотикотерапии повторять ежегодно.

Пример 3. Обследован больной К., 46 лет (и/б № 7811, 1994 г.). Болен на протяжении 27 лет (с 19-летнего возраста). Впервые отметил появление высыпаний на коже в области спины во время службы в армии. До мая 1994 года заболевание протекало благоприятно в виде единичных высыпаний на коже в области спины. Топическая глюкокортикостероидная терапия позволяла достичь клинически положительного эффекта. Обострение возникло в мае 1994 года (отмечает сезонность). Госпитализирован в кожную клинику МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского 14.06.94 для обследования и лечения с предварительным диагнозом «Вульгарная пузырчатка».

При поступлении общее состояние больного удовлетворительное. Жалобы на высыпания, сопровождающиеся зудом и чувством жжения. При осмотре: процесс распространенный, островоспалительный, симметричный. Локализован на коже туловища, живота и в области подколенных ямок. Представлен бляшками с ровными и полициклическими очертаниями, носящими сливной характер, покрытыми сухими серозными-геморрагическими корками. Симптом Никольского краевой положительный. Экскориации на месте расчесов. Субъективно беспокоит зуд и чувство жжения в местах высыпаний.

Наследственность: схожие высыпания имеют мать и родной брат.

При комплексном обследовании выявлено: доброкачественная гипербилирубинемия, хронический персистирующий гепатит.

Для уточнения диагноза проводилось цитологическое, гистологическое и иммуногистохимическое исследования.

При цитологическом исследовании дна эрозий акантолитические клетки не обнаружены. При гистологическом исследовании биоптата кожи с очага поражения выявлена картина, характерная для болезни Хейли-Хейли: над базальным слоем эпидермиса обнаружены лакуны и щели, имеются признаки дискератоза. В дерме периваскулярная инфильтрация. При обработке криостатных срезов клинически интактных участков кожи сыворотками против основных классов иммуноглобулинов и С3 компонента комплемента фиксации IgG в межклеточной связывающей субстанции эпидермиса не обнаружено.

На основании анамнеза, клинико-морфологической картины, результатов лабораторных методов исследования больному диагностирована доброкачественная семейная пузырчатка Гужеро-Хейли-Хейли.

Проведено лечение: преднизолон 30 мг в сутки + триамцинолон 24 мг в сутки per os с последующим снижением дозы глюкокортикостероидов до 20 мг в сутки преднизолона + 16 мг в сутки триамцинолона, аскорбиновая кислота 0,5 г 2 раза в день, флуконазол, препараты калия и магния.

На фоне проводимого лечения отмечается клинически положительный эффект в виде полного разрешения высыпаний и отсутствия зуда. Больной выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение дерматолога по месту жительства с рекомендациями о дальнейшем снижении дозы системных глюкокортикостероидов.

За период с 1994 по 2000 гг. доза преднизолона снижена до полной отмены. С 2000 по 2014 гг. в лечении только местная терапия кортикостероидными и комбинированными кремами и мазями с положительным эффектом. На протяжении всего периода патологического процесса течение заболевания носит волнообразный характер. При этом среди отягощающих факторов па-

циент отмечает обильное потоотделение и влияние сезонности (ухудшение состояния со стороны кожного покрова в осенне-весенний период).

На амбулаторном приеме в апреле 2014 года пациент предъявлял жалобы на высыпания на коже в области туловища и волосистой части головы; зуд в местах высыпаний. При осмотре: процесс распространенный, островоспалительный, симметричный. Локализован на коже волосистой части головы, боковых поверхностях шеи, в области естественных складок (подмышечных, паховых), живота, внутренней поверхности бедер. На коже в области волосистой части головы отмечаются единичные эрозии, покрытые серозными корками (рис. 3.10, а). В области боковых поверхностей шеи – пятнисто-папулезные высыпания розового цвета с нечеткими границами размером до 1х2 см в диаметре (рис. 3.10, б). В области складок – единичные эрозии ярко-красного цвета размером до 2 см в диаметре. На коже спины и живота – множественные пятна, бляшки розового цвета с синюшным оттенком размером от 1х1 см до 5х9 см в диаметре, с нечеткими границами и полициклическими очертаниями, носящими сливной характер, на поверхности которых мелкие извилистые эрозивные дефекты, частично покрытые серозно-гнойными корками; линейные эксфолиации, покрытые геморрагическими корками в местах, доступных для расчесывания (рис. 3.10, в, г). Симптом Никольского краевой положительный. Субъективно беспокоит зуд и чувство жжения в местах высыпаний.

При тщательном сборе данных анамнеза было выявлено, что подобные высыпания наблюдались у бабушки (по материнской линии) и дяди (родной брат матери). Также признаки болезни Хейли-Хейли проявились у двоюродной сестры (дочь брата матери) в возрасте 40 лет. Из вредных привычек: курение (14-16 сигарет в день с 21-летнего возраста), умеренное употребление алкоголя. В лечении рекомендовано продолжить топическую терапию с использованием глюкокортикостероидных мазей и кремов.

Пример 4. Обследована больная П., 58 лет (и/б № 19440, 2010 г.). Больна около 20 лет (с 38-летнего возраста). Впервые появились высыпания

на коже волосистой части головы, в области подбородка, спины, верхних конечностей, сопровождающиеся зудом. Элементы были представлены пузырьками и пустулами. Неоднократно проводилось амбулаторное и стационарное лечение по месту жительства с диагнозом «дерматит». Проводимая терапия (антигистаминные и десенсибилизирующие препараты, местно: анилиновые красители) позволяла достичь незначительного положительного эффекта. Весной 2008 года во время обострения находилась на стационарном лечении в кожной клинике МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с диагнозом: Доброкачественная семейная пузырчатка Хейли-Хейли, подтвержденным цитологическим (наличие акантолитических клеток) и гистологическим (эпидермис с участками акантолиза и формированием щелевидных пространств в шиповатом слое, в просвете которых – единичные акантолитические клетки и нейтрофильные лейкоциты) методами исследования. Проведено лечение: калия и магния аспарагинат 5,0 мл на 100,0 мл физиологического раствора внутривенно капельно, антигистаминные и седативные лекарственные средства, анилиновые красители наружно – с положительным клиническим эффектом. Однако спустя два месяца возникло обострение (генерализация высыпаний) и в ноябре 2009 года по месту жительства проведено лечение системными глюкокортикостероидами в дозе 20 мг в сутки преднизолона per os в течение месяца с постепенным снижением дозы до полной ее отмены. Достигнута неполная клиническая ремиссия (сохранение очагов поражения в области естественных складок).

В сентябре 2010 года возникло обострение без видимых причин. Самостоятельно принимала хлоропирамин внутрь и использовала топические кортикостероиды с маловыраженным положительным эффектом, в связи с чем госпитализирована в кожную клинику МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского 11.10.10. для проведения обследования и лечения.

При поступлении общее состояние больной удовлетворительное. Ведущие жалобы: на высыпания на коже, сопровождающиеся зудом. При осмотре: патологический процесс носит распространенный, симметричный, подо-

стеровоспалительный характер. Локализован на коже в области спины, шеи, декольте, туловища, верхних конечностей и естественных складок (подмышечные впадины, под молочными железами, паховые складки). На коже спины патологический процесс представлен плоскими папулами розовато-синюшного оттенка, округлых очертаний и плотноватой консистенции. На коже живота отмечаются бляшки розовато-синюшного оттенка, размером от 7 см до 20 см в диаметре неправильной формы, с фестончатыми очертаниями и резкими границами. Бляшки имеют тенденцию к слиянию. Эскориации в местах расчесов. В области естественных складок – бляшки с эрозиями, мацерированной поверхностью, глубокими извилистыми трещинами и вегетациями между последними в виде низких гребешков, частично покрытых желтоватыми корками. По периферии бляшки окаймлены воспалительным ободком и бахромкой отслаивающегося эпидермиса. Симптом Никольского отрицательный. Феномен Кебнера положительный. Видимые слизистые оболочки интактны.

Из анамнеза: отек Квинке (июль 2010 г.) на укус насекомого (аллергическая реакция купирована инфузионной терапией и десенсибилизирующими средствами). Из сопутствующих заболеваний: желчнокаменная болезнь (холецистэктомия в 2005 г.); аутоиммунный тиреоидит; хронический панкреатит; железодефицитная анемия.

Наследственный анамнез: со слов больной подобными высыпаниями страдают мать (с 30-летнего возраста) и родной брат.

При комплексном обследовании выявлено: смешанная тугоухость 1 степени; нарушенная толерантность к глюкозе, индуцированная приемом глюкокортикостероидов.

Для подтверждения диагноза повторно проведено гистологическое исследование с очага поражения на коже (от 19.10.10). Выявлена морфологическая картина, характерная для болезни Хейли-Хейли: эпидермис с участками акантолиза и формированием щелевидных пространств в шиповатом слое, в просвете которых отмечаются единичные

акантолитические клетки и нейтрофильные лейкоциты.

На основании полученных данных (анамнез, клинико-морфологическая картина, результаты гистологического исследования) подтвержден диагноз доброкачественной семейной пузырчатки Гужеро-Хейли-Хейли.

Проведено лечение системными глюкокортикостероидами: преднизолон 40 мг в сутки + бетаметазон 1,0 мг внутримышечно однократно с последующим снижением дозы преднизолона до 30 мг в сутки. Из сопутствующей терапии: калия и магния аспарагинат 5,0 мг на 100,0 мл физиологического раствора внутривенно капельно, кальция глюконат 10% 5,0 мг внутримышечно, омепразол 20 мг на ночь, мебедролин по 1 таблетке 2 раза в день, поливитамины по 1 таблетке 3 раза в день. Топическая терапия: анилиновые красители, раствор перманганата калия на место взятия биопсии; бетаметазон+гентамицин+клотримазол, флуоцинолона ацетонид.

На фоне проводимого лечения отмечается полное разрешение высыпаний, отсутствие свежих высыпаний и зуда. На месте бывших высыпаний – участки гиперпигментации.

Больная выписана в удовлетворительном состоянии на дозе преднизолона 30 мг в сутки под наблюдение дерматолога по месту жительства с рекомендациями о дальнейшем постепенном снижении дозы преднизолона, проведении сопутствующей терапии, соблюдении рекомендаций смежных специалистов (гастроэнтеролог, эндокринолог). Из топической терапии: увлажняющие крема, бетаметазон+гентамицин+клотримазол.

На протяжении последующих 3 лет пациентке неоднократно проводилось стационарное лечение в кожной клинике МОНКИ им. М.Ф. Владимирского (январь 2011 г., январь и ноябрь 2012 г.) в связи с обострением патологического процесса, возникающего каждый раз после самостоятельной отмены дозы преднизолона. Максимальная доза преднизолона в стадии обострения патологического процесса 40 мг в сутки per os позволяла достичь клинически положительного эффекта.

На протяжении всего 2013 года в лечении – масляный раствор ретинола пальмитат 150 тыс ЕД курсами и топическая терапия с применением мазей и кремов, содержащих глюкокортикостероиды, с положительным клиническим эффектом.

В апреле 2014 года на амбулаторном приеме пациентка предъявляла жалобы на высыпания на коже туловища и конечностей, сопровождающиеся сильным зудом и болезненностью в местах высыпаний; нарушение сна. При осмотре: патологический процесс носит распространенный, симметричный, подостровоспалительный характер. Локализован на коже в области задней поверхности шеи, груди, живота, складок (подмышечные впадины, под молочными железами, паховые складки), спины, верхних конечностей. В области шеи представлен бляшками ярко-розового цвета неправильной формы с четкими границами, на поверхности которых мелкие извилистые эрозивные дефекты, частично покрытые серозно-гнойными корками, на месте разрешившихся элементов – участки гиперпигментации (рис. 3.11, а). В области груди – множественные эритематозно-сквамозные элементы, эрозивные дефекты до 0,5 см в диаметре, покрытые корками, участки гиперпигментации. В области складок – крупные бляшки ярко-розового цвета с синюшным оттенком с четкими границами и фестончатыми очертаниями, на поверхности бляшек – мелкие эрозии с мокнущим дном, частично покрытые серозными чешуйко-корками, глубокие извилистые трещины и борозды, поверхность мацерирована (рис. 3.11, б, в). На коже спины патологический процесс представлен обширными сливными участками гиперемии и инфильтрированными бляшками застойного розовато-синюшного оттенка, округлых очертаний (рис. 4.11, г). На коже живота отмечаются бляшки розовато-синюшного оттенка, размером от 7 см до 20 см в диаметре неправильной формы с фестончатыми очертаниями и резкими границами. Бляшки имеют тенденцию к слиянию. Экскориации в местах расчесов. Симптом Никольского отрицательный. Феномен Кебнера положительный. Видимые слизистые оболочки интактны.

При тщательном сборе анамнеза получены дополнительные сведения: подобными высыпаниями страдает дядя (родной брат матери), отмечается сезонность характера течения болезни: ухудшение состояния со стороны кожного процесса в осенне-зимний период (ноябрь-декабрь). Среди факторов, способствующих обострению процесса – стресс, обильное потоотделение. С учетом состояния кожного патологического процесса к лечению рекомендовано присоединить однократное внутримышечное введение бетаметазон 1,0 мл. Из топической терапии противогрибковые и гормональные крема и мази.

Пример 5. Обследована больная С., 38 лет (и/б № 6699, 1994 г.). Больна в течение 6 лет. Впервые после перенесенного нервного стресса отметила появление единичных пузырьков на коже спины с последующим распространением на кожу в области шеи. Вовлечение других участков кожного покрова отмечено во время беременности (1992 г.) и послеродовом периоде. Неоднократно лечилась по месту жительства с диагнозом дерматит, экзема (натрия тиосульфат, местно: глюкокортикостероидные мази и крема) – без эффекта. Направлена в кожную клинику МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского 20.05.1994 для обследования и лечения с предварительным диагнозом «Себорейная пузырчатка».

При поступлении общее состояние больной удовлетворительное. Жалобы на высыпания на коже, зуд и чувство жжения в местах высыпаний. При осмотре: патологический процесс распространенный. Локализуется на коже в области груди и спины; представлен множественными папулами, пузырьками, эрозиями, покрытыми рыхлыми корками, имеющими тенденцию к слиянию с образованием очагов, размером до 5-6 см в диаметре. Симптом Никольского положительный.

Из анамнеза: подобные высыпания в семье имеет отец.

Для уточнения диагноза проводилось цитологическое, гистологическое и иммуногистохимическое исследования. При цитологическом исследовании дна эрозий обнаружены акантолитические клетки. При гистологическом исследовании биоптата кожи пораженного участка кожи обнаружены обшир-

ные супрабазальные пузыри, в просвете которых акантолитические клетки, очаговый гиперкератоз. Сосочки дермы отечны, полнокровны, выступают в просвет лакуны, выстланы базальными клетками. При обработке криостатных срезов клинически интактного участка кожи больной сыворотками против основных классов иммуноглобулинов и С3 компонента комплемента выявлен иммунокомплексный синдром (отложение IgG в верхних слоях дермы с секвестрацией IgG+ материала по межклеточным пространствам эпидермиса на поверхность кожи). Отсутствие специфической фиксации IgG в межклеточной связывающей субстанции эпидермиса позволило исключить наличие у больной аутоиммунной пузырчатки.

На основании анамнеза, клинико-морфологической картины, результатов цитологического, гистологического и иммуногистохимического методов исследования больной диагностирована доброкачественная семейная пузырчатка Гужеро-Хейли-Хейли.

Проведена системная комбинированная глюкокортикостероидная терапия (преднизолон 50 мг в сутки per os + триамцинолон 40 мг в сутки per os) и 4 сеанса плазмафереза через день, что позволило достичь стойкого клинического положительного эффекта в течение 7 дней и постепенно снижать дозу системных глюкокортикостероидов. Из сопутствующей терапии: кальция глюконат по 1 таблетке 3 раза в день, калия и магния аспарагинат по 1 таблетке 3 раза в день, аскорбиновая кислота 0,5 г 2 раза в день.

На фоне проводимого лечения отмечается улучшение кожного процесса. Новых высыпаний нет, симптом Никольского отрицательный, эрозии эпителизировались. Отмечается гиперпигментация на месте бывших высыпаний. Больная выписана на 30 мг в сутки преднизолона per os с рекомендациями постепенного снижения дозы системного глюкокортикостероида в сопровождении с сопутствующей терапией (препараты калия и кальция).

В течение последующего полугода доза преднизолона снижена до полной отмены. С 1995 по 2014 гг. процесс носит волнообразный характер со сменой периодов активного процесса и его «затихания». Топическое лечение

с применением глюкокортикостероидов оказывало клинически положительный эффект.

На амбулаторном приеме в июне 2014 года пациентка отмечала регресс высыпаний после обострения, начавшегося зимой. При осмотре: патологический процесс распространенный, подостровоспалительный. Локализуется на коже в области задней поверхности шеи, груди, боковых поверхностей туловища, в складках под молочными железами и спины. Представлен единичными пятнисто-папулезными высыпаниями, бляшками размером до 5х5 см в диаметре с мелкими извилистыми эрозивными дефектами на поверхности, частично покрытыми серозно-гнойными корками. В складках и на боковой поверхности туловища – бляшки размером до 5х5 см в диаметре ярко-розового цвета, на поверхности которых множественные эрозивные дефекты, покрытые слоистыми серозно-геморрагическими корками. Симптом Никольского положительный.

Из анамнеза получены дополнительные сведения: подобными высыпаниями в семье страдала бабушка (по отцовской линии) и имеют две родные тети по отцовской линии, родная сестра и двоюродная сестра (дочь сестры отца). Сезонность: ухудшение состояния в осенне-весенний и зимний периоды. Аллергоанамнез: аллергические реакции в виде дерматита на турнепс (кормовая репа).

Больной рекомендовано продолжить местную наружную терапию кортикостероидными и комбинированными кремами и мазями.

Пример 6. Обследована больная П., 49 лет (и/б № 6043, 1995 г.). Больна около 1,5 лет. Впервые после психо-эмоционального напряжения на коже туловища появились высыпания в виде пузырьков, на месте вскрытия которых формировались корочки. Диагностирована стрептодермия. В течение года проводилось амбулаторное и стационарное лечение (антибиотикотерапия, десенсибилизирующая терапия, физиотерапия (ультрафиолетовое облучение), анилиновые красители с кратковременным положительным эффектом. В течение 2-х последних недель отмечается обострение в виде появления но-

вых элементов, зуда. Заподозрена вульгарная пузырчатка. Госпитализирована в кожную клинику МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского 04.05.95 для обследования и лечения.

При поступлении общее состояние больной удовлетворительное. Жалобы на высыпания на коже, сопровождающиеся легким зудом и болезненностью в местах высыпаний. При осмотре: процесс распространенный, подостровоспалительный, симметричный; локализуется на коже в области спины, живота, бедер, под левой молочной железой и правой подмышечной впадины. Представлен бляшками, располагающимися на гиперемизованном фоне, размером до 4х4 см в диаметре с четкими границами. На поверхности очагов поражения располагаются эрозии, извилистые трещины и папилломатозные разрастания, частично покрытые корками желтого цвета.

Наследственность: отрицает. При комплексном обследовании выявлено: множественная миома матки.

Для уточнения диагноза проводилось гистологическое и иммуногистохимическое исследования. При гистологическом исследовании пораженного участка кожи выявлены внутриэпидермальные (супрабазальные пузыри), в просвете которых отмечаются акантолитические клетки. В подлежащей дерме – неспецифический иммунный воспалительный инфильтрат из лимфоцитов с примесью эозинофилов. При иммуногистохимическом исследовании клинически интактного участка кожи фиксации IgG в межклеточной связывающей субстанции эпидермиса не выявлено, что позволило исключить наличие у больной аутоиммунной пузырчатки.

На основании анамнеза, клинико-морфологической картины, гистологического и иммуногистохимического методов исследования больной диагностирована доброкачественная семейная пузырчатка Гужеро-Хейли-Хейли.

Проведено лечение: преднизолон 100 мг в сутки per os с последующим снижением дозы системного глюкокортикостероида, калия и магния аспарагинат по 1 таблетке 3 раза в день, кальция глюконат по 1 таблетке 3 раза в день; местно: триамцинолон.

Больная выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение дерматолога по месту жительства на преднизолоне 25 мг в сутки per os с рекомендациями дальнейшего постепенного снижения его дозы с приемом лекарственных препаратов из группы сопровождения (препараты калия и кальция).

Пример 7. Обследована больная Ш., 43 лет (и/б 9006, 2012 г). Считает себя больной с конца апреля 2012 года, когда после перенесенного нервного стресса и обильного потоотделения отметила появление высыпаний на коже в области левой подмышечной впадины. Самостоятельно применяла антисептические растворы – без эффекта. Через 2-3 дня высыпания стали распространяться на кожу туловища и верхних конечностей. Самостоятельно обрабатывала очаги поражения спиртовым раствором салициловой кислоты. Ввиду неэффективности самостоятельного лечения обратилась в Московский областной клинический кожно-венерологический диспансер, заподозрен буллезный пемфигоид. Госпитализирована в кожную клинику МОНКИ им. М.Ф. Владимирского для обследования и лечения.

При поступлении общее состояние больной удовлетворительное. Жалобы на высыпания на коже туловища и конечностей, сопровождающиеся зудом. При осмотре: процесс распространенный, подостровоспалительный, симметричный; локализован на коже в области подмышечных впадин, живота, спины и конечностей, слизистой половых органов. На коже патологический процесс представлен бляшками с четкими границами до 5-8 см в диаметре, на поверхности которых располагаются пузырьки до 0,4 см в диаметре с напряженной покрывкой прозрачным содержимым, эрозии до 5 мм в диаметре, частично покрытые серозными корками. На слизистой половых органов (больших и малых половых губ) – единичные эрозии с ярко-розовым дном до 0,5-0,8 см в диаметре, с везикулами по периферии. Симптом Никольского – отрицательный.

Из анамнеза: сахарный диабет I типа, инсулинозависимый, тяжелого течения, некомпенсированный. Наследственность – отрицает.

Для уточнения диагноза проводилось гистологическое и иммуногистохимическое исследование. При гистологическом исследовании очага поражения на коже обнаружен пузырь с некротизированной покрывкой и реэпителизированным дном, с клеточным детритом, нейтрофилами и эозинофилами в полости. Субэпидермальные щели с большим количеством эозинофилов. Картина более всего соответствует буллезному пемфигоиду. Однако отсутствие фиксированного IgG и C3 компонента комплемента в зоне базальной мембраны эпидермиса в клинически интактном участке кожи позволило исключить у пациентки наличие буллезного пемфигоида.

На основании клинико-морфологической картины больной диагностирована семейная доброкачественная хроническая пузырчатка Гужеро-Хейли-Хейли.

Проведено лечение: хлоропирамин 1,0 мл внутримышечно, кальция глюконат 10% 5,0 мл внутримышечно, лоратадин по 1 таблетке 2 раза в день; наружно: бетаметазон+гентамицин+клотримазол.

На фоне лечения отмечается положительная динамика: свежих высыпаний нет, эрозии эпителизовались. На месте разрешившихся высыпаний – участки гиперпигментации. Зуд не беспокоит.

В течение последующих двух-трех лет (2012-2015 гг.) на коже в области нижней трети голени периодически появлялись единичные высыпания, которые разрешались после применения наружной кортикостероидной терапии.

Пациентка осмотрена в марте 2015 года. Общее состояние удовлетворительное. Жалобы на высыпания на коже в области нижних конечностей. При осмотре: патологический процесс ограниченный, асимметричный, подостровоспалительный; локализован на коже в области правой нижней трети голени медиально. Представлен бляшкой овальной формы размером 4x5 см в диаметре с четкими, слегка приподнятыми краями коричневого цвета с западением желтоватого оттенка в центре. Поверхность бляшки – ровная блестящая, сквозь атрофированный эпидермис видны множественные телеангиэкт-

тазии. По периферии бляшки в верхней ее части – эрозия размером 0,5 см в диаметре с признаками перифокального воспаления, покрытая плотно сидящей геморрагической корочкой. Кожные покровы кистей – сухие, местами с мелкопластинчатым шелушением. В области запястий отмечаются неглубокие линейные и точечные трещины на эритематозном фоне длиной от 0,3 см до 1 см, линейные эксориации, покрытые геморрагическими корками. Беспокоит зуд в местах высыпаний. Волосы и ногтевые пластины интактны.

Клиническая картина соответствовала липоидному некробиозу и экземе кистей.

При опросе получены дополнительные анамнестические данные. На фоне течения сахарного диабета возникли ангио- и ретинопатии. С 1990-х годов страдает хроническим гастритом с повышенной кислотностью. Онкоанамнез: у матери – рак молочных желез, по поводу которого была выполнена мастэктомия. Вредные привычки: курение на протяжении 15 лет (с 15 до 30 лет).

Клинико-лабораторные показатели: глюкозурия (13,88 ммоль/л), кетонурия, соли 130.600 Ед/мкл (оксалаты). Инструментальные методы исследования (эхокардиография): митральная регургитация 1 степени, трикуспидальная регургитация 1 степени, регургитация на клапане легочной артерии 0-1 степени.

С учетом клинических проявлений на момент обращения к лечению рекомендовано присоединить депротенинизированный диализат из крови здоровых молочных телят 5,0 мл внутримышечно №10, пентоксифиллин 0,1 г по 1 таблетке 3 раза в день 20 дней. Из наружной терапии: на кожу нижних конечностей – троксерутин, на кожу в области кистей – питательный крем с норковым маслом, увлажняющий крем.

Клинические наблюдения локализованной формы болезни Хейли-Хейли

Пример 8. Обследован больной М., 39 лет (и/б № 4393, 1994 г.). Считает себя больным около года. Впервые отметил появление гиперемированных пятен на коже в области шеи и подмышечных впадин. Самостоятельно протирал пораженные участки кожи спиртовыми растворами. Однако высыпания увеличивались в размере до 3-х см в диаметре, поверхность которых стала покрываться корками. Обратился к врачу. Диагностирован дерматит, проведено лечение (витамины, кальция хлорид, спиртовые растворы) с временным положительным клиническим эффектом. В течение последнего месяца появились свежие высыпания. Госпитализирован в кожную клинику МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского 01.04.94 для обследования и лечения.

При поступлении общее состояние больного удовлетворительное. Жалобы на высыпания на коже. При осмотре: патологический процесс подостровоспалительный, симметричный. Локализуется на коже в области шеи и подмышечных впадин. Представлен в виде пятен диаметром до 1 см застойно-красного и фиолетового оттенков (область подмышечных впадин) и единичного эрозивного дефекта диаметром до 0,5 см, покрытого тонкой корочкой и расположенного на видимо здоровой коже (задняя поверхность шеи слева). Симптом Никольского отрицательный. Феномен Кебнера положительный.

С целью уточнения диагноза проводилось гистологическое исследование с очага поражения на коже. Выявлена картина, характерная для болезни Хейли-Хейли: супрабазальные внутриэпидермальные пузыри с обилием акантолитических клеток. Эозинофильная инфильтрация супрабазальных слоев дермы.

На основании клинико-морфологической картины и результатов гистологического исследования больному диагностирована доброкачественная семейная пузырчатка Гужеро-Хейли-Хейли.

Проведена топическая терапия: триамцинолон, анилиновые красители, глюкокортикостероидные мази – с положительным клиническим эффектом.

Пациент выписан под наблюдение дерматолога по месту жительства.

В течение последующих 20 лет (1994-2014 гг.) отмечается волнообразное течение болезни со сменой периодов обострения патологического процесса и его «затихания». Использование топических глюкокортистероидов позволяло достичь клинически положительного эффекта.

Пациент осмотрен в мае 2014 года. Жалоб не предъявляет. При осмотре: патологический кожный процесс ограниченный, невоспалительного характера. Локализован на коже в области паховых складок и представлен участками гиперпигментации округлой формы с размытыми границами размерами до 2 см в диаметре. Остальные кожные покровы нормальной окраски, умеренной эластичности, тургор снижен. На коже туловища отмечаются единичные очаги себорейного кератоза, эпидермальные невусы, гемангиомы. Ногтевые пластины 1-х пальцев стоп утолщены. Ногтевые пластины кистей имеют продольную исчерченность. Волосы и покровы слизистых оболочек интактны. Феномен Кебнера положительный.

Из анамнеза получены дополнительные сведения: пребывал в Чернобыле с ноября 1986 года по февраль 1987 года. Наследственность: подобные высыпания имеют сын (с 32 лет), сестра и брат. Среди провоцирующих факторов отмечает механическое повреждение кожных покровов.

Пример 9. Обследована больная Т., 62 лет (и/б № 5154, 2010 г.). Больна около 12 лет, когда впервые без видимой причины на коже в области подмышечных впадин появились пятна розово-красного цвета, сопровождающиеся зудом. К врачу не обращалась, самостоятельно применяла крем (названия не помнит), что способствовало временному регрессу высыпаний. Спустя год после манифестации патологического процесса на коже в области подмышечных впадин на гиперемизированном фоне появились пузырьки диаметром до 0,5 см в диаметре. Высыпания имели тенденцию к слиянию. По месту жительства клинически диагностирован микоз гладкой кожи. Назначенная про-

тивогрибковая терапия, периодически проводимая в течение последующих 10 лет, не давала положительного эффекта. Лишь применение гормональной мази способствовало частичному регрессу высыпаний. В связи с отсутствием положительной динамики от проводимой терапии больная госпитализирована в кожную клинику МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского 14.05.10. с предварительным диагнозом: болезнь Хейли-Хейли для обследования и лечения.

При поступлении общее состояние больной удовлетворительное. Ведущие жалобы: высыпания на коже в области подмышечных впадин, сопровождающиеся интенсивным зудом. При осмотре: процесс ограниченный, подостровоспалительный, симметричный. Локализован на коже в области подмышечных впадин. Представлен эритематозными бляшками до 10 см в диаметре с четкими границами и фестончатыми краями. По периферии очагов поражения располагаются пузырьки с вялой крышкой и эрозивные дефекты, частично покрытые желтовато-серыми корками. Ногтевые пластины стоп деформированы, утолщены, грязно-желтого цвета.

Из анамнеза: у отца подобные высыпания на коже в области подмышечных впадин. Перенесенные заболевания: аппендэктомия (1957 г.). Киста яичника (1979 г.).

При комплексном обследовании выявлено: ситуационно обусловленное астено-невротическое состояние, тугоухость 1 степени.

С целью уточнения диагноза проводились цитологическое и гистологическое исследования. При цитологическом исследовании дна эрозий обнаружены акантолитические клетки. При гистологическом исследовании очага поражения выявлены признаки болезни Хейли-Хейли: внутриэпидермальные супрабазальные пузыри с обилием акантолитических клеток в просвете.

На основании анамнеза, клинико-морфологической картины, результатов цитологического и гистологического методов исследования диагностирована доброкачественная семейная пузырчатка Гужеро-Хейли-Хейли.

Проведено лечение: калия хлорид + кальция хлорид + магния хлорид + натрия гидрокарбонат + натрия хлорид + повидон-8 тыс. 200,0 мл внутривен-

но капельно, магния сульфат 25% 10,0 мл внутримышечно, гентамицин 80 мг 2 раза в день внутримышечно, доксицилин 0,1 г по 1 таблетке 2 раза в день, хлорпирамин 1,0 мл внутримышечно, ретинол+витамин Е по 1 капсуле 2 раза в день, хифенадин по 2 таблетки 2 раза в день, отруби по 1 столовой ложке 3 раза в день. Наружно: анилиновые красители, лазеротерапия, бетаметазон+гентамицин+клотримазол.

На фоне проводимого лечения отмечается клинически положительный эффект: свежих высыпаний нет, эрозии эпителизовались, на месте бывших высыпаний – гиперпигментация. Субъективно зуд не беспокоит.

Больная выписана под наблюдение дерматолога, отоларинголога по месту жительства. Даны рекомендации: ретинол+витамин Е по 1 таблетке 2 раза в день до 1 месяца. Местно: питательная мазь с витаминами А и Е.

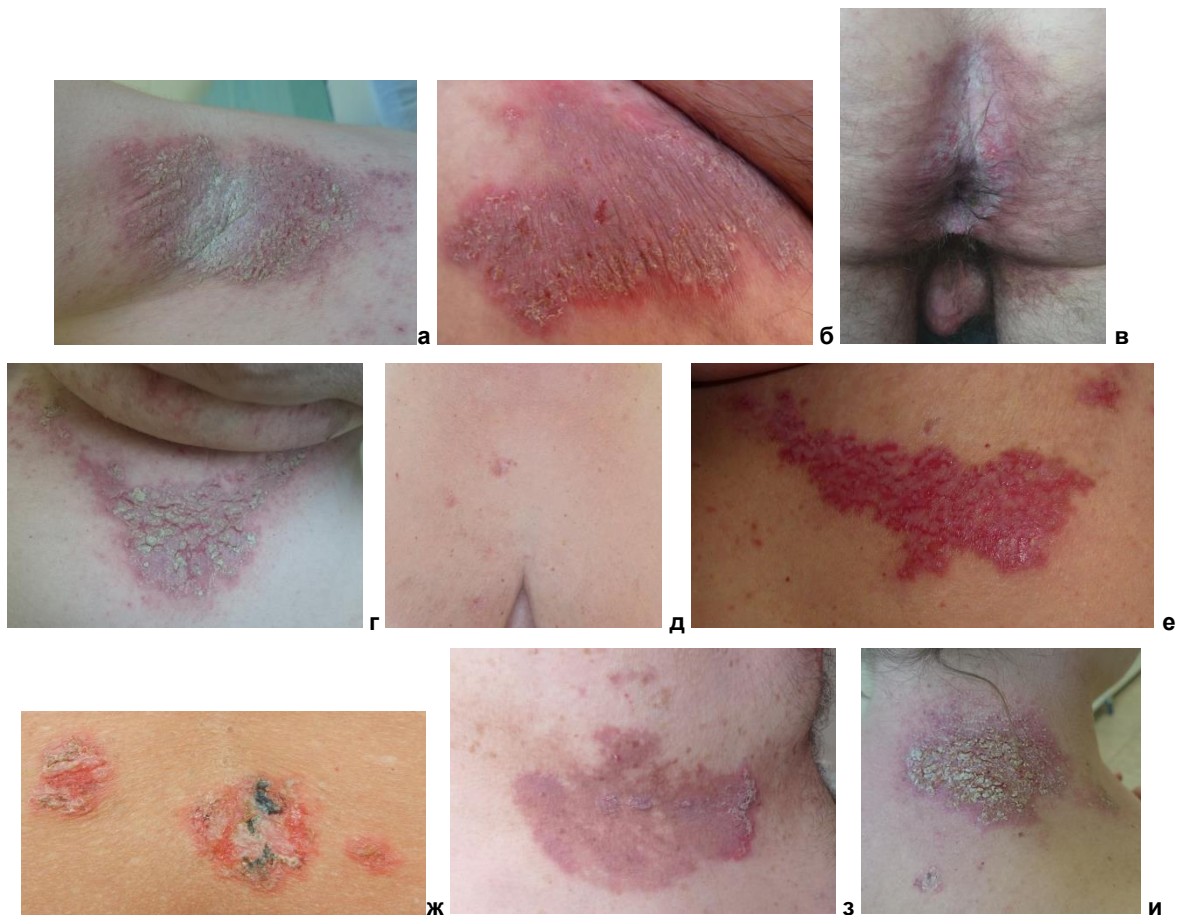


Рисунок 3.6. Локализация патологического процесса при болезни Хейли-Хейли.

а-г – кожные покровы в области естественных складок: **а** – область подмышечных впадин. Процесс представлен бляшкой бледно-розового цвета с четкими границами размером до 11x20 см в диаметре, поверхность которой в центральной части частично покрыта белесоватым налетом; периферическая часть имеет мелкие извилистые эрозивные дефекты, частично покрытые серозно-гнойными корками. Папулезные элементы рассеяны по периферии от очага поражения; **б** – паховая область. Процесс представлен бляшкой ярко-розового цвета с синюшным оттенком с четкими границами и фестончатыми очертаниями размером до 9x12 см в диаметре; на поверхности бляшки в периферической части – мелкие эрозии с мокнущим дном, частично покрытые серозными чешуйко-корками; **в** – область межъягодичной складки. Очаг поражения с четкими границами размером до 12x18 см в диаметре, поверхность центральной части которого покрыта фибринозным налетом; в периферической части - множественные эрозивные дефекты, расположенные на гиперемированном фоне; **г** – область под молочной железой. Бляшка бледно-розового застойного оттенка с четкими границами размером до 8x10 см в диаметре, склонная к периферическому росту; на всей поверхности бляшки - эрозии в виде «мозговидных» извилин, частично покрытые слоистыми серозно-гнойными корками. От очага поражения по периферии – рассеянные пятнисто-папулезные элементы;

д-з – кожные покровы в области туловища: **д** – рассеянные пятнисто-папулезные элементы с единичным эрозивным дефектом в области грудной клетки; **е** – в области живота бляшка застойно-красного (винного) оттенка с четкими неровными границами размером до 7x13 см в диаметре с тенденцией к периферическому росту. Поверхность бляшки исчерчена извилинами и бороздами, частично покрыта фибринозным налетом. По периферии очага – рассеянные пятнисто-папулезные элементы; **ж** – эритематозно-сквамозные очаги в области поясницы; **з** – в области боковой поверхности туловища бляшка застойно-синюшного оттенка с четкими границами размером до 8x12 см в диаметре и тенденцией к периферическому росту. На поверхности бляшки ближе к ее периферической части – мелкие эрозивные дефекты, частично покрытые серозными корками. От очага поражения – рассеянные пятнисто-папулезные элементы;

и – в области заднебоковой поверхности шеи располагается бляшка размером до 7x9 см в диаметре, на поверхности которой множественные эрозивные дефекты в виде извилин и борозд, частично покрытые массивными серозно-гнойными корками. Очаг поражения окаймлен застойно-эритематозным венчиком с тенденцией к периферическому росту. По периферии очага отмечаются отсева в виде единичных мелких бляшек с эрозивной поверхностью, частично покрытой серозно-гнойной коркой.

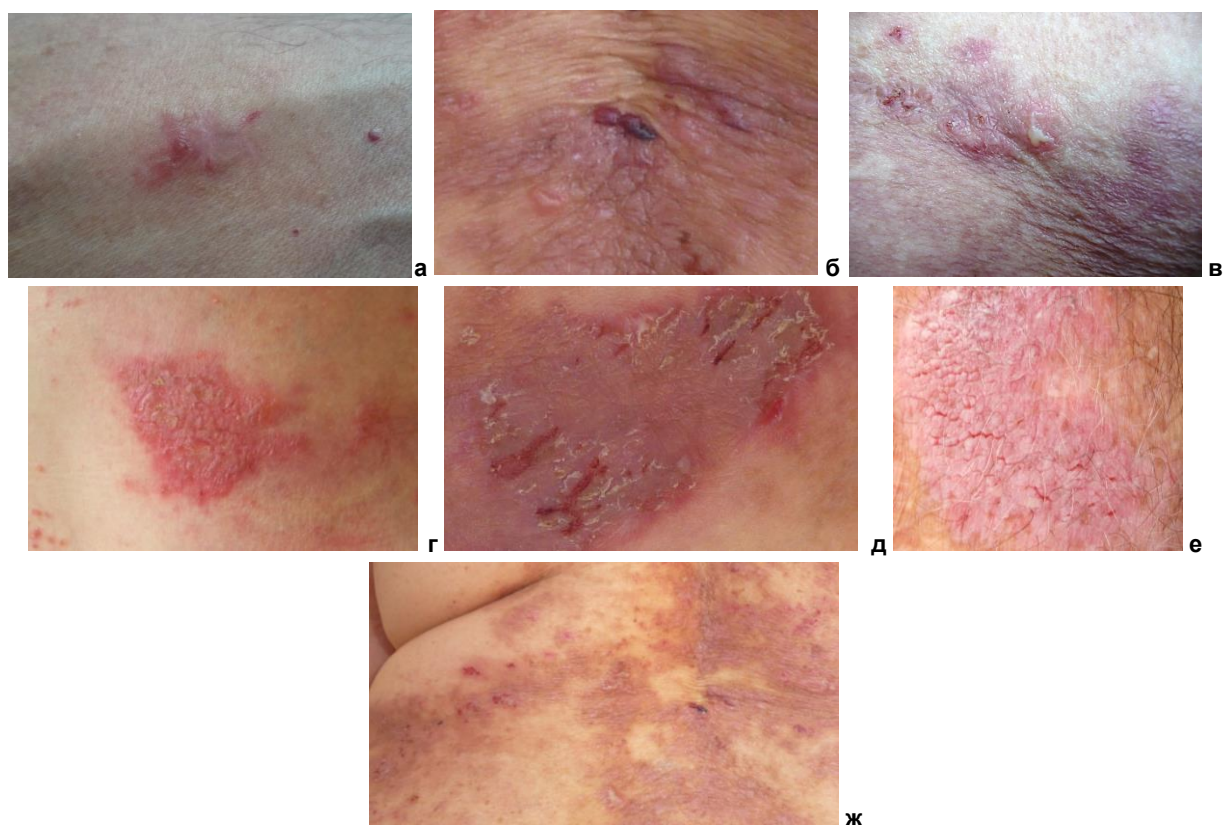


Рисунок 3.7. Первичные и вторичные морфологические элементы при болезни Хейли-Хейли.

а-г – первичные морфологические элементы: **а** – пятно розового цвета овальной формы с четкими границами размером 2,5х1,5 см в диаметре, в центре - серозная корочка на месте лопнувшего пузырька; **б** – пузырьки с вялой крышкой, с геморрагическим и серозным содержимым, расположенные на эритематозном фоне на периферии бляшки; **в** – пустула с вялой крышкой и мутным содержимым, расположенная на эритематозном фоне на периферии бляшки; **г** – бляшка ярко-розового цвета с четкими границами округлой формы размером до 3,5 см в диаметре, на поверхности бляшки - мелкие эрозии с мокнущим дном, частично покрытые серозными чешуйко-корками;

д-ж – вторичные морфологические элементы: **д** – эрозивные дефекты, частично покрытые геморрагическими корочками, расположенные на периферической части бляшки размером до 7х4 см в диаметре 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 размером до 10х20 см в диаметре; **ж** – участки гиперпигментации на месте разрешившихся высыпаний; линейно-точечные экскорации, покрытые геморрагическими корками.



Рисунок 3.8. Клинические проявления болезни Хейли-Хейли у больной П.

а – на коже в области задней поверхности шеи и места перехода на волосистую часть головы процесс представлен эритематозными пятнами округлых очертаний с четкими границами размерами от 1 см до 5 см в диаметре;

б – на коже в области живота и под молочными железами - множественные пятнисто-папулезные элементы ярко-розового цвета, имеющие тенденцию к слиянию с образованием бляшек размером от 4 см до 10-15 см в диаметре, на поверхности которых мелкие точечные и извилистые эрозивные дефекты с мокнущим дном, частично покрытые рыхлыми серозными чешуйко-корками. По периферии очагов наблюдаются единичные пузырьки с вялой покрывкой и серозным содержимым и очаги эксфолиации;

в – на коже в области поясницы - эритема с четкими границами размером до 20x30 см в диаметре, с множественными папулезными элементами на поверхности; точечно-линейные эксфолиации на месте расчесов.

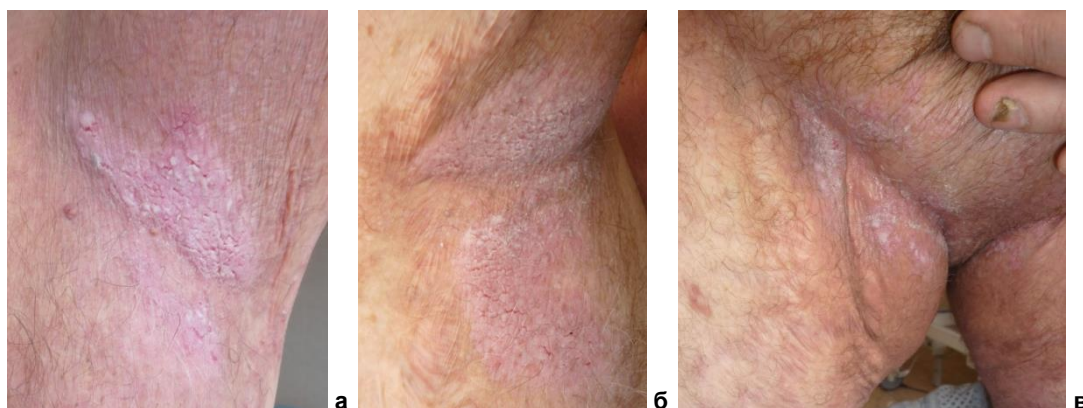


Рисунок 3.9. Клинические проявления болезни Хейли-Хейли у больного Б.

На коже в области левой (**а**) и правой (**б**) подмышечных впадин, паховой области (**в**) патологический процесс представлен инфильтрированными бляшками бледно-розового цвета с четкими границами размером от 5x10 см до 11x20 см в диаметре, поверхность которых покрыта белесоватым фибринозным налетом и прорезана глубокими извилистыми трещинами и бороздами по типу «мозговых извилин»; на месте разрешившихся элементов – участки гиперпигментации.

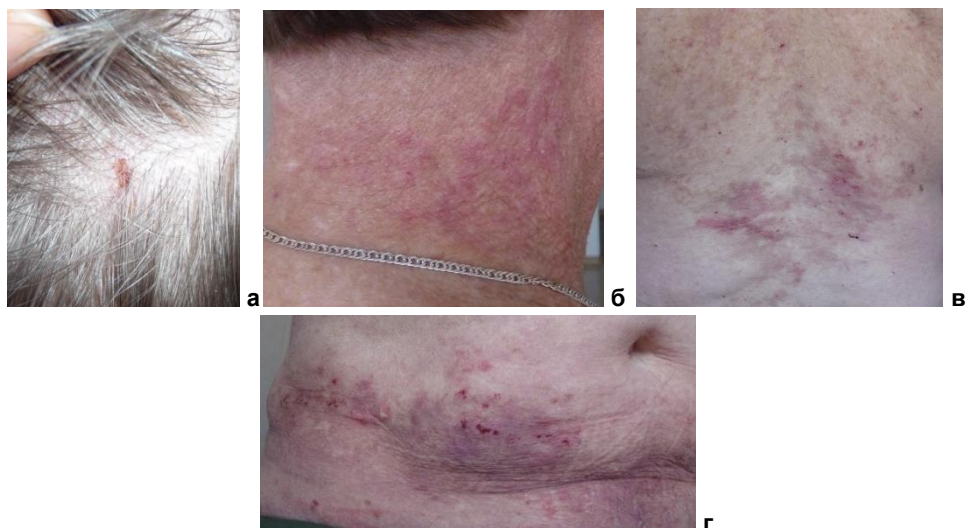


Рисунок 3.10. Клинические проявления болезни Хейли-Хейли у больного К.

а – на коже в области волосистой части головы - единичная эрозия размером до 1 см в диаметре, частично покрытая плотной серозной корочкой;

б – на коже в области боковой поверхности шеи процесс представлен пятнисто-папулезными высыпаниями розового цвета, склонными к слиянию и формированию бляшек с нечеткими границами, неправильной формы с полициклическими очертаниями;

в, г – на коже в области поясицы (**в**) и живота (**г**) участки гиперпигментации на месте разрешившихся высыпаний; на месте расчесов – линейно-точечные эксориации, покрытые геморрагическими корками. На коже в области живота (**г**) по периферии от очагов гиперпигментации наблюдаются единичные папуло-пустулезные элементы.



Рисунок 3.11. Клинические проявления болезни Хейли-Хейли у больной П.

а – на коже в области задней поверхности шеи на месте разрешившихся высыпаний отмечаются участки гиперпигментации с пятнисто-папулезной сыпью по периферии ярко-розового цвета и мелко-точечными эрозивными дефектами, частично покрытыми геморрагическими корками. При слиянии последних очаги поражения приобретают полициклические очертания. На коже в области живота и под молочными железами (**б**), в области подмышечных впадин (**в**) и спины (**г**) – обширные участки гиперпигментации застойно-синюшного оттенка, в центре которых отмечаются бляшки, на поверхности которых - множественные извилистые эрозивные дефекты, частично покрытые фибринозным налетом. По периферии от участков гиперпигментации – множественные рассеянные папуло-пустулезные элементы. На месте расчесов – линейно-точечные эксориации, частично покрытые геморрагическими корками.

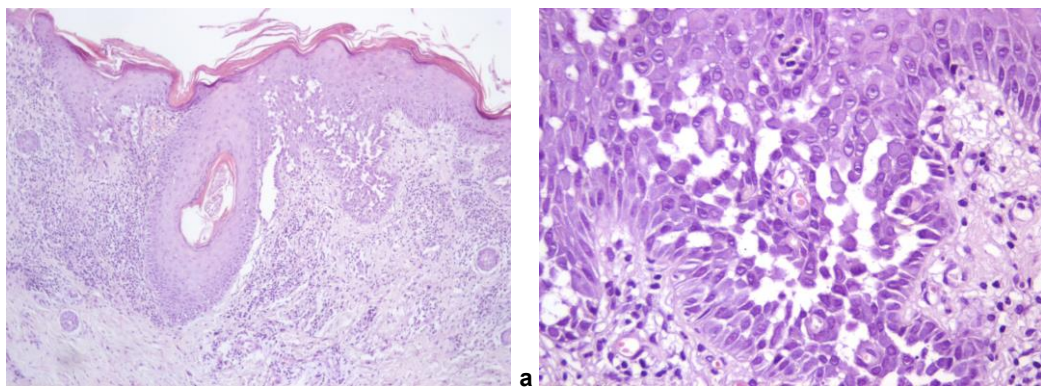


Рисунок 3.12. Срезы биоптата кожи с очага поражения больного болезнью Хейли-Хейли. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$ (а) и $\times 400$ (б). Акантоз, паракератоз, акантолитические изменения клеток шиповатого слоя эпидермиса.

Глава IV. ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ АНТИТЕЛА И ФИКСИРОВАННЫЕ ИММУННЫЕ КОМПЛЕКСЫ ПРИ БОЛЕЗНИ ХЕЙЛИ-ХЕЙЛИ

В настоящее время среди патогенетических факторов при болезни Хейли-Хейли рассматривается роль иммунной системы [17, 19, 20, 21, 22, 23, 42, 49, 135, 234]. Ранее было продемонстрировано участие растворимых иммунных комплексов в развитии болезни Хейли-Хейли [19-23]. С помощью модифицированного прямого метода иммунофлюоресценции в криостатных срезах клинически непораженных участков кожи пациентов болезнью Хейли-Хейли была выявлена фиксация иммуноглобулина класса G в межклеточной связывающей субстанции многослойного плоского эпителия, т. е. в локализации характерной для аутоиммунной пузырчатки. Однако природа выявленных комплексов пока не известна. Тем не менее, 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 [3, 17, 22, 27, 113, 122, 123, 182].

В сыворотке крови больных антитела к антигенам межклеточной связывающей субстанции эпидермиса не обнаружены. Однако выявлены циркулирующие IgG к антигенам межклеточной связывающей субстанции волосяных фолликулов, сарколеммы гладкой мускулатуры и ряда других тканей кожи. Титр циркулирующих антител к антигенам разных тканевых структур для этой группы больных составлял от 1:20 до 1:40, т. е. выше уровня естественных антител (1:5) [21, 22]. Это наводит на мысль о возможном существовании трудноуловимых антител, для выявления которых требуются дополнительные (иные) условия при постановке непрямого метода иммунофлюоресценции.

Известен факт, что патогенетическую роль могут играть иммунные комплексы, находящиеся в растворимой форме или антитела к тканевым ан-

тигенам с более слабой аффинностью. Известно, что белковые молекулы ряда ферментов в результате прекращения действия на них органических растворителей способны восстанавливать свою структуру и физиологическую активность [29]. Было сделано предположение, что структура иммуноглобулина и присущие ему эффекторные свойства также способны сохраняться после относительно жестких воздействий (100% ацетон) [17]. При этом происходит стабилизация связи между антителом и тканевым антигеном, препятствующая вымыванию иммуноглобулина из межклеточной связывающей субстанции срезов при обработке в физиологическом забуференном растворе при pH 7,0-7,4. Это выражается в появлении иммуногистохимической положительной реакции в межклеточных пространствах эпидермиса. При этом дополнительное изменение температурного режима в сторону его повышения способствует усилению связи низкоавидных и низкоаффинных антител с антигеном и/или демаскировки антигена, что способствует выявлению антител [1, 4, 24].

4.1. Циркулирующие антитела при болезни Хейли-Хейли.

С целью выявления циркулирующих антител с помощью модифицированного непрямого метода иммунофлюоресценции исследовали сыворотку 16 больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли. В качестве субстрата использовали криостатные срезы из тканей кожи практически здорового человека и ряда видов лабораторных животных (мыши, крысы, кролика, теленка), т. к. антитела могут быть направлены к тканеспецифическим антигенам, имеющимся в органах большинства видов животных класса млекопитающих [5]. Различия в реакциях на срезах тканей разных видов животных носили лишь количественный характер.

При исследовании сыворотки 11 больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, одновременно на различных субстратах позволило выявить, что в большинстве случаев наиболее чувствительным субстратом оказались кожа теленка ($p=0,0180$), в равной степени по чувствительности – кожа крысы, мыши и кролика, наименее чувствительным – кожа практически здорового

человека. Кроме того, дополнительные исследования сывороток 9 больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, проводили на криостатных срезах миокарда телят. В качестве контроля использовали нормальную сыворотку (животных и человека, включая здоровых родственников больной, страдающей болезнью Хейли-Хейли) и сыворотку 7 больных разными кожными болезнями (буллезный пемфигоид, себорейный дерматит, хроническая истинная экзема, многоформная экссудативная эритема, красный плоский лишай).

При исследовании сыворотки больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, у 13 (81,3%, $p < 0,0005$) из 16 пациентов выявлены антитела к межклеточной связывающей субстанции (МСС) эпидермиса и волосяных фолликулов (рис. 4.1, а, б). При этом титр антител составлял от 1:8 до 2560 (среднее значение 1:527).

В отличие от аутоиммунной пузырчатки иммунофлюоресцентная реакция с выявленными антителами при болезни Хейли-Хейли имела более широкую локализацию в межклеточной тканевой жидкости десмосомального аппарата. По-видимому, антигеном-мишенью служит комплекс белковых структур, состоящий из различных компонентов десмосомального аппарата.

Кроме того, у больных с наличием в сыворотке циркулирующих десмосомальных антител дополнительно обнаружены антитела к различным тканевым компонентам кожи: изотропным дискам гладкой мускулатуры, базальной мембраны эпидермиса и волосяных фолликулов, компонентам ретикулярного слоя дермы (по 9 случаев), эндотелию капилляров (6 случаев), а также отмечены перинуклеарное свечение и внутридермальные включения в кератиноцитах (в 5 и 3 случаях соответственно) (рис. 4.1, в-ж). В трех случаях при отсутствии антител к межклеточной субстанции отмечена интенсивная диффузная реакция на различных структурах эпидермиса и дермы в разведении 1:20.

При исследовании сыворотки клинически здоровых родственников обнаружены IgG к антигенам МСС в титрах 1:640-1:1280. Кроме того, дополнительно обнаружены антитела к антигенам белковых компонентов эпителия

(базальная мембрана эпидермиса и волосяных фолликулов, перинуклеарное свечение и внутриядерные включения в кератиноцитах), ретикулярного слоя дермы и изотропных дисков гладкой мускулатуры. Интересно, что в ряде случаев у больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, и здоровых родственников при постановке реакции на различных субстратах с сыворотками, содержащими антитела к антигенам межклеточной субстанции отмечалось явление начинающегося акантолиза и формирование внутриэпидермальных пузырей. Данное явление свидетельствует о патогенетической роли циркулирующих слабоафинных IgG к антигенам межклеточной субстанции эпидермиса.

В сыворотке контрольной группы наличие циркулирующих слабоафинных IgG к антигенам межклеточной субстанции эпидермиса и волосяных фолликулов ни в одном случае не выявлено, за исключением здоровых родственников пациентки.

Присутствие слабоафинных IgG против антигенов десмосомального аппарата и других тканевых структур эпидермиса, включая сарколемму гладкой мускулатуры позволило предположить о возможном существовании подобных антител также к антигенам миокарда. Учитывая выше сказанное, в дальнейшем с целью выявления дополнительных антител в сыворотке крови больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, были использованы криостатные срезы сердца быка.

Во всех 9 исследуемых случаях были выявлены IgG к ряду антигенов миокарда, титр которых составлял выше уровня естественных антител от 1:80 до 1:1280. Так, в 8 (88,9%) случаях обнаружены антитела к антигенам сарколеммы кардиомиоцитов (средний уровень 1:450) (рис. 4.2, а, б). В 7 (77,7%) случаях – антитела к антигенам саркомера кардиомиоцитов (средний уровень 1:503) (рис. 4.2, в, г). Во всех (100%) случаях – антитела к антигенам эндотелия капилляров сердца (средний уровень 1:409) (рис. 4.2, д). У здоровых лиц, являющихся близкими родственниками одной больной, уровень

выявленных подобных IgG был выше уровня естественных антител (1:5), но значительно ниже среднего показателя у больных (1:40-1:80).

Присутствие антител к большинству белковых компонентов тканевых структур сердца при болезни Хейли-Хейли свидетельствует о происходящих в нем иммуновоспалительных процессах и подтверждает мнение ряда авторов [19, 39] о возможном развитии экстракутаных поражений при болезни Хейли-Хейли. Все это требует дальнейшего изучения данной патологии с целью разработки патогенетически обоснованных схем лечения.

4.2. Фиксированные иммунные комплексы при болезни Хейли-Хейли.

Как выше было указано, антитела, циркулирующие в сыворотке больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, направлены к антигенам десмосомального аппарата многослойного плоского эпителия. Локализация антигенов, к которым направлены антитела, совпадает с локализацией деструктивных изменений в эпидермисе [21, 22]. Образование внутриэпидермального пузыря начинается с нарушения связей между отдельными клеточными элементами (акантолиз) и может являться результатом действия образовавшихся иммунных комплексов на первично генетически деструктивные структурные компоненты многослойного плоского эпителия [27]. Связанные с тканями иммуноглобулины и иммунные комплексы, определяемые прямым методом иммунофлюоресценции, обнаруживают как в участках пораженной кожи, так и в отдаленных ее участках [21, 22].

С целью выявления отложения иммуноглобулинов основных классов (A, M, G), C3 компонента комплемента и фибриноген/фибрина были исследованы 35 биоптата кожи 24 больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, из них 24 биоптата кожи с клинически интактных участков, 7 – с очагов поражения и 4 – на месте разрешившихся высыпаний. В качестве контроля использованы биоптаты кожи практически здоровых лиц, включая близких родственников пациентки и 7 больных разными кожными заболеваниями (хроническая экзема, многоформная экссудативная эритема, красный плоский лишай, буллезный пемфигоид).

4.2.1. Фиксированные иммуноглобулины основных классов в биоптатах кожи больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли.

При исследовании клинически интактных участков кожи больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, в 20 (83,3%, $p < 0,0005$) случаях из 24 выявлена фиксация IgG в межклеточной связывающей субстанции дифференцированных слоев эпидермиса со скоплением материала в роговом слое (слоями) и/или секвестрацией его на поверхность кожи (рис. 4.3, а, б). В 3 случаях у больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, дополнительно отмечена фиксация IgG в межклеточной субстанции волосяных фолликулов.

В местах формирования внутриэпидермальных пузырей или щелей во всех случаях наблюдали фиксацию IgG в цитоплазме эпителиальных клеток эпидермиса и плавающих в экссудате акантолитических клеток (рис. 4.3, в), где иммуноглобулин, по-видимому, связан с антигенами ткани. В 3 случаях наряду с фиксацией IgG в МСС отмечали иммунофлюоресцентную реакцию участками в зоне базальной мембраны эпидермиса (рис. 4.3, г). В 22 (91,7%) случаях наблюдались отложения IgG в верхних отделах дермы с проникновением в 8 (33,3%) случаях в цитоплазму некоторых кератиноцитов, в 2 случаях – в интиму сосудов дермы и в одном случае – свечение единичных гиалиновых телец.

В 9 (37,5%) и 8 (33,3%) случаях одновременно с фиксацией IgG выявлена фиксация IgA и IgM в различных структурах эпидермиса, соответственно. Так, отмечено отложение данных классов иммуноглобулинов в верхних отделах дермы с проникновением в ряде случаев материала в цитоплазму некоторых кератиноцитов и его секвестрацией на поверхность кожи. В месте формирования внутриэпидермальных щелей и пузыря участками отмечена слабая иммунофлюоресцентная реакция в МСС эпидермиса и цитоплазме акантолитических клеток при наличии последних.

В 4 случаях наблюдалась фиксация IgM в зоне базальной мембраны эпидермиса и стенке сосудов дермы. В последнем случае отмечена фиксация

и IgA в 5 случаях (рис. 4.3, д). Выявлено свечение гиалиновых телец, содержащих IgA и IgM в 3 и 5 случаях соответственно (рис. 4.3, е).

Необходимо отметить, что во всех случаях в клинически интактных участках кожи больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, наблюдались явления акантолиза, формирования внутриэпидермальных щелей и пузырей. Подобная картина наблюдалась и у лиц, близких родственников пациентки, страдающей болезнью Хейли-Хейли. Иммуногистохимическая картина последних продемонстрировала фиксацию IgG в МСС эпидермиса, отложение данного класса иммуноглобулинов в дерме с проникновением в цитоплазму акантолитических клеток (при их наличии) и секвестрацией IgG+материала на поверхность кожи, а также перинуклеарное свечение в некоторых кератиноцитах и участками в зоне базальной мембраны эпидермиса (рис. 4.4, а, б).

Одновременно с фиксацией IgG отмечено отложение IgA и IgM в верхних отделах дермы с проникновением IgA+/IgG+материала в цитоплазму некоторых кератиноцитов и МСС эпидермиса с секвестрацией его на поверхность кожи, в стенке сосудов и присутствие гиалиновых телец, содержащих IgA и IgM (рис. 4.4, в). В одном случае отмечено IgM+перинуклеарное свечение в некоторых кератиноцитах эпидермиса.

При исследовании пораженных участков кожи 7 больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, в 5 (71,4%, $p < 0,0005$) случаях выявлена фиксация IgG в МСС эпидермиса и в цитоплазме акантолитических клеток (при их наличии) с секвестрацией материала на поверхность кожи (рис. 4.5, а, б). В ряде случаев отмечалось перинуклеарное (2 случая) и внутридермное (1 случай) свечение в кератиноцитах (рис. 4.5, в). Во всех 7 случаях отмечено отложение IgG в верхних отделах дермы с одновременной его фиксацией в зоне базальной мембраны в одном случае (см. рис. 4.5, а).

В 5 (71,4%) случаях из семи одновременно с фиксацией IgG выявлена фиксация иммунных комплексов, содержащих IgA и IgM в различных структурах эпидермиса. Так, отложения в верхних отделах дермы с проникновением материала в цитоплазму единичных кератиноцитов, акантолитических

клеток (при их наличии) и секвестрацией его на поверхность кожи, фиксация в стенке сосудов дермы и гиалиновых тельцах отмечены по два случая (рис. 4.5, г). Дополнительно в двух случаях участками в зоне базальной мембраны и МСС эпидермиса наблюдалась фиксация IgM (рис. 4.5, д, е).

При исследовании ранее пораженных участков кожи 4 больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, во всех случаях отмечено отложение IgG ($p < 0,0005$) в верхних отделах дермы с проникновением IgG+материала в цитоплазму единичных кератиноцитов, акантолитических клеток (при их наличии) и секвестрацией его на поверхность эпидермиса (рис. 4.6, а). При этом в 3 случаях дополнительно выявлена фиксация данного класса иммуноглобулина в МСС, в одном (четвертом) случае – участками в зоне базальной мембраны эпидермиса (рис. 4.6, б). В двух случаях наблюдалось перинуклеарное свечение в кератиноцитах (рис. 4.6, в).

Одновременно с фиксацией IgG отмечалось отложение иммунных комплексов, содержащих IgA и IgM, в верхних отделах дермы с их секвестрацией на поверхность кожи. При этом в двух случаях наблюдалось диффузное свечение IgA в цитоплазме кератиноцитов и фиксация IgM в МСС эпидермиса в одном случае (рис. 4.6, г). Отложение IgA и IgM в интерстиции сосудов верхних отделов дермы отмечено в одном и трех случаях соответственно. Необходимо подчеркнуть, что в ранее пораженных участках кожи, как в клинически интактных и пораженных участках кожи, морфологически сохранялись явление акантолиза и формирование внутриэпидермальных щелей или пузырей.

4.2.2. С3 компонент комплемента в структурах эпидермиса при болезни Хейли-Хейли.

При исследовании криостатных срезов клинически интактных участков кожи больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, в 12 (50%) случаях из 24 выявлена фиксация данного компонента комплемента в различных структурах эпидермиса. Так, во всех 12 случаях выявлено преимущественно гранулярное отложение С3 компонента комплемента в верхних отделах дермы с

проникновением С3+ материала в цитоплазму некоторых кератиноцитов и его секвестрацией на поверхность кожи с участками скопления в роговом слое. При этом в 9 (75%) случаях из 12 данный компонент комплемента дополнительно обнаружен в зоне базальной мембраны эпидермиса и волосяных фолликулах (при их наличии) с одновременным проникновением С3+компонента комплемента в МСС эпидермиса в двух случаях (рис. 4.7, а). В 4 случаях из 12 вдоль базальной мембраны обнаружены малой величины гиалиновые тельца, содержащие С3 компонент комплемента.

При исследовании кожи здоровых родственников больной, страдающей болезнью Хейли-Хейли, выявлено гранулярное отложение С3 компонента комплемента в верхних отделах дермы с участками его секвестрации на поверхность кожи. В одном случае дополнительно отмечена фиксация данного компонента комплемента в зоне базальной мембраны эпидермиса, в другом – в интерстиции единичных сосудов и гиалиновых телец (рис. 4.7, б).

При исследовании криостатных срезов пораженных участков кожи в 6 (85,7%) случаях из 7 выявлена иммунофлюоресцентная реакция в верхних отделах дермы с проникновением С3 компонента комплемента в цитоплазму некоторых кератиноцитов, акантолитических клеток при их наличии и секвестрацией его на поверхность кожи с участками скопления в роговом слое (рис. 4.7, в). При этом в 3 случаях из 6 С3 компонент комплемента дополнительно обнаружен в зоне базальной мембраны эпидермиса с одновременной его фиксацией в МСС эпидермиса в двух случаях. Присутствие гиалиновых телец, содержащих С3 компонент комплемента, отмечено в одном случае.

При исследовании криостатных срезов ранее пораженных участков кожи в 3 случаях из 4 обследованных выявлены гранулярные отложения данного компонента комплемента в верхних отделах дермы с проникновением его в цитоплазму некоторых кератиноцитов и скоплением С3+ материала участками под роговым слоем и на поверхности кожи (рис. 4.7, г). При этом во всех трех случаях дополнительно отмечена фиксация С3 компонента комплемента в зоне базальной мембраны эпидермиса, в двух случаях из которых

обнаружены гиалиновые тельца, содержащие данный компонент компонента.

Необходимо отметить, что при постановке реакции с С3 компонентом компонента во всех случаях независимо от места взятия биопсийного материала отмечались явление акантолиза и формирование щелей или пузырей.

4.2.3. Фибрин как маркер цитотоксического действия иммунных комплексов при болезни Хейли-Хейли.

Известно, что иммунные комплексы, обладая цитотоксическим действием, способствуют разрушению различных структур тканей, в том числе стенок сосудов [3, 21, 22]. Это сопровождается фибринозной экссудацией и выпадением фибрина в окружающую ткань. Как и всякий денатурированный белок, фибрин элиминируется из организма, в том числе через эпидермис [16].

При исследовании криостатных срезов клинически интактных участков кожи 12 больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, во всех случаях обнаружены признаки фибринозной экссудации в виде отложений фибрина в различных структурах эпидермиса и дермы. Так, отложение фибрина в стенке сосудов сосочкового слоя дермы обнаружено в 11 (91,7%) случаях из 12 с одновременным фибринозным пропитыванием некоторых клеток эпидермиса со скоплением материала в роговом слое (слоями) и/или секвестрацией его на поверхность кожи (рис. 4.8, а). В одном случае при обработке сывороткой против фибриноген/фибрина отмечена картина только диффузной реакции по эпидермису.

Картина пропитывания участками эпидермиса фибрином, отложение последнего в стенке сосудов сосочкового слоя дермы и следовой реакции в зоне базальной мембраны эпидермиса с секвестрацией фибрин-положительного материала на поверхность кожи отмечена и в случаях клинически здоровых родственников больной, страдающей болезнью Хейли-Хейли (рис. 4.8, б).

При исследовании криостатных срезов пораженных участков кожи 5 больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, фибринозная экссудация и

выпадение фибрина в различных структурах эпидермиса и дермы отмечены во всех случаях. Так, отложение фибрина в стенках сосудов дермы и фибринозным пропитыванием кератиноцитов и акантолитических клеток при их наличии с секвестрацией его на поверхность кожи наблюдали в 4 случаях (рис. 4.8, в). В двух случаях из них одновременно выявлена картина фиксации фибрина в зоне базальной мембраны эпидермиса и МСС соответственно. В одном случае выявлена фиксация фибрина только на поверхности кожи.

Подобную иммуноморфологическую картину с отложением фибрина в стенке сосудов с пропитыванием участками фибринозным материалом эпидермиса и проникновением его в МСС в местах акантолиза и секвестрацией его на поверхность кожи наблюдали при исследовании криостатных срезов ранее пораженных участках кожи 3 больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли (рис. 4.8, г). В одном случае фибрин входил в состав гиалиновых телец.

Таким образом, наличие в тканях фибринозного экссудата у больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, свидетельствует о нарушении целостности стенок сосудов дермы, а также о глубоких нарушениях в системе гомеостаза.

4.3. Обсуждение данных, полученных с помощью методов иммунофлюоресценции.

Результаты проведенного исследования с помощью непрямого метода иммунофлюоресценции с использованием в качестве субстрата тканей различных животных и человека продемонстрировали присутствие в сыворотке больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, в 81,3% случаев циркулирующие IgG к антигенам десмосомального аппарата многослойного плоского эпителия, а также к ряду тканевым компонентам эпидермиса и дермы (ядерные компоненты кератиноцитов, базальная мембрана эпидермиса и волосяных фолликулов, компоненты ретикулярного слоя, изотропные диски гладкой мускулатары и эндотелий капилляров кожи).

Кроме основных патогенетических антител выявлены дополнительные антитела к антигенам некоторых структур сердца (саркоlemma и саркомеры кардиомиоцитов, эндотелий капилляров миокарда). Такой широкий спектр антител ко многим структурам органов и тканей объясняет генерализацию кожного процесса с возможным развитием экстракутаных поражений у больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли.

При исследовании криостатных срезов различных участков кожи (пораженный, интактный и в месте бывших высыпаний) больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, с помощью прямого метода иммунофлюоресценции выявлена фиксация IgG в межклеточной связывающей субстанции эпидермиса в 83,3% случаев. При этом независимо от места проведения биопсии в исследуемых материалах отмечалась морфологическая картина, характерная для данного буллезного генодерматоза (акантолиз, внутриэпидермальные щели и/или пузыри).

Подобное явление наблюдали и при исследовании криостатных срезов кожи здоровых лиц, близких родственников больной. Необходимо отметить, что циркулирующие и фиксированные IgG к антигенам десмосомального аппарата многослойного плоского эпителия при отсутствии клинических проявлений болезни и наличии семейного отягощенного анамнеза по отношению к ней, могут служить предикторами данного буллезного дерматоза.

Известно, что активность латентно протекающего иммунопатологического процесса происходит под действием «дополнительных» патогенетических факторов [27]. Так, среди обследуемых здоровых родственников больной, страдающей болезнью Хейли-Хейли, манифестация семейной доброкачественной хронической пузырчатки Гужеро-Хейли-Хейли на коже в области естественных складок и задней поверхности шеи наблюдалась у родного брата пациентки спустя 2 года после проведенных исследований, продемонстрировавших у него ранее присутствие в сыворотке и ткани специфических IgG к антигенам межклеточной связывающей субстанции эпидермиса.

Наряду с фиксацией IgG отмечено присутствие иммуноглобулинов классов А и М. Присутствие одновременно всех основных классов иммуноглобулинов в разных структурах эпидермиса свидетельствует о наличии иммунопатологического (иммунокомплексного) синдрома с вовлечением ряда антигенных тканевых структур кожи (десмосомальный аппарат, базальная мембрана, эндотелий сосудов, гиалиновые тельца) при болезни Хейли-Хейли.

Самостоятельный интерес в клинике кожных болезней представляет собой система комплемента, которой посвящены немало работ, свидетельствующих о широкой ее активации и возможном существовании одновременно даже изолированной экспрессии комплемента в тканевых структурах эпидермиса и дермы [27, 36]. Речь идет о фиксации ранних компонентов комплемента, включая С3 компонент комплемента, не только в местах локализации антител (иммуноглобулинов), но и за пределами присутствия антигенов-мишеней (например, как при аутоиммунной пузырчатке). Известно, что наличие ранних компонентов комплемента в структурах эпидермиса свидетельствует об активно происходящих иммунопатологических процессах без видимых клинических проявлений. В последующем, при дополнительных стимулирующих факторах или нарушении в самой системе контроля макроорганизма, происходит развитие клинической картины болезни [27].

При болезни Хейли-Хейли в 50% случаев выявлена фиксация С3 компонента комплемента в различных структурах эпидермиса, включая зоны базальной мембраны и десмосомального аппарата эпидермиса, с секвестрацией специфического материала на поверхность кожи. Данное наблюдение свидетельствует о том, что С3 компонент комплемента является активным элементом, входящим в состав эпидермиса и участвующим в гуморальном ответе естественного иммунитета организма [27, 36]. Кроме того, обращало на себя внимание наличие активного акантолиза с образованием внутриэпидермальных щелей и/или пузырей независимо от места взятия исследуемого материала. Полученные результаты демонстрируют сложные иммунопатологиче-

ские процессы в развитии болезни Хейли-Хейли с активацией системы комплемента.

Причастность иммунной системы к развитию патологического процесса подтверждается присутствием в тканях фибринозного экссудата, возникающего в результате нарушения целостности и проницаемости стенок сосудов под влиянием цитотоксического действия антител.

Таким образом, присутствие специфических IgG к антигенам десмосомального аппарата многослойного плоского эпителия подтверждает результаты ранее проводимых исследований и высказанное предположение [17, 19-23] о роли иммуноглобулина класса G в патогенезе данного генодерматоза, что ярко продемонстрировано нашими исследованиями биологического материала не только больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, но и их здоровых родственников. Выявленные циркулирующие и фиксированные антитела служат не только диагностическими критериями при проведении дифференциальной диагностики сложно диагностируемых случаев болезни Хейли-Хейли, но и предикторами данного буллезного дерматоза у клинически здоровых родственников больных при наличии семейного анамнеза.

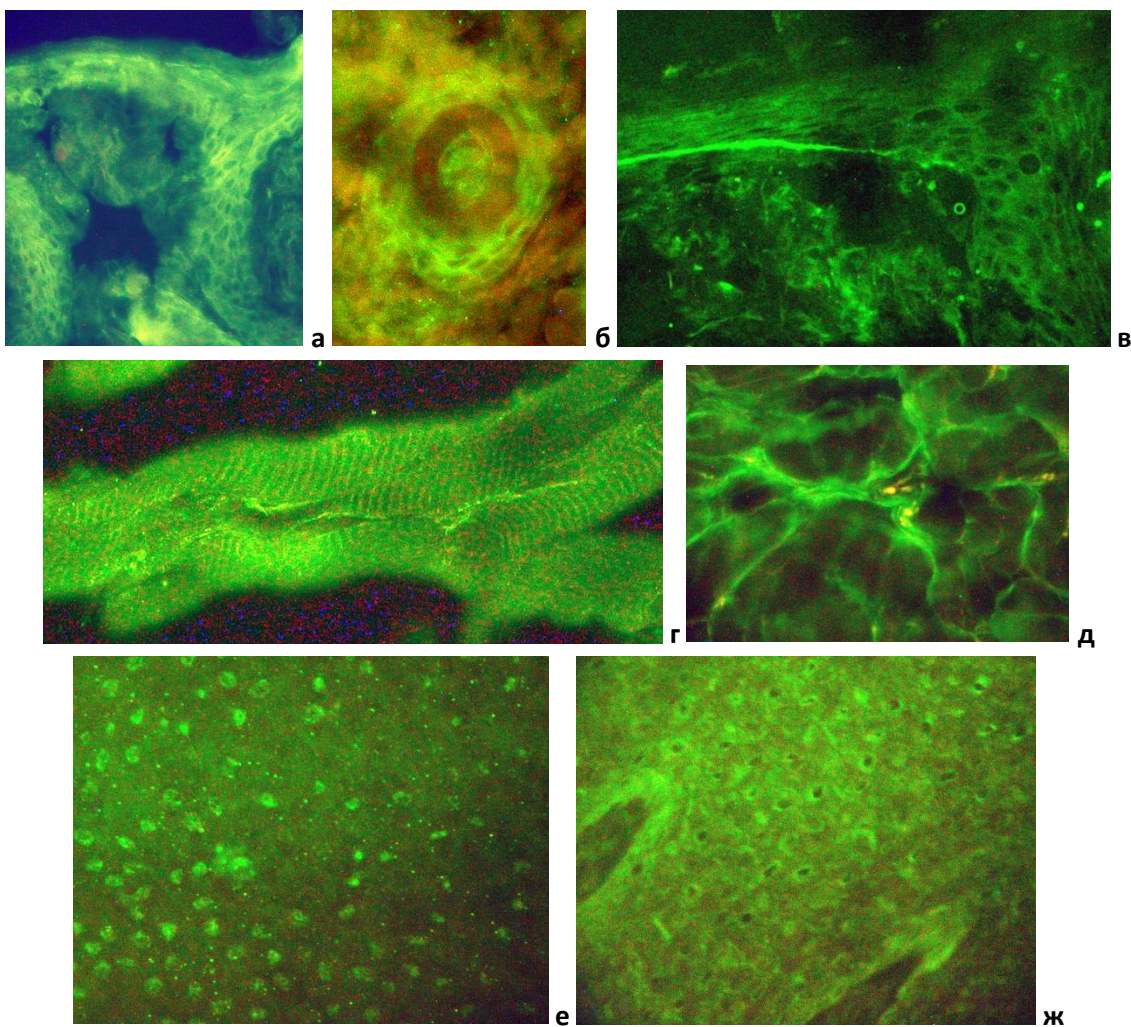


Рисунок 4.1. Определение циркулирующих IgG в сыворотке крови больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли. Непрямой метод иммунофлюоресценции. х 400.

а-ж – обработка сывороткой больной болезнью Хейли-Хейли:

а, б – срез кожи мыши. Реакция в межклеточной субстанции всех слоев эпидермиса (а) и волосяных фолликулов (б);

в, г – срез кожи кролика: Реакция в межклеточной субстанции всех слоев эпидермиса, в зоне базальной мембраны эпидермиса, ретикулярном слое (в) и изотропных дисках гладкой мускулатуры (г) дермы;

д-ж – срез кожи теленка. Реакция в эндотелии капилляров (д) дермы, внутриядерные включения (е) и перинуклеарное свечение (ж) в кератиноцитах.

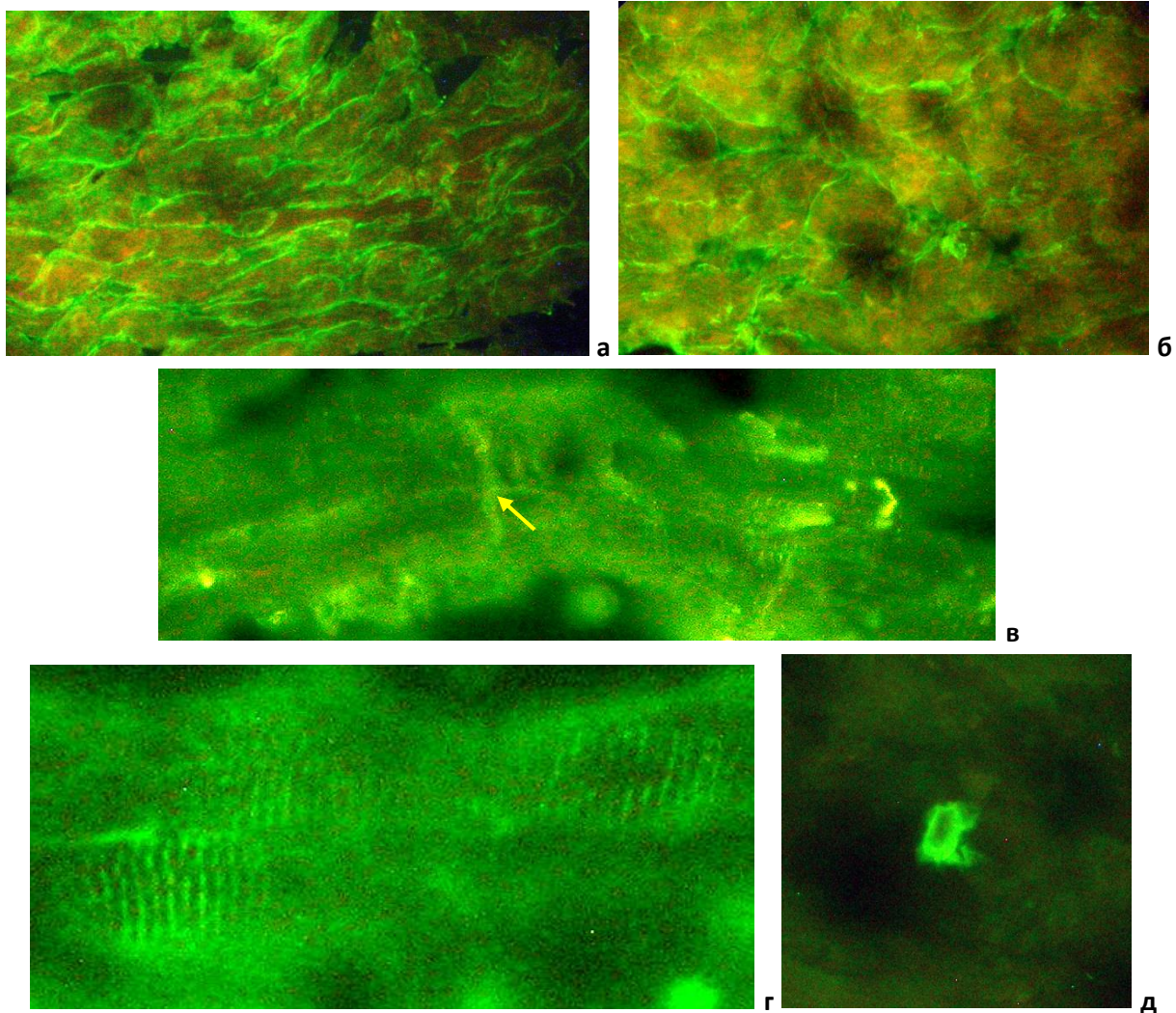


Рисунок 4.2. Криостатные срезы миокарда сердца теленка, обработанные сывороткой больного болезнью Хейли-Хейли. Непрямой метод иммунофлюоресценции. х 400.

а, б – реакция в зоне сарколеммы кардиомиоцитов в продольном (а) и поперечном (б) срезах;
в, г – реакция в зоне саркомера кардиомиоцитов (водная иммерсия): в зонах вставочных пластинок (в) и изо-тропных дисков (г) кардиомиоцитов;
д – реакция в зоне эндотелия капилляров (водная иммерсия) миокарда.

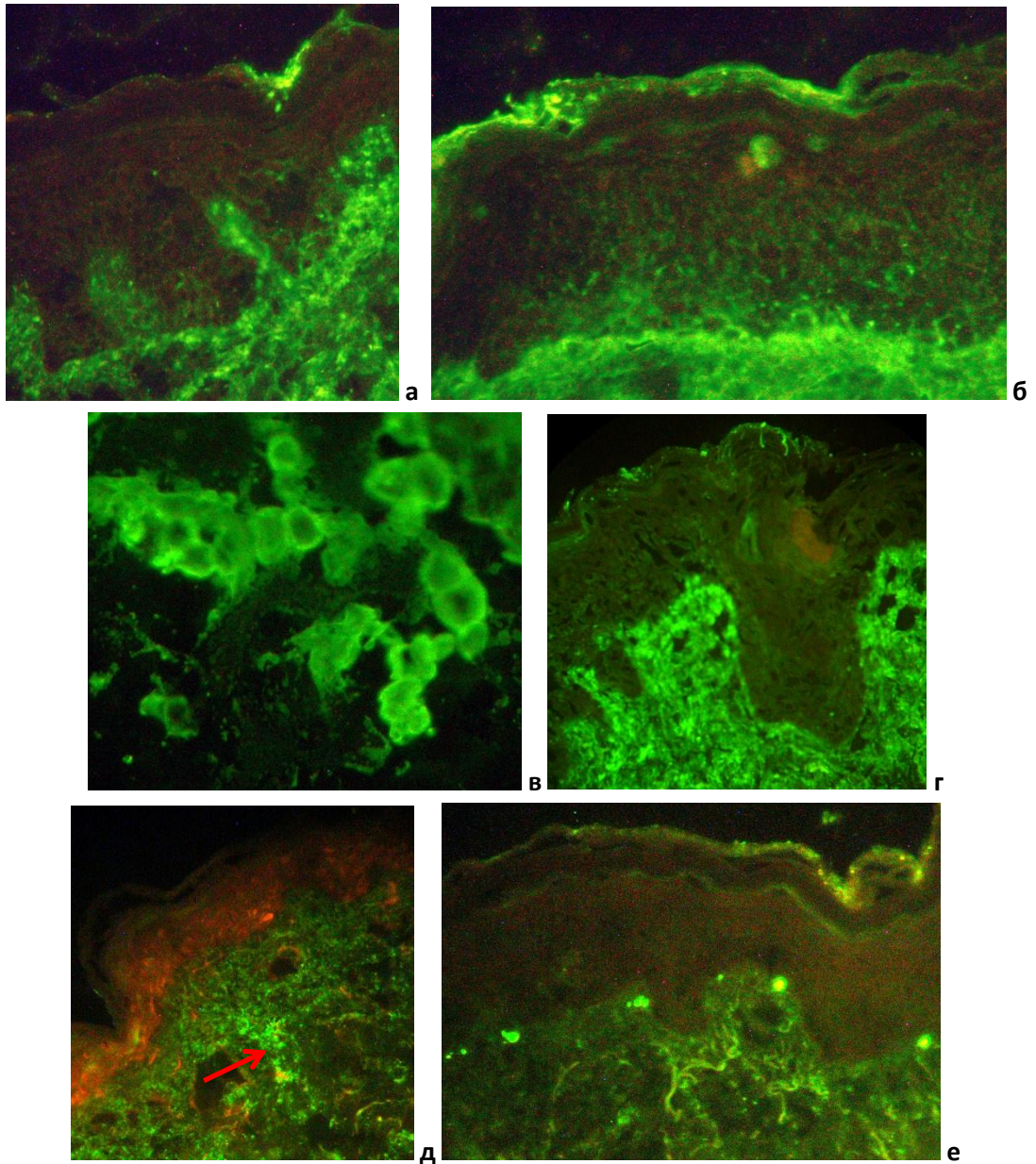


Рисунок 4.3. Криостатные срезы кожи больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли. Участки клинически непораженной кожи. Обработка меченой сывороткой против основных классов иммуноглобулинов. Прямой метод иммунофлюоресценции. х 400.

а, б– фиксация IgG в межклеточной субстанции эпидермиса и на поверхности кожи, выявляемая прямым и модифицированным методом иммунофлюоресценции;

в – фиксация IgG в цитоплазме акантолитических клеток;

г – фиксация IgG участками в зоне базальной мембраны эпидермиса;

д – фиксация IgA в интерстиции сосудов верхних отделов дермы (*стрелка*);

е – свечение гиалиновых телец, содержащих IgM и расположенных вдоль базальной мембраны эпидермиса.

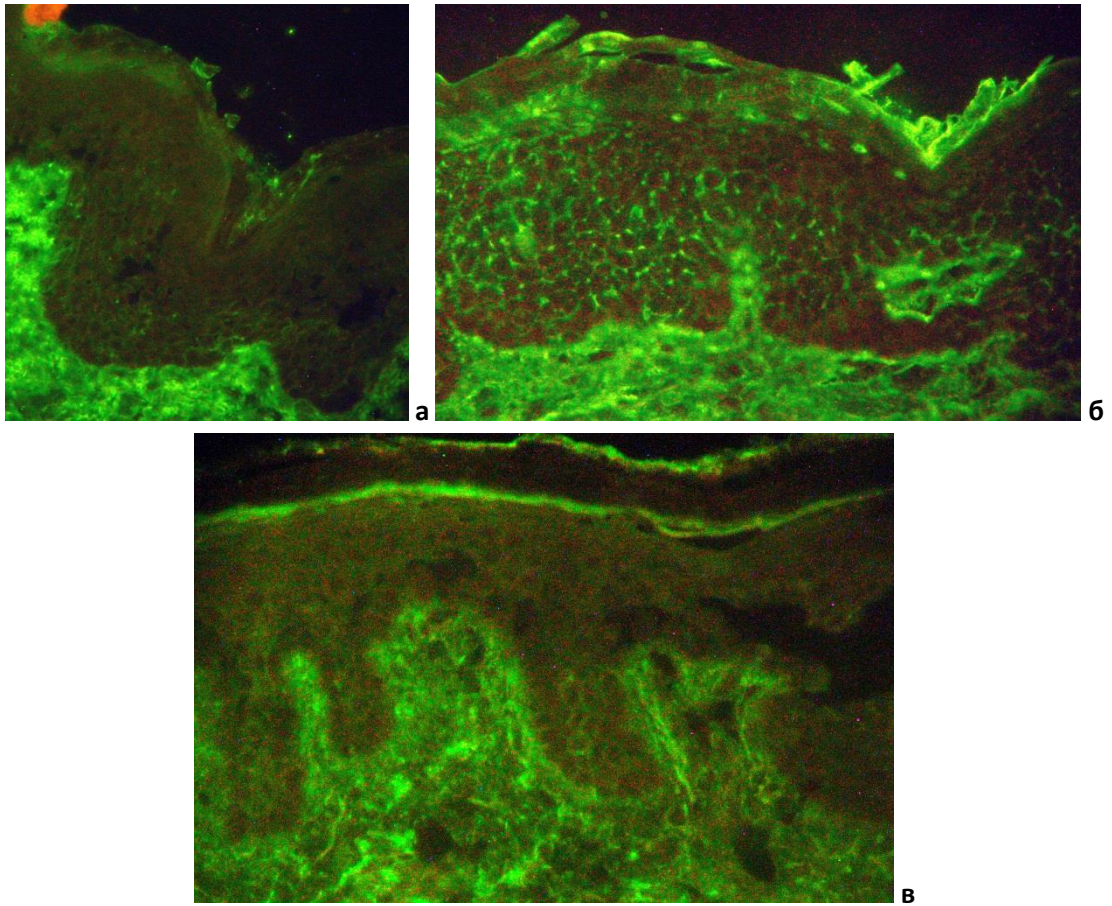


Рисунок 4.4. Криостатные срезы кожи здоровых лиц, близких родственников больной болезнью Хейли-Хейли. Метод прямой иммунофлюоресценции. х 400.
а, б – обработка меченой сывороткой против иммуноглобулина G. Фиксация IgG в межклеточной субстанции эпидермиса и участками в зоне базальной мембраны эпидермиса с секвестрацией IgG+материала на поверхность кожи, выявляемая классическим (а) и модифицированным (б) прямым методом иммунофлюоресценции;
в – обработка меченой сывороткой против иммуноглобулина M. Отложение IgM в дерме, интрестиции сосудов и проникновение специфического материала в МСС эпидермиса с секвестрацией его на поверхность кожи.

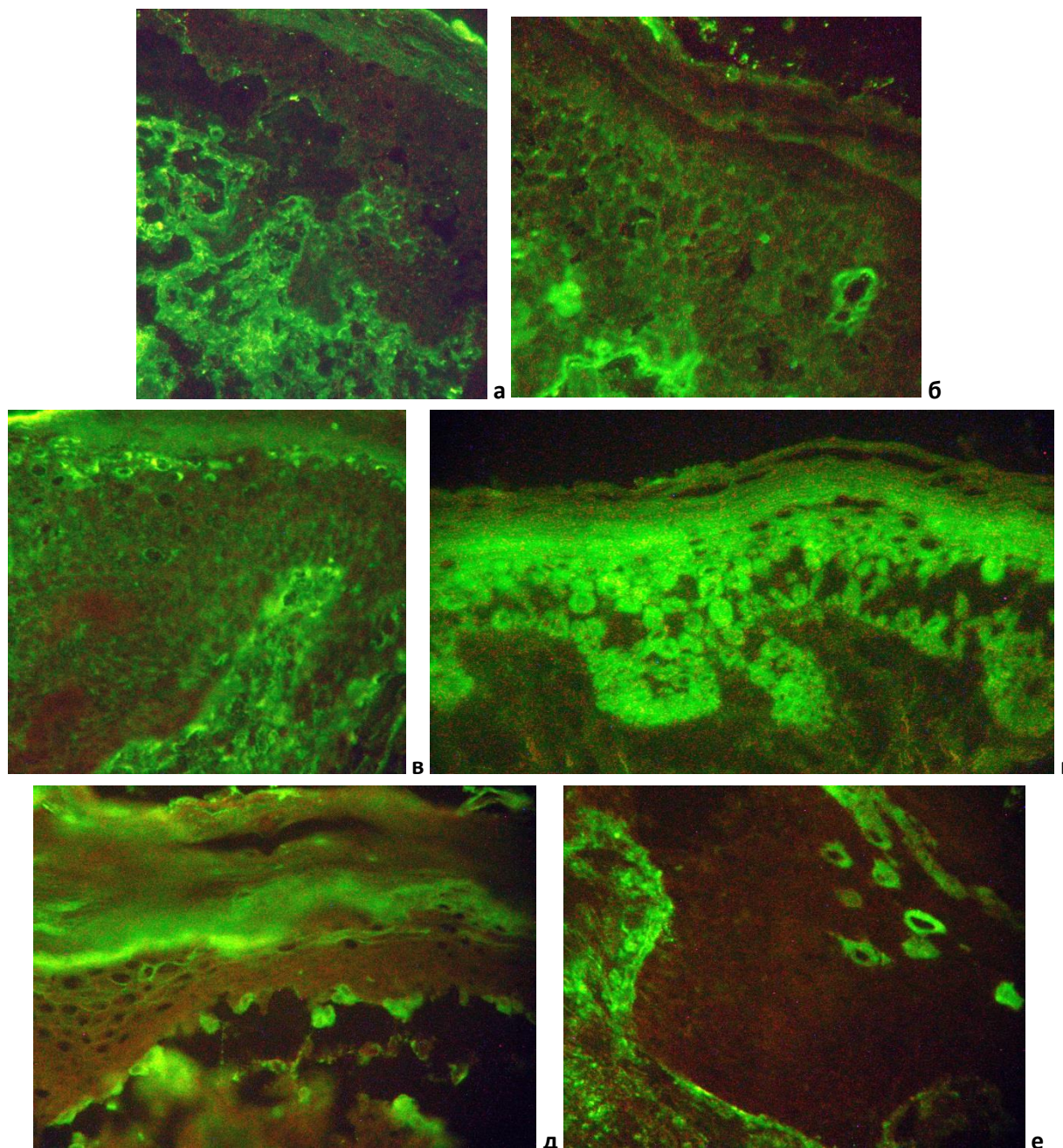


Рисунок 4.5. Криостатные срезы кожи больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли. Участки клинически пораженной кожи. Прямой метод иммунофлюоресценции. х 400.

а-в – обработка сывороткой против IgG. Фиксация IgG в МСС и зоне базальной мембраны эпидермиса, выявляемая классическим (а) и модифицированным (б) методом иммунофлюоресценции. В некоторых кератиноцитах верхних отделов эпидермиса отмечается перинуклеарное свечение (в);

г – обработка сывороткой против IgA. Проникновения IgA+материала в цитоплазму эпителиальных клеток эпидермиса;

д, е – обработка сывороткой против IgM. Фиксация IgM в цитоплазме акантолитических клеток и МСС верхних отделов эпидермиса с явлением секвестрации IgM+материала на поверхность кожи (д) и участками в зоне базальной мембраны эпидермиса с проникновением специфического материала в цитоплазму некоторых кератиноцитов (е).

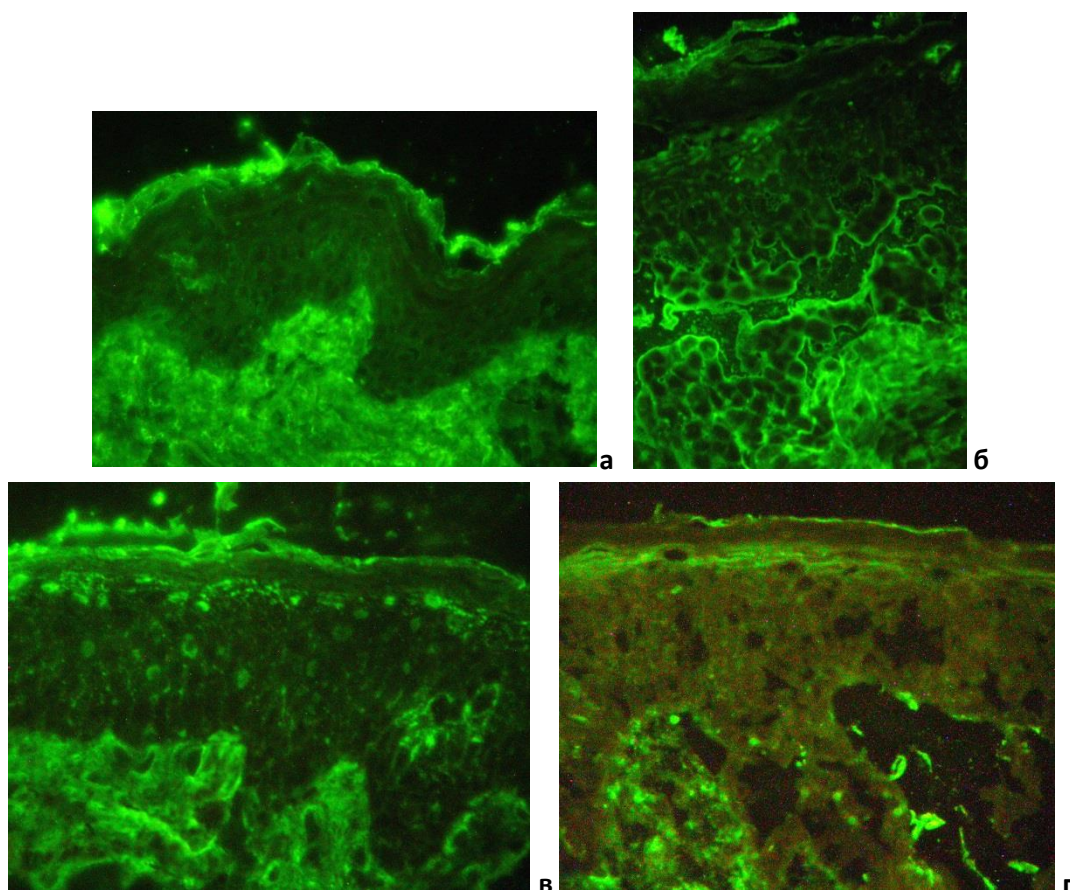


Рисунок 4.6. Криостатные срезы кожи больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли. Участки клинически ранее пораженной кожи. Прямой метод иммунофлюоресценции. х 400.

а-в – обработка сывороткой против IgG. Отложение IgG в верхних отделах дермы с проникновением и фиксацией специфического материала в МСС с секвестрацией его на поверхность кожи, выявляемое классическим (а) и модифицированным (б) методом иммунофлюоресценции. В некоторых кератиноцитах эпидермиса отмечается перинуклеарное свечение (в);

г – обработка сывороткой против IgM. Фиксация IgM в цитоплазме акантолитических клеток и МСС с выраженной реакцией в зернистом слое эпидермиса с явлением секвестрации IgM+материала на поверхность кожи.

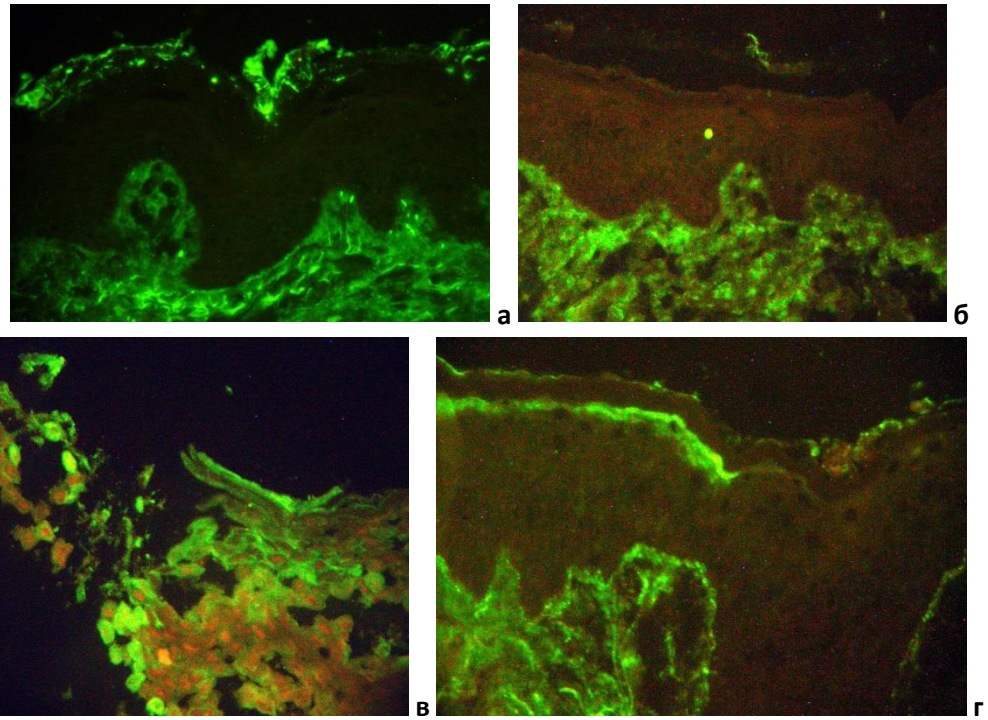


Рисунок 4.7. Криостатные срезы кожи больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли. Обработка сывороткой против С3-компонента комплемента. Метод прямой иммунофлюоресценции. х 400.

а – участки клинически непораженной кожи. Реакция в зоне базальной мембраны эпидермиса с секвестрацией материала на его поверхность в случае болезни Хейли-Хейли;

б – реакция в инстиции сосудов в случае клинически здорового родственника больной болезнью Хейли-Хейли;

в – пораженный участок кожи больной болезнью Хейли-Хейли. Реакция в цитоплазме акантолитических клеток и межклеточной субстанции эпидермиса;

г – ранее пораженный участок кожи больного болезнью Хейли-Хейли. Гранулярные отложения С3 компонента комплемента в верхних отделах дермы и вдоль базальной мембраны эпидермиса со скоплением его под роговым слоем и секвестрацией на поверхность кожи.

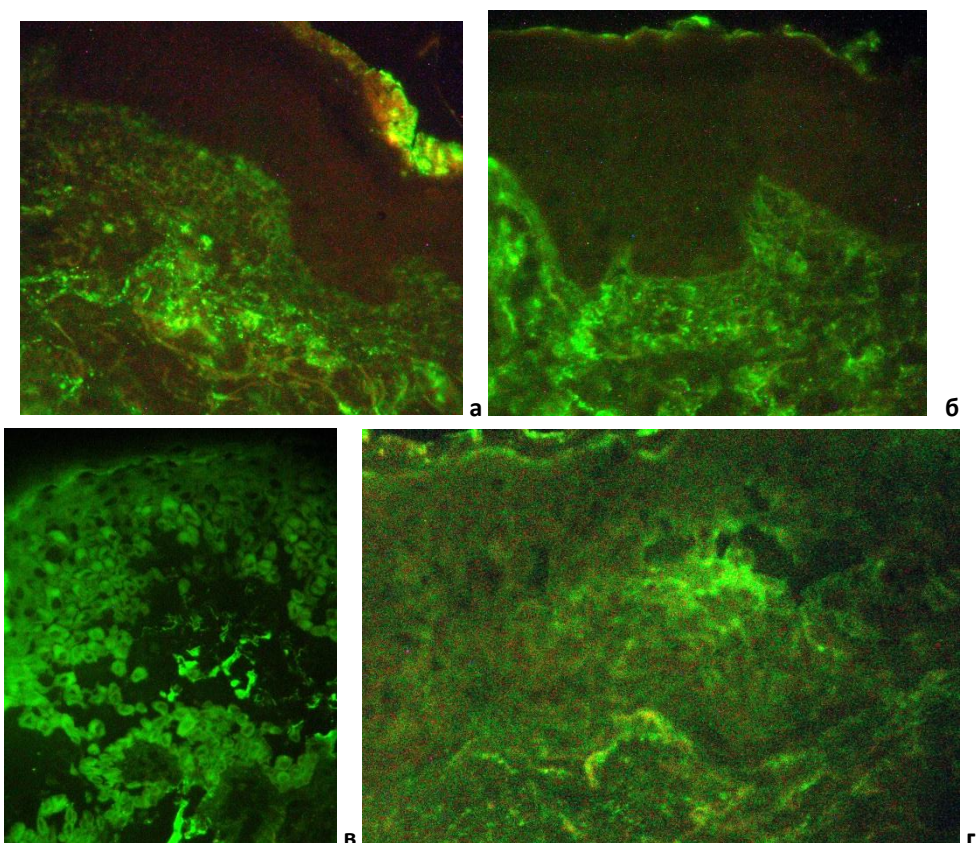


Рисунок 4.8. Криостатные срезы кожи больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли. Обработка сывороткой против фибриноген/фибрина. Прямой метод иммунофлюоресценции. х 400.

а – клинически интактный участок кожи больной болезнью Хейли-Хейли. Гранулярные отложения фибрина в дерме и интерстиции сосудов с секвестрацией его на поверхность кожи в виде “бородавчатых” наложений;

б – фибринозное пропитывание структур дермы с отложением фибриноген/фибрина в интерстиции сосудов и участками в зоне базальной мембраны (следовая реакция) с секвестрацией специфического материала на поверхность кожи в виде линейных наложений в случае клинически здоровых родственников больной болезнью Хейли-Хейли;

в – фибринозное пропитывание кератиноцитов и акантолитических клеток в пораженных участках кожи больного болезнью Хейли-Хейли;

г – проникновением фибринозного материала в МСС в местах акантолиза в ранее пораженных участках кожи больной болезнью Хейли-Хейли.

Глава V. МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЯДА БЕЛКОВЫХ КОМПОНЕНТОВ СИСТЕМЫ МЕЖКЛЕТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ (ДЕСМОСОМ) И ЦИТОСКЕЛЕТА КЕРАТИНОЦИТОВ ПРИ БОЛЕЗНИ ХЕЙЛИ-ХЕЙЛИ

Десмосомальный аппарат (десмосома) – это сложное соединение, обеспечивающее межклеточную адгезию. Десмосома имеет форму диска и состоит из двух гомогенных десмосомальных пластин, имеющих более плотную наружную и менее плотную внутреннюю части, и электронно-плотной десмоглеи между ними (рис. 5.1) [27, 30, 55, 149, 161, 175, 184].

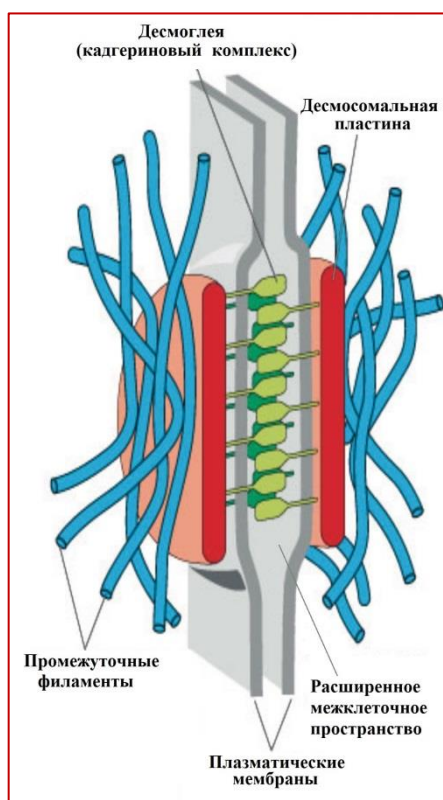


Рисунок 5.1. Схематическое изображение десмосомы [256].

Основными компонентами десмосомального аппарата являются белки трех семейств: кадгеринов, армадилло и плакинов [105, 146]. Десмоглею формируют гликозилированные кальций-зависимые кадгерины, десмосомальную пластину – негликозилированные протеины армадилло и плакины [12, 27, 60, 63, 80, 159, 161]. Все белки (молекулы адгезии) находятся во взаимодействии друг с другом и образуют комплекс «десмосомальные кадгерины-плакин-кератин», который со стороны десмоглеи сцеплен с кадгерины соседней клетки, а со стороны внутренней части клетки – с волокнами цитос-

келета (промежуточными филаментами) [53, 72, 102, 105, 124, 149, 244]. Основной функцией десмосомального аппарата, как известно, является поддержание тканевой архитектоники [55, 60, 105, 161, 146]. Это обеспечивается за счет сигнальной системы молекул адгезии, способствующей контролю роста и дифференцировки клеток [55, 105, 146]. В коже молекулы адгезии формируют сложную структуру с вовлечением эпидермиса, дермы, сосудов, нервов и желез. Поэтому любые изменения, связанные с аномалией экспрессии или дисфункцией этих молекул, могут привести к серьезным деструктивным последствиям [60, 105, 146].

С целью определения экспрессии ряда структур десмосом (кадгериновый комплекс, плакоглобин, десмосомальный протеин (десмоплакин) I типа) и цитоскелета (цитокератин 5) исследованы 26 биоптатов кожи 19 больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, из них 15 биоптатов с клинически интактного участка кожи, 7 – с очага поражения и 4 – с ранее пораженного участка кожи. В качестве контроля исследованы биоптаты кожи 5 здоровых лиц, включая родственников пациентки и 7 больных разными кожными патологиями (аутоиммунная пузырчатка, буллезный пемфигоид, приобретенный буллезный эпидермолиз).

5.1. Определение экспрессии молекул клеточной адгезии кадгеринового комплекса.

Известно, что в коже здорового человека кадгериновый комплекс экспрессируется в межклеточных пространствах базального и шиповатого слоев эпидермиса (рис. 5.2, а) [143, 146].

При исследовании различных участков кожи 13 больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, выявлено нарушение экспрессии кадгеринового комплекса ($p < 0,05$). Так, при исследовании клинически интактных и ранее пораженных участков кожи больных данным генодерматозом выявлено отсутствие экспрессии кадгеринов в межклеточных пространствах эпидермиса или их маскировка с экспрессией кадгерин+ материала в роговом слое и/или на поверхности кожи (рис. 5.2, б). При этом в ряде случаев отмечена пери-

нуклеарная или внутриядерная экспрессия в отдельных клеточных элементах эпидермиса, а в местах формирования внутриэпидермального пузыря – в цитоплазме единичных кератиноцитов, расположенных непосредственно вблизи пузыря (рис. 5.2, в).

Подобную иммуногистохимическую картину нарушения экспрессии кадгеринового комплекса наблюдали при исследовании кожи здоровых родственников больной, страдающей болезнью Хейли-Хейли (рис. 5.2, г).

При исследовании пораженных участков кожи больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, наряду с подавлением или маскировкой экспрессии кадгеринового комплекса со скоплением кадгерин положительного материала прослойками в роговом слое и секвестрацией его на поверхность кожи наблюдали парадоксальное явление в местах начинающегося акантолиза и формирования надбазального пузыря в виде выраженной экспрессии кадгеринов в супрабазальных слоях эпидермиса с цитоплазматической иммуногистохимической реакцией в диссоциированных и акантолитических клетках эпидермиса (рис. 5.3).

Таким образом, при болезни Хейли-Хейли происходит нарушение экспрессии кадгеринового комплекса вплоть до его исчезновения с выраженным проявлением в местах формирования пузырей. Последнее явление наблюдали и другие авторы [56, 59, 113, 121, 123, 138, 211, 212, 224].

Для объяснения такого необычного явления выдвигают несколько гипотез. Одна из них заключается в ассоциации кадгеринов с нарушенной пролиферацией и дифференцировкой клеток [56, 59, 121, 123, 138, 212], другая – с нарушением концентрации кальция в кератиноцитах или мутацией генов, кодирующих кальциевые насосы, ответственные за акантолиз [122, 211]. Предполагают, что под влиянием различных факторов происходит диссоциация интра- и экстрацеллюлярных доменов кадгеринов. При этом экстрацеллюлярные домены кадгеринов отрываются от поверхности клеток в ходе акантолиза, но цитоплазматический домен остается на мембране, сохраняя связь с цитоскелетом, скрепляемый катенином (плакоглобином).

В ходе иммуногистохимических исследований этот цитоплазматический/внутриклеточный домен кадгерина является вполне достаточным для связывания антител, результатом чего оказываются иммуноположительные реакции нетипичной локализации, т.е. на поверхности кератиноцитов [113].

Нарушение нормального содержания кадгеринов (усиленная экспрессия в местах образования пузырей) может носить и компенсаторный характер. Так, показан синергизм между Р-кадгерином и десмоглеином 3 *in vivo*, что наводит на мысль о кооперативном/компенсаторном эффекте этих функционально близких молекул адгезии [114, 147].

5.2. Определение экспрессии плакоглобина.

Плакоглобин (γ -катенин) является одним из главных представителей семейства армадилло. Данный белок взаимодействует с одной стороны - с кадгерином, с другой стороны - с десмоплакином, что способствует прочной связи всего десмосомального комплекса (рис. 5.4) [27, 72, 124, 148, 231, 244, 254]. Помимо основной функции плакоглобин необходим и для правильной кластеризации (объединение) и/или сегрегации (отделение) компонентов десмосомальной пластины [140, 124, 254].

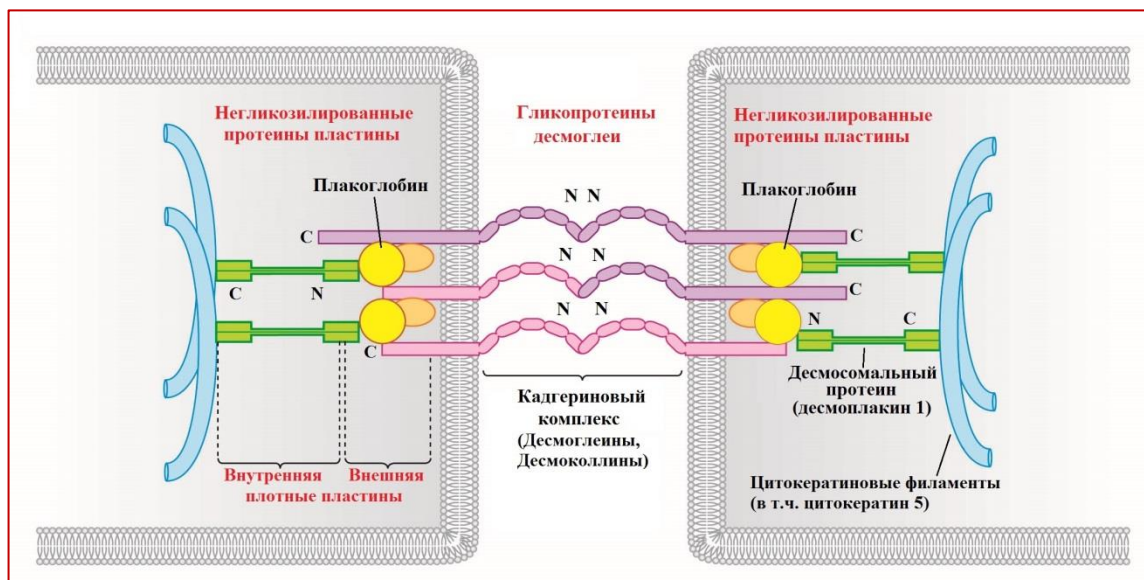


Рисунок 5.4. Схематическое изображение взаимодействия ряда молекул адгезии десмосомального аппарата с формированием единого сложноорганизованного комплекса «кадгерин-плакоглобин-десмосомальный белок-цитокератин5» [257].

В коже здорового человека плакоглобин экспрессируется в десмосомальном аппарате всех слоев эпидермиса (рис. 5.5, а).

При исследовании как клинически интактных, так и пораженных и ранее пораженных участков кожи 8 больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, выявлено нарушение экспрессии плакоглобина ($p < 0,05$). Так, при исследовании клинически интактных участков кожи больных данным буллезным генодерматозом наряду с участками нормальной экспрессии плакоглобина в межклеточных пространствах эпидермиса выявлено его подавление с экспрессией плакоглобин положительного материала на поверхности кожи (рис.5.5, б).

Подобную иммуногистохимическую картину наблюдали и в случаях здоровых родственников больной, страдающей болезнью Хейли-Хейли (рис. 5.5, в).

При исследовании пораженных участков кожи больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, наряду с участками нормальной экспрессии плакоглобина отмечена выраженная его экспрессия в местах образования внутри-эпидермальных пузырей с цитоплазматической реакцией в акантолитических клетках и секвестрацией специфического материала на поверхность кожи (рис 5.6, а-в).

При исследовании ранее пораженных участков кожи больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, выявлена картина “подавления” экспрессии плакоглобина с участками полного его исчезновения и появления специфического плакоглобин положительного материала на поверхности кожи (рис. 5.6, г).

Таким образом, при болезни Хейли-Хейли происходит нарушение экспрессии плакоглобина вплоть до его исчезновения с выраженным проявлением иммуногистохимической реакции в местах формирования пузырей. Однако иммуногистохимическая картина «полного» исчезновения экспрессии плакоглобина в клинически интактных и ранее пораженных участках кожи больных данным генодерматозом наименее выражена по сравнению с кадгеринным комплексом в тех же участках кожного покрова, где отмечено полное «подавление» (исчезновение) или «маскировка» последнего.

5.3. Определение экспрессии десмосомального протеина.

Известно, что десмоплакин I, как основной негликозилированный протеин десмосомальной пластины десмосом, обеспечивает прочный контакт «кадгерин-плакоглобинового» комплекса с сетью тонких волокон цитоскелета [53, 102]. Наиболее богато он представлен внутри пластины, где его аминокислотный терминальный домен связывается с внешней плотной пластиной и где локализируются плакоглобин и плакофилин, а карбокси-терминальный домен прикрепляется к волокнам цитоскелета (см. рис. 5.4) [207].

Изучение болезней человека и экспериментальные исследования указывают не только на участие десмоплакина в морфогенезе тканей разных органов, но и на возможность возникновения серьезных заболеваний при его нарушении. Например, молекулярные изменения десмоплакина могут приводить к развитию кератодермий, буллезных дерматозов, дистрофии ногтевых пластин и ряда других патологий, таких как кардиомиопатия, эпителиальные опухоли и изменения со стороны сосудистой системы [43, 188].

Известно, что в норме десмоплакин I экспрессируется в межклеточных пространствах всех слоев многослойного плоского эпителия (рис.5.7, а).

При исследовании различных участков кожи 10 больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, выявлено нарушение экспрессии десмосомального протеина, десмоплакина I ($p < 0,05$). Так, в клинически интактных участках кожи больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, наряду с нормальной экспрессией данного белкового компонента выявлена картина его подавления вплоть до полного исчезновения с одновременным явлением секвестрации десмоплакин I положительного материала на поверхность кожи (рис. 5.7, б, в).

Сходную иммуногистохимическую картину наблюдали и в случаях здоровых лиц, близких родственников пациентки. При этом в участках формирования внутриэпидермальных щелей экспрессия десмосомального протеина носила более выраженный характер (рис. 5.7, г).

Подобное явление наблюдали и при исследовании пораженных участков кожи больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли: наряду с нормальной экспрессией десмосомального протеина наблюдалась картина выраженной его экспрессии как в местах формирования пузыря, так и в близко расположенных участках от него с появлением десмосомального протеина в цитоплазме кератиноцитов, а в ряде случаев – на поверхности кожи (рис. 5.8, а). Это, по-видимому, связано с перераспределением экспрессии данного протеина для поддержания сохранности и функциональной способности кожи.

В ряде случаев одновременно с участками нормальной и/или выраженной экспрессии десмосомального протеина можно было наблюдать участки снижения интенсивности свечения иммунофлюоресцентной реакции в межклеточных пространствах со скоплением специфического материала в роговом слое и секвестрацией его на поверхности кожи (рис. 5.8, б). Это связано с выделительной функцией кожи и элиминацией патологического материала на поверхность кожи [16]. В случае полной отслойки эпидермиса от дермы как завершение патологического процесса наблюдается выраженная экспрессия в цитоплазме кератиноцитов низкодифференцированных и дифференцированных слоев эпидермиса, составляющих дно эрозивного дефекта (рис. 5.8, в).

При исследовании ранее пораженных участков кожи больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, выявлена картина подавления экспрессии десмосомального протеина в дифференцированных слоях эпидермиса с участками выраженной его экспрессии в низкодифференцированных слоях, а также в местах начинающегося акантолиза с появлением извращенной экспрессии в цитоплазме кератиноцитов, акантолитических клеток и секвестрацией специфического материала на поверхность кожи (рис. 5.8, г, д).

Таким образом, при исследовании криостатных срезов кожи больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, во всех исследованных случаях выявлено нарушение экспрессии десмоплакина: изменение интенсивности иммуногистохимической реакции в десмосомах вплоть до ее исчезновения и появ-

ление извращенной экспрессии данного десмосомального протеина в цитоплазме кератиноцитов с секвестрацией его на поверхность кожи. При этом выраженная экспрессия десмоплакина I типа, как и экспрессия других молекул адгезий, наблюдалась в местах формирования внутриэпидермальных щелей и пузырей.

5.4. Определение характера синтеза и экспрессии цитокератина 5.

Цитокератины представляют собой семейство протеинов, синтезируемых в эпителии. Часть из них (№№ 5, 14) образуют цитоскелет клеток многослойного плоского эпителия. В коже практически здорового человека цитокератин 5 экспрессируется клетками только базального слоя многослойного плоского эпителия. Реакция иммунофлюоресценции наблюдается строго в цитоплазме клеток базального слоя (рис.5.9) и отсутствует в клетках дифференцированных слоев многослойного плоского эпителия [18, 26].

При исследовании криостатных срезов с различных участков кожи 17 больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, отмечено нарушение синтеза цитокератина 5 клетками камбиального (базального) слоя эпидермиса: от «истощения» до «возбуждения» ($p < 0,05$). Так, при исследовании криостатных срезов кожи больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, независимо от места взятия биопсийного материала экспрессия цитокератина 5 выявлялась не только в цитоплазме клеток базального слоя, но и в клетках дифференцированных слоев эпидермиса, причем отмечались одновременно места ослабления иммунофлюоресцентной реакции или ее отсутствия в клетках базального слоя эпидермиса с цитоплазматическим свечением в акантолитических клетках (при их наличии), внутриядерным или перинуклеарным свечением в некоторых кератиноцитах и скоплением специфического материала прослойками в роговом слое эпидермиса и его секвестрацией на поверхность кожи (рис. 5.10).

Подобную иммуногистохимическую картину наблюдали и в случаях здоровых родственников больной, страдающей болезнью Хейли-Хейли (рис. 5.11, а, б). При этом, в срезах кожи больных и здоровых родственников до-

полнительно выявлена картина наиболее выраженной специфической иммунофлюоресцентной реакции в базальном полюсе кератиноцитов камбиального слоя с вовлечением зоны дермо-эпидермального соединения или сохранением ее только на уровне зоны базальной мембраны эпидермиса (рис.5.11, в, г).

Таким образом, наблюдаемые нами изменения локализации реакции иммунофлюоресценции можно объяснить нарушением молекулярно-биологических процессов дифференцировки клеток при болезни Хейли-Хейли. Можно предположить, что при этом нарушается процесс димеризации кислых и основных белков в клетках базального слоя. При этом белки (цитокератины), характерные только для камбиального слоя, сохраняются в клетках переходящих в вышележащие слои.

Помимо изменения локализации цитокератина 5 отмечалось уменьшение его количества в клетках, что выражалось в ослаблении реакции иммунофлюоресценции или полном ее отсутствии. Такой дефект синтеза цитокератина можно объяснить действием на генетически измененную структуру ткани при данном генодерматозе антител и комплемента на начальном этапе развития патологического процесса с вовлечением дополнительных патогенетических факторов, в частности цитокинов, ферментов и широкого спектра медиаторов. Последние связаны с функцией десмосомального аппарата, ответственного, как за целостность структуры ткани, так и за нормальные процессы пролиферации (размножения) и дифференцировки (созревания) клеточных элементов. Наблюдалось также скопление кератина вокруг и внутри ядер клеток, что характерно для нарушения метаболизма в кератиноцитах.

5.5. Обсуждение данных, полученных в результате изучения экспрессии ряда белковых компонентов десмосомального аппарата и цитоскелета многослойного плоского эпителия при болезни Хейли-Хейли.

Внедрение молекулярно-биологических методов исследования в практическую медицину, способствует изучению ряда сторон патогенеза заболеваний, в том числе и болезни Хейли-Хейли. Так, в процессе исследований

тканевых структур эпидермиса и дермы с различных участков кожи больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, выявлено нарушение локализации молекул клеточной адгезии (кадгерины, плакоглобин, десмосомальный протеин) десмосомального аппарата: от выраженной иммуногистохимической реакции вплоть до ее исчезновения и появления в местах не типичных для локализации изучаемых белковых компонентов.

Интересно, что наиболее выраженная экспрессия изучаемых молекул адгезии наблюдалась в местах поражений с проникновением специфического материала в цитоплазму кератиноцитов и акантолитических клеток; в клинически интактных и ранее пораженных участках кожи на фоне нормальной экспрессии молекул адгезии отмечены участки их «подавления» с проявлением «извращенной» перинуклеарной и/или внутриядерной локализации и скоплением специфического материала под роговым слоем и секвестрацией его на поверхность кожи. При этом наиболее интенсивное повреждение выявлено с молекулами кадгеринового комплекса: практически полное отсутствие экспрессии кадгеринового комплекса в непораженных участках кожи больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли. Повреждение белкового комплекса «кадгерин-плакоглобин-десмоплакин», вероятно, приводит к нарушению процессов пролиферации и дифференцировки кератиноцитов. Этому свидетельствуют изменения локализации цитокератина 5 в коже больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли.

Таким образом, использование молекулярно-биологического подхода в изучении патофизиологии генодерматозов, включая болезнь Хейли-Хейли, позволяет выявить ряд дополнительных дифференциально-диагностических маркеров, приближая исследователей к созданию новых лекарственных препаратов с использованием генной инженерии.

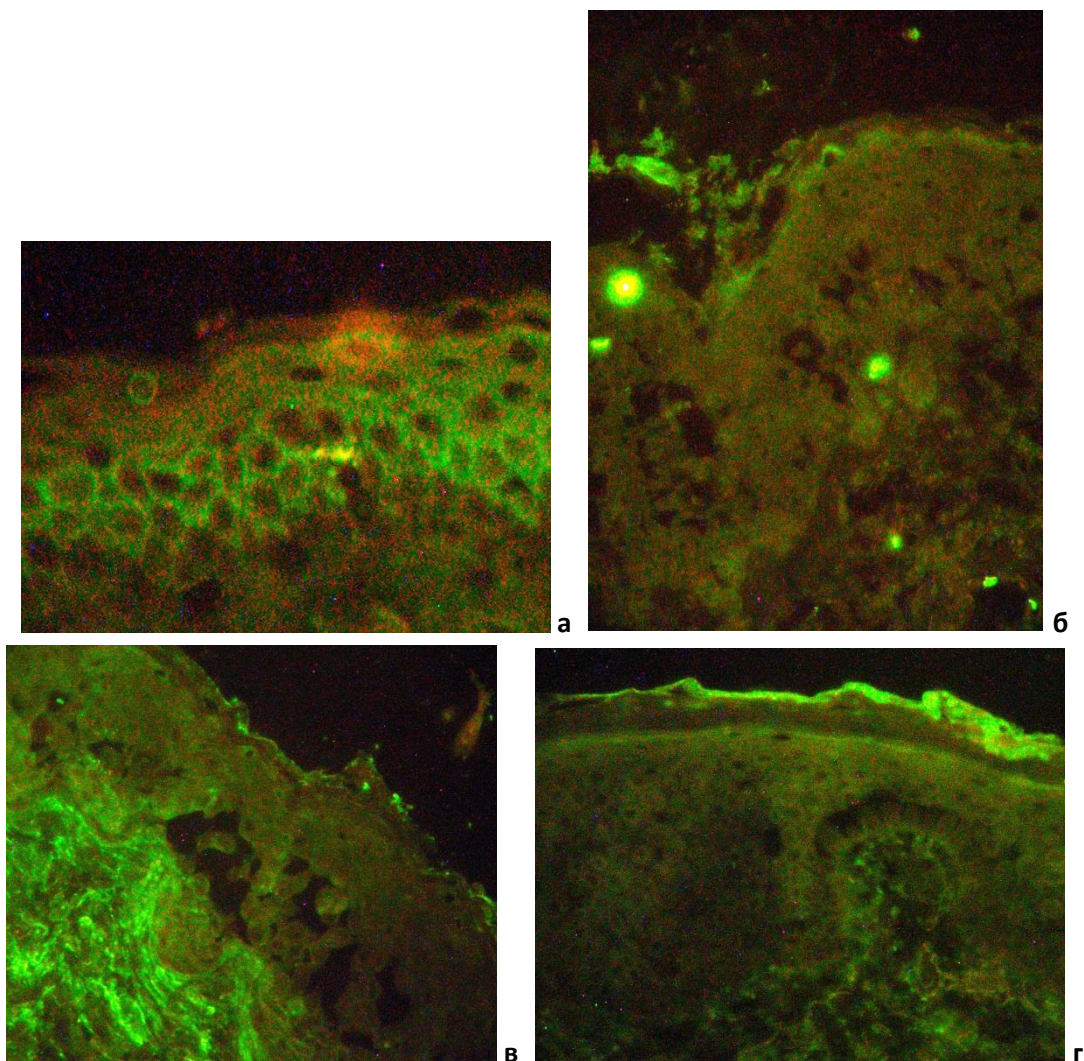


Рисунок 5.2. Экспрессия кадгеринового комплекса (Е-кадгерин, N-кадгерин, Р-кадгерин, V-кадгерин, R-кадгерин, Т-кадгерин). Обработка моноклональными антителами к раp-cadherin. Непрямой метод иммунофлюоресценции. х 400.

- а** – криостатный срез кожи здорового человека. Экспрессия кадгеринов в межклеточных пространствах базального и шиповатого слоев эпидермиса;
- б** – криостатный срез клинически интактного участка кожи больной болезнью Хейли-Хейли. Формирование внутриэпидермальных надбазальных щелей на фоне отсутствия или “маскировки” экспрессии кадгеринов в межклеточных пространствах эпидермиса с появлением кадгерин+ материала на поверхности кожи;
- в** – криостатный срез с ранее пораженного участка кожи больного болезнью Хейли-Хейли. “Маскировка” экспрессии кадгеринового комплекса с участками сохранения его экспрессии в местах формирования внутриэпидермального пузыря с секвестрацией специфического материала на поверхность кожи;
- г** – криостатный срез кожи здорового родственника больной болезнью Хейли-Хейли. Отсутствие экспрессии кадгеринового комплекса в эпидермисе с выраженной иммуногистохимической реакцией специфического материала на поверхности кожи.

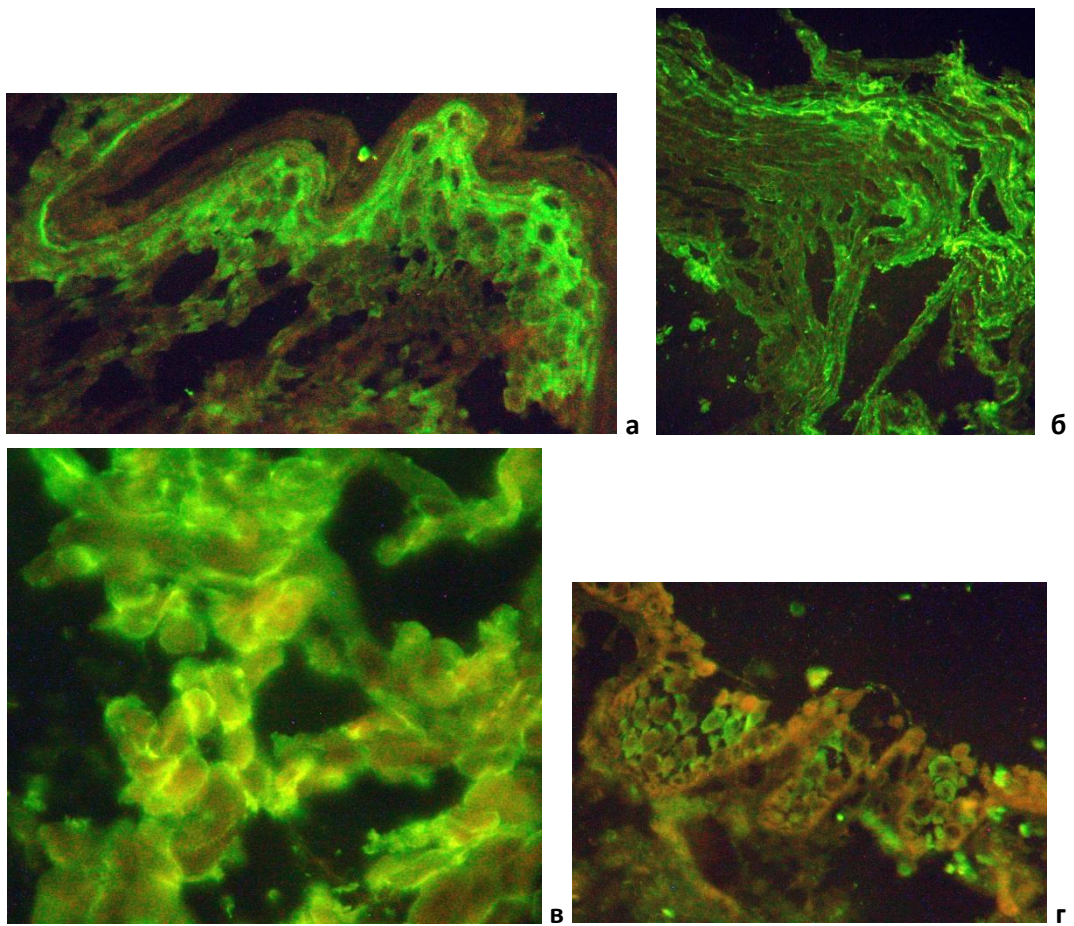


Рисунок 5.3. Криостатные срезы пораженных участков кожи больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли. Экспрессия кадгеринового комплекса (Е-кадгерин, N-кадгерин, Р-кадгерин, V-кадгерин, R-кадгерин, Т-кадгерин). Обработка моноклональными антителами к рап-cadherin. Непрямой метод иммунофлюоресценции. х 400.

- а** – усиление экспрессии кадгеринов в супрабазальных слоях (покрышка пузыря) внутриэпидермального надбазального пузыря;
- б** – скопление кадгерин+ положительного материала прослойками в роговом слое;
- в** – в местах начинающего акантолиза отмечается цитоплазматическая экспрессия кадгеринового комплекса в кератиноцитах;
- г** – экспрессия кадгеринов на поверхности клеток эрозивного дефекта эпидермиса в пораженном участке кожи.

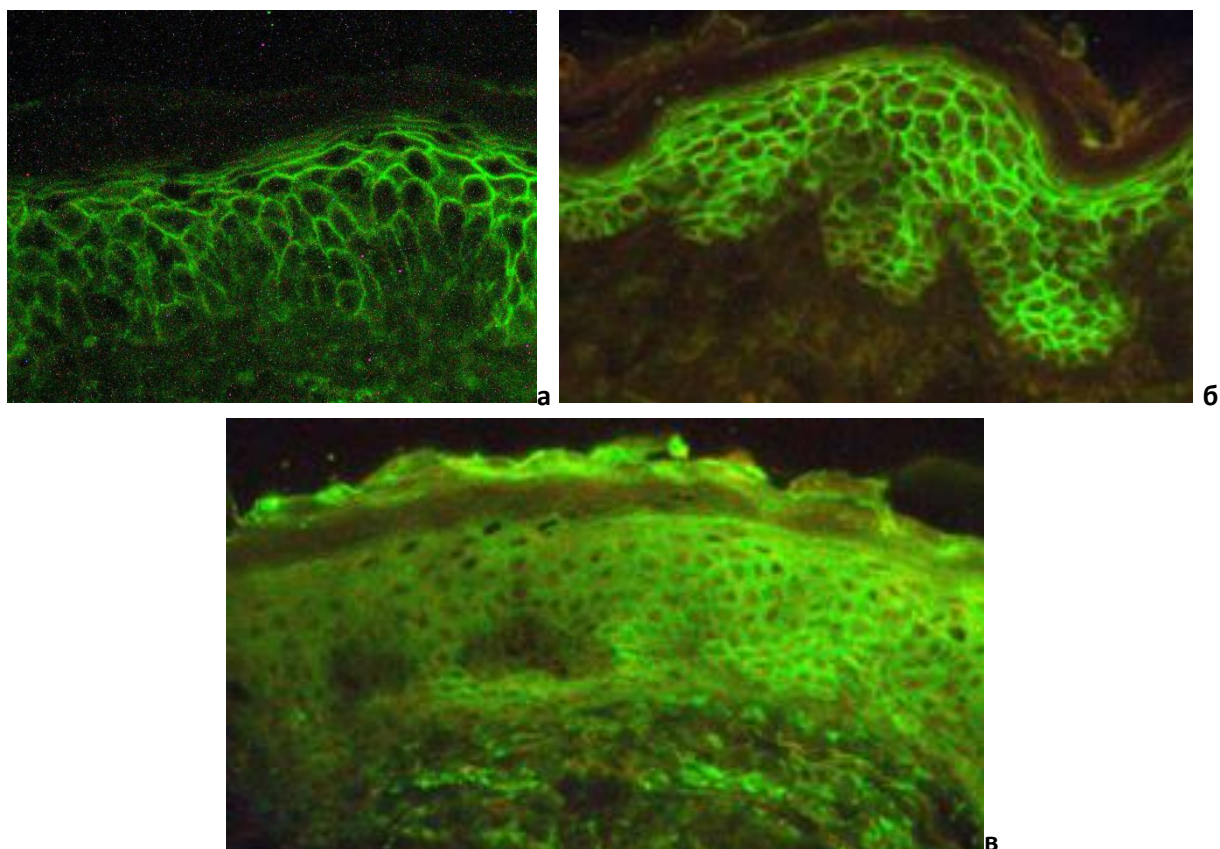


Рисунок 5.5. Экспрессия плакоглобина. Обработка моноклональными антителами к плакоглобину. Непрямой метод иммунофлюоресценции. х 400.

а – криостатный срез кожи здорового человека. Экспрессия кадгеринов в межклеточных пространствах всех слоев эпидермиса;

б – криостатный срез клинически интактного участка кожи больной болезнью Хейли-Хейли. Сохранение экспрессии плакоглобина с участками его подавления;

в – криостатный срез кожи здорового родственника больной болезнью Хейли-Хейли. Отсутствие экспрессии плакоглобина с участками нормальной экспрессии и секвестрацией плакоглобин положительного материала на поверхности кожи.

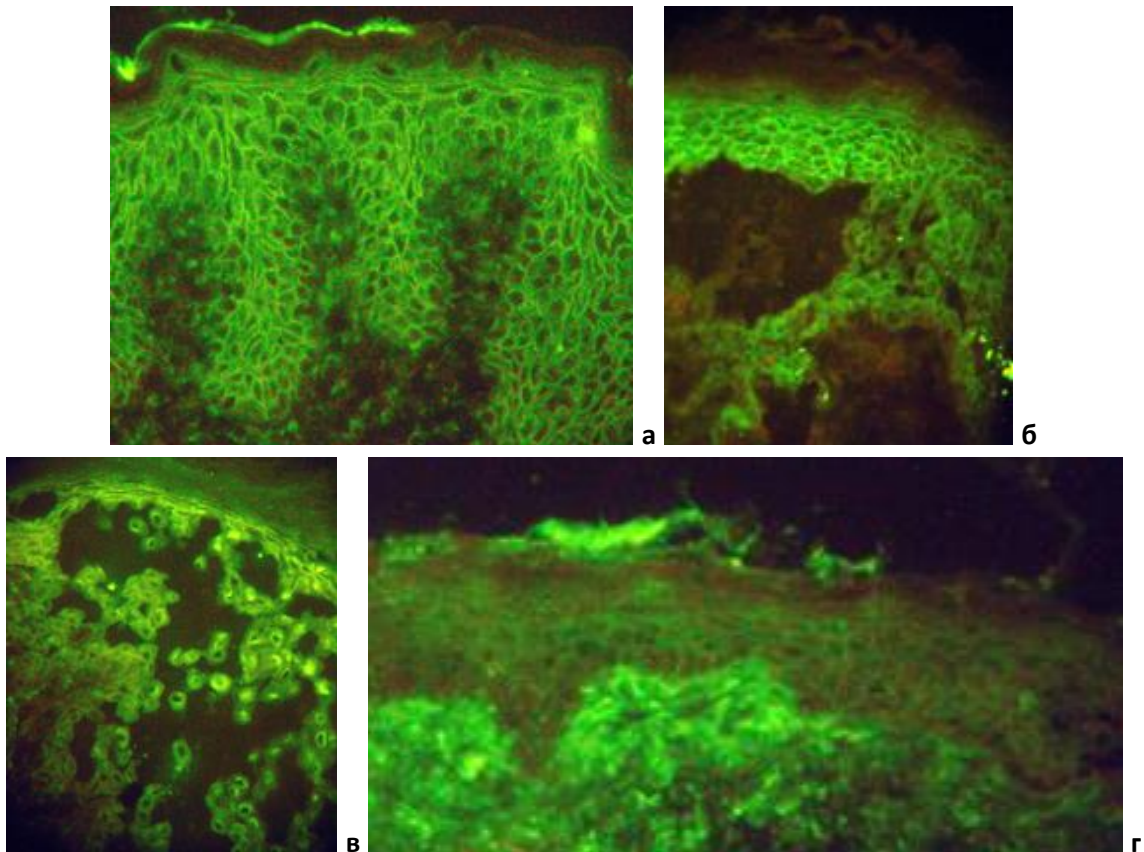


Рисунок 5.6. Криостатные срезы кожи больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли. Обработка моноклональными антителами к плакоглобину. Непрямой метод иммунофлюоресценции. х 400.
а-в – пораженный участок кожи. На фоне сохранения экспрессии плакоглобина отмечается секвестрация специфического материала на поверхность кожи (а) с участками выраженной экспрессией данного белка в местах образования надбазального пузыря (б) и в цитоплазме акантолитических клеток (в);
г – ранее пораженный участок кожи. Отмечается подавление (снижение) экспрессии плакоглобина вплоть до его исчезновения с секвестрацией плакоглобин положительного материала на поверхность кожи.

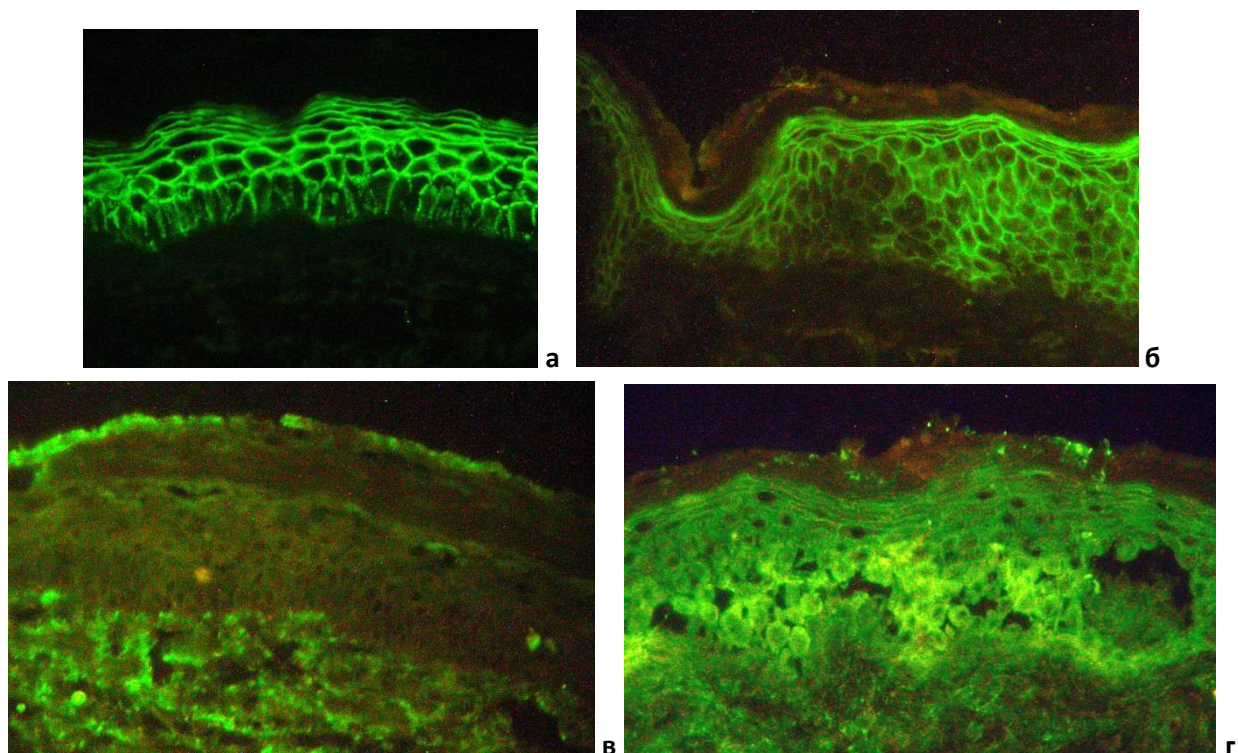


Рисунок 5.7. Экспрессия десмосомального протеина десмоплакина I на криостатных срезах тканей человека. Обработка моноклональными антителами к десмосомальному протеину (десмоплакин I). Непрямой метод иммунофлюоресценции. х 400.

а – срез кожи практически здорового человека. Линейная экспрессия десмосомального протеина в межклеточных пространствах всех слоев эпидермиса;

б-в – срезы клинически интактных участков кожи больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли. На фоне нормальной экспрессии десмосомального протеина отмечаются участки его подавления (**б**) вплоть до полного исчезновения с секвестрацией специфического материала на поверхность кожи (**в**);

г – срез кожи здорового родственника больной болезнью Хейли-Хейли. Выраженная экспрессия десмоплакина I в местах формирования внутриэпидермальных щелей с проникновением специфического материала в цитоплазму кератиноцитов и его секвестрацией на поверхность кожи.

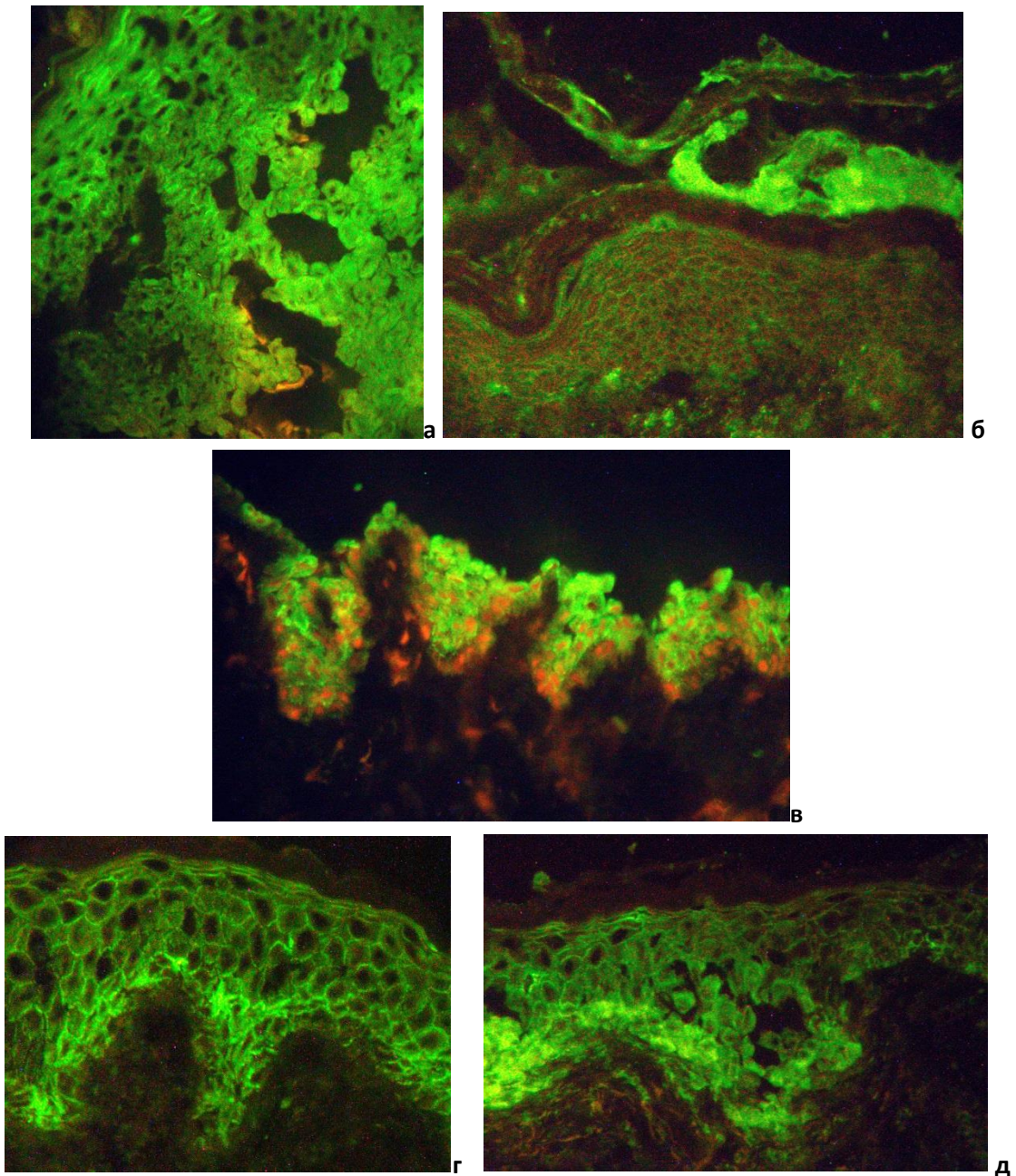


Рисунок 5.8. Экспрессия десмосомального протеина, десмоплакина I, на криостатных срезах кожи больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли. Обработка моноклональными антителами к десмосомальному протеину. Непрямой метод иммунофлюоресценции. x 400.

а-в – срезы с пораженных участков кожи больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли: а – выраженная экспрессия десмосомального протеина в межклеточных пространствах эпидермиса с появлением его «извращенной» экспрессией на поверхности кератиноцитов в местах образования внутриэпидермального пузыря; б – снижение экспрессии десмоплакина I со скоплением специфического материала в роговом слое и секвестрацией его на поверхность кожи; в – выраженная экспрессия десмосомального протеина на поверхности клеток эрозивного дефекта эпидермиса;

г-д – срезы ранее пораженных участков кожи больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли: неравномерная экспрессия десмосомального протеина в межклеточных пространствах эпидермиса с участками выраженной его экспрессией в базальном слое (г) и на поверхности (в цитоплазме) кератиноцитов, акантолитических клеток в месте акантолитиза (д).

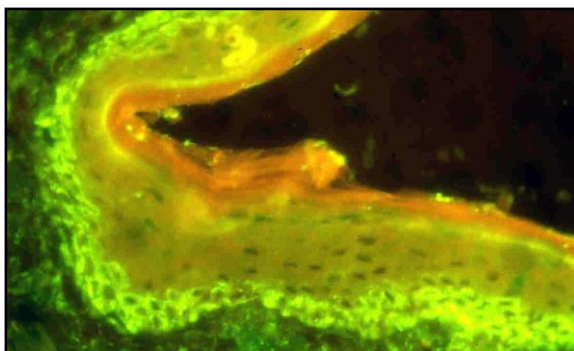


Рисунок 5.9. Криостатный срез кожи практически здорового человека. Обработка моноклональными антителами к цитокератину 5. Непрямой метод иммунофлюоресценции. x 400. Реакция в зоне цитоплазмы клеток базального слоя эпидермиса.

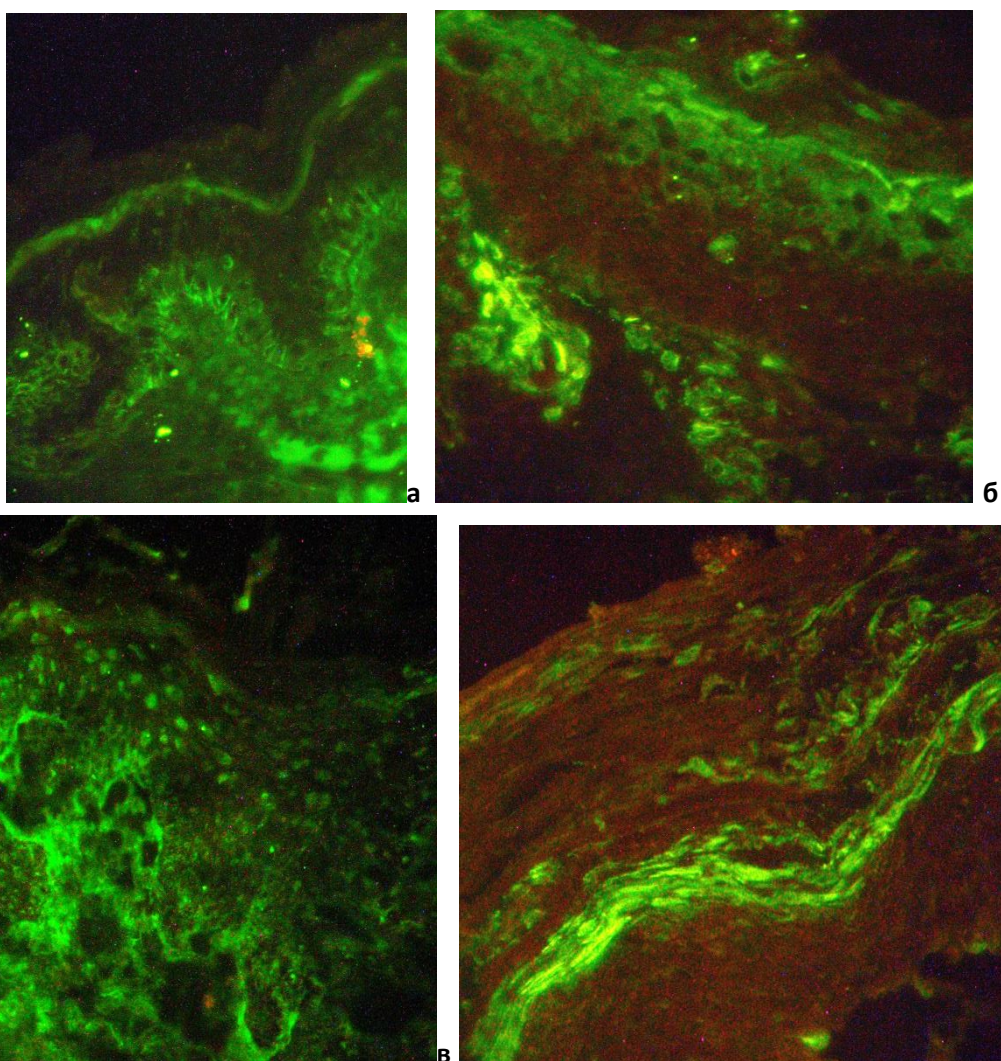


Рисунок 5.10. Синтез цитокератина 5 клетками эпидермиса при болезни Хейли-Хейли. Обработка моноклональными антителами к цитокератину 5. Непрямой метод иммунофлюоресценции. x 400.

а – криостатный срез клинически интактного участка кожи больной болезнью Хейли-Хейли. На фоне нормального синтеза цитокератина 5 отмечается местами выраженная иммунофлюоресцентная реакция на нижнем полюсе клеток базального слоя со скоплением цитокератин 5 положительного материала под роговым слоем;

б-г – криостатные срезы с пораженных участков кожи больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли: **б** – экспрессия цитокератина в цитоплазме клеток базального и дифференцированных слоев эпидермиса в результате нарушения дифференцировки клеточных элементов и «созревания» кератина; **в** – цитокератин отмечается в ядрах клеточных элементов всех слоев эпидермиса; **г** – сохранение синтеза цитокератина в зернистом слое со скоплением специфического материала прослойками в роговом слое.

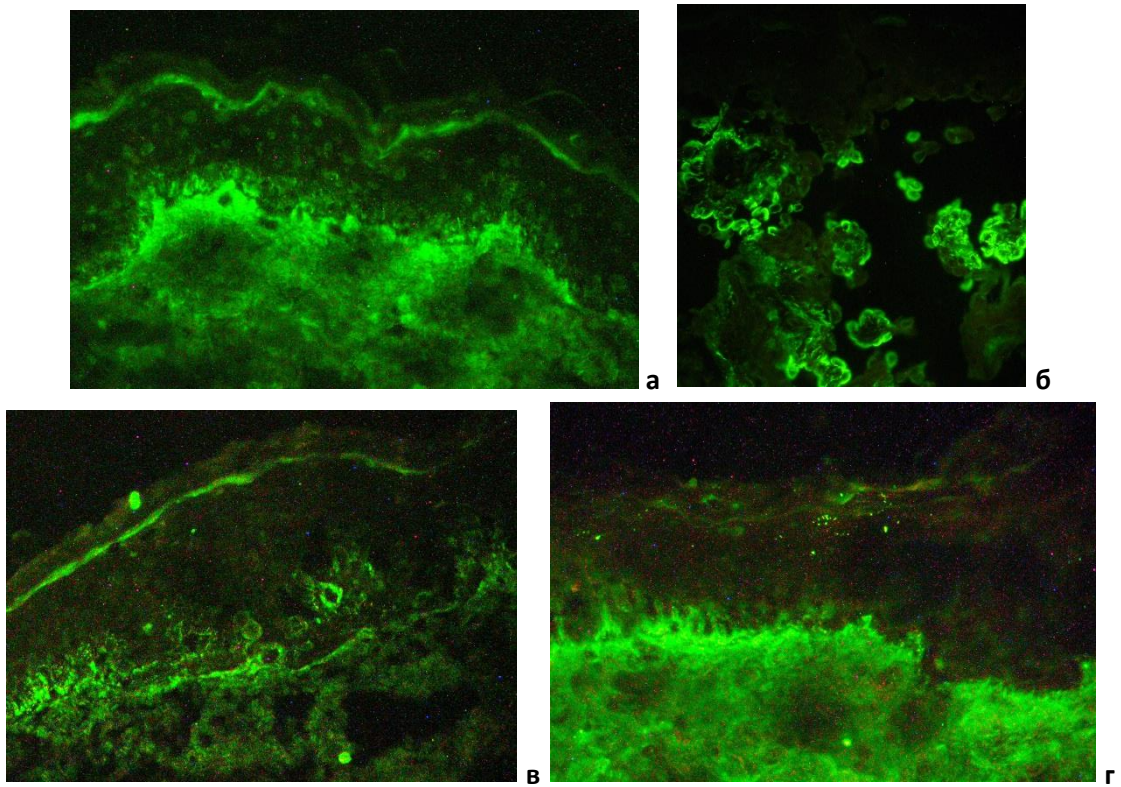


Рисунок 5.11. Синтез цитокератина 5 кератиноцитами эпидермиса. Обработка моноклональными антителами к цитокератину 5. Непрямой метод иммунофлюоресценции. x 400.

а-в – криостатный срез кожи здорового родственника больной болезнью Хейли-Хейли: **а** – синтез цитокератина с вовлечением зоны дермо-эпидермального соединения и ядер клеточных элементов всех слоев эпидермиса; **б** – экспрессия цитокератина в цитоплазмке акантолитических клеток; **в** – сохранение синтеза цитокератина на уровне базальной мембраны эпидермиса;

г – криостатный срез ранее пораженного участка кожи больного болезнью Хейли-Хейли. Ослабление синтеза цитокератина в клетках базального слоя вплоть до его отсутствия в них и сохранение синтеза цитокератина в зоне дермо-эпидермального соединения со скоплением специфического материала слоями в роговом слое.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезнь Хейли-Хейли – это наследственный везикуло-буллезный дерматоз, передающийся аутосомно-доминантным путем с различной генетической пенетрантностью. Достигнутые за последние годы успехи по изучению генетических причин и молекулярных механизмов заболевания продемонстрировали важную роль внутриклеточного кальция в регуляции межклеточных взаимодействий в эпидермисе. Предполагают, что увеличение концентрации цитозольного кальция и уменьшение ее в аппарате Гольджи приводит к снижению гликозилирования и неправильному (дефектному) расположению молекул межклеточной адгезии (десмосомальные протеины) эпидермиса [113, 176]. Результатом последнего является повреждение десмосомального аппарата, приводящего к развитию основного гистопатологического признака болезни Хейли-Хейли – акантолизу [56, 59, 113, 122, 123, 138, 224]. Тем не менее, точная причина мутации гена *ATP2C1*, который отвечает за метаболические расстройства, как на клеточном, так и субклеточном уровнях, остается неясной. Отсутствие корреляции клинической картины и типа мутации, а также, в большинстве случаев, семейной предрасположенности позволяет предположить существование дополнительных патогенетических (механических, физических, токсических, аллергических, бактериальных) факторов, способствующих манифестации болезни. Некоторые из этих факторов, включая иммунный ответ, могут также являться причиной мутации гена. Отмечено, что гормональный статус и эпигенетические факторы (например, лекарственные препараты, аллергены) оказывают существенное влияние на клинические проявления болезни Хейли-Хейли [48, 58, 109]. Разнообразие клинических проявлений болезни Хейли-Хейли, вовлечение в процесс атипичных мест (слизистая оболочка) и отсутствие в анамнезе наследственной предрасположенности требует углубленного изучения молекулярно-биологических процессов и расширение клинических знаний по данному наследственному буллезному дерматозу.

Учитывая вышеописанное, мы попытались изучить роль иммуноглобулинов и компонента комплемента в развитии болезни Хейли-Хейли, а также на молекулярно-биологическом уровне с помощью моноклональных антител к антигенам различных тканевых структур эпидермиса исследовать некоторые стороны патогенеза данного заболевания и тем самым найти дополнительные критерии, позволяющие провести дифференциальную диагностику.

Как указано в соответствующих разделах, работа выполнена на основании ретроспективного анализа историй болезни 36 пациентов, проспективного клинического исследования и изучения биологического материала 24 больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли. В качестве контроля использованы биоптаты кожи и сыворотки больных различными кожными патологиями и практически здоровых лиц, в том числе здоровых родственников пациентки. По нашим данным среди госпитализированных больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, преобладали женщины в возрасте от 31 года до 40 лет (38,1% от общего числа больных женского пола) и мужчины в возрасте от 41 года до 50 лет (46,7% от общего числа больных мужского пола). При этом женщины страдали данным генодерматозом чаще, в соотношении 1,4:1. У подавляющего большинства (38,9%) больных диагноз был выставлен в течение первых 5 лет после начала появления первых признаков заболевания, что привело к моменту обследования к распространению патологического процесса с преимущественным (66,7%) вовлечением кожного покрова одновременно разных анатомических областей тела. Наиболее излюбленной локализацией патологического процесса явилась кожа в области естественных складок (88,9%, $p < 0,05$), туловища (66,7%) и заднебоковой поверхности шеи (52,8%). У женщин кожа в области естественных складок была вовлечена в 100% случаев ($p = 0,0121$), 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 этом на момент манифестации высыпания чаще локализовались на коже в области естественных складок, туловища (по 52,8% соответственно) и конечностей (41,7%). У

женщин в первую очередь вовлекались в патологический процесс область туловища (57,1%) и естественные складки (47,6%), а у мужчин – естественные складки (60%), шея (53,8%, $p=0,0314$) и туловище (46,7%).

Наиболее характерными первичными морфологическими элементами при манифестации болезни Хейли-Хейли являлись пузырьки (77,8%, $p<0,05$) и эритематозные пятна (30,6%), сопровождающиеся зудом в 27,8% случаев. При этом раннее начало (до 30 лет) заболевания было присуще как мужчинам, так и женщинам (46,7% и 33,3% соответственно).

Основной пик заболеваемости приходился на возраст 31-40 лет, что совпадает с мнением многих авторов [48, 58]. Однако в момент манифестации ни в одном случае болезнь Хейли-Хейли не была заподозрена. Патологический процесс был расценен как экзема (19,4% случаев), герпетиформный дерматит Дюринга (13,9% случаев), пиодермия (11,1% случаев). Реже – аутоиммунная пузырчатка, болезнь Дарье, нейродермит, дерматит (по 5,6% случаев соответственно); буллезная форма красного плоского лишая, субкорнеальный пустулез, микоз гладкой кожи, опоясывающий лишай, фолликулярный кератоз Кирле (по 2,8% случаев). Иногда патологический процесс рассматривался как дерматит или дерматоз неясного генеза. В процессе развития хронического процесса клиническая картина приобретала более выраженный полиморфизм с проявлением патогномичного признака болезни Хейли-Хейли: инфильтрированные очаги (бляшки) с испещренной их поверхностью глубокими извилистыми трещинами («извилины мозга»). Присутствие данного клинического признака позволяло диагностировать у больного болезнь Хейли-Хейли, но, как выше было указано, спустя годы (от 1-5 лет и более).

В одном случае (2,5%) распространение патологического процесса по кожному покрову сопровождалось поражением слизистых оболочек, что свидетельствует о наличии патологии с вовлечением в процесс разных органов, выстланных многослойным плоским эпителием [58, 94, 99, 127, 191, 204, 228, 235].

Среди субъективных ощущений на фоне генерализации патологического процесса зуд и болезненность в местах высыпаний был отмечен в 91,7% и 48,5% случаев, соответственно. Феномен Никольского (краевой) выявлен в 11,1% случаев, феномен Кебнера – в 27,8% случаев.

Для уточнения и подтверждения клинического диагноза, как отмечалось выше, использовали цитологический и гистологический методы исследования. При цитологическом исследовании мазков-отпечатков со дна эрозий акантолитические клетки были обнаружены в 55,6% случаев. В 69% случаев выявлена типичная патоморфологическая картина болезни Хейли-Хейли, в других случаях патоморфологическая картина напоминала таковую при вульгарной пузырчатке, и заключительный диагноз выставлялся с учетом анамнестических данных и клинической картины.

Известно, что причиной болезни Хейли-Хейли является генетически детерминированное нарушение синтеза или созревания тонофибрилл кератиноцитов, приводящее к дисфункции и гибели десмосом, что в свою очередь обуславливает ослабление межклеточных связей и приводит к акантолизу [59, 113, 122, 123]. Однако не все члены семьи обязательно страдают этим дерматозом [7]. Так, по нашим данным среди 36-ти обследуемых пациентов семейный анамнез прослеживался в 61,1% ($p < 0,05$) случае. Среди родственников идентичная клиническая картина наблюдалась у матери или отца (по 36,4% случаев), у братьев и/или сестер (27,3% и 31,8% случаев соответственно), у дяди и/или тети (13,6% и 9,1% случаев соответственно). Подобные высыпания наблюдались у двоюродных родственников первого (4,5%) и третьего (13,6%) поколений, у старших (27,3%) и младших (13,6%) представителей семей по линии болеющего родителя. При этом данные высыпания рассматривались как аллергические дерматозы, гнойничковые или грибковые заболевания кожи, по поводу которых родственники пациентов получали соответствующую терапию, порой десятилетиями, не приносящую облегчения.

Несмотря на то, что среди основных причинных факторов в возникновении болезни Хейли-Хейли выявляют мутации в гене АТР2С1, разнообразие

клинической картины и отсутствие ее корреляции с типом мутации дефектного гена позволяет предположить существование дополнительных патогенетических факторов [70, 137]. По нашим данным возникновение и обострение болезни Хейли-Хейли может быть спровоцировано как одним триггерным фактором, так и комбинацией (38,9%) двух или более факторов. При этом факторы, провоцирующие патологический процесс, на протяжении всего периода болезни у одного и того же пациента могли быть различными. Среди причин, способствующих началу и/или обострению болезни Хейли-Хейли, наиболее часто пациенты указывали на стресс (25%), механическую травматизацию (25%) и инсоляцию (19,4%). В 16,7% случаев больные связывали начало обострения с погрешностями в питании (злоупотребление алкоголем, плодами цитрусовых культур и ананасами, жареной и острой пищей). В ряде случаев пациенты указывали на повышенную потливость и переохлаждение с перенесенной острой респираторной вирусной инфекцией (по 13,9%). Кроме того, обращало на себя внимание наличие у ряда (38,9%) больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, отягощенного аллергоанамнеза, порой с тяжелыми клиническими проявлениями (отек Квинке, токсидермия, хроническая крапивница). Среди аллергенов пациенты указывали на средства парфюмерно-косметической продукции и бытовой химии, латекс; пыльцу растений и укусы насекомых; лекарственные препараты (антибиотики, сульфаниламиды, анальгетики, витамины группы В, спазмолитики, антидепрессанты).

Комплексное обследование больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, продемонстрировало, что в большинстве (52,8%) случаев заболевание протекает на фоне патологии со стороны внутренних органов и целых систем. При этом в 36,8% случаев отмечена сочетанная патология со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы наиболее часто диагностируют гипертоническую болезнь ($p < 0,05$); со стороны желудочно-кишечного тракта – гастрит, панкреатит и гепатиты, включая смешанного генеза. Наблюдаются из-

менения и со стороны нервной, эндокринной и мочевыделительной систем, органов зрения и слуха, дыхательных путей и опорно-двигательного аппарата. В 8,3% случаев выявлена ассоциация этого наследственного буллезного дерматоза с другими аутоиммунными заболеваниями и иммунопатологическими состояниями, такими как аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет I типа и бронхиальная астма. У одной (2,8%) пациентки клиническая картина болезни Хейли-Хейли развилась на фоне неопластического процесса (аденома-миелолипома с последующей эндоскопической ретроперитонеальной адреналэктомией с опухолью). Как ранее отмечалось, высказывается мысль о возможной роли мутации гена *ATP2C1*, кодирующего Ca^{2+} -транспортную АТФазу (*SPCA1*), синтезируемую клетками ткани всех органов, в формировании экстракутанного патологического фенотипа, который наблюдается в тяжелых случаях болезни Хейли-Хейли [19, 39, 204]. Для того чтобы подтвердить или опровергнуть данное предположение, необходим дальнейший сбор данных об аналогичных документально зарегистрированных клинических случаях.

При изучении роли IgG в развитии болезни Хейли-Хейли с помощью непрямого (классического и модифицированного) метода иммунофлюоресценции в 81,3% ($p < 0,0005$) случаев выявлены циркулирующие IgG к антигенам десмосомального аппарата многослойного плоского эпителия, а также к ряду тканевых компонентов эпидермиса и дермы (ядерные компоненты кератиноцитов, базальная мембрана эпидермиса и волосяных фолликулов, компоненты ретикулярного слоя, изотропные диски гладкой мускулатары и эндотелий капилляров кожи). Кроме основных патогенетических антител обнаружены дополнительные антитела к антигенам некоторых структур сердца (саркоlemma и саркомеры кардиомиоцитов, эндотелий капилляров миокарда). Такой широкий спектр антител ко многим структурам органов и тканей объясняет генерализацию кожного процесса с возможным развитием экстракутанных поражений у больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли. Все это

требует дальнейшего изучения данной патологии с целью разработки патогенетически обоснованных схем лечения.

При исследовании криостатных срезов различных участков кожи (пораженный, интактный и в месте бывших высыпаний) больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, с помощью модифицированного прямого метода иммунофлюоресценции выявлена фиксация IgG в межклеточной связывающей субстанции эпидермиса в 83,3% ($p < 0,0005$) случаев. При этом независимо от места проведения пункционной биопсии в исследуемых материалах отмечалась морфологическая картина, характерная для данного буллезного генодерматоза (акантолиз, внутриэпидермальные щели и/или пузыри). Наряду с основным классом иммуноглобулина G прямым методом иммунофлюоресценции в различных структурах эпидермиса и дермы у больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, выявлены иммуноглобулины других классов (A, M), ранний компонент комплемента (C3 компонент комплемента) и фибриновый экссудат. Это можно объяснить действием сопутствующих антител, которые могут являться отягощающими основное заболевание факторами и быть причиной глубоких нарушений в системе гомеостаза. Так, фиксация C3 компонента комплемента выявлена не только в местах локализации антител, но и вне зоны антигенов-мишеней, в зоне базальной мембраны эпидермиса. Это свидетельствует о сложных процессах развития данного наследственного буллезного дерматоза с активацией системы комплемента.

Полученные результаты иммунологических и иммуноморфологических исследований, расширяя клинические знания с точки зрения иммунопатологических процессов, способствуют разработке дополнительных диагностических признаков болезни Хейли-Хейли. Так, циркулирующие и фиксированные IgG к антигенам десмосомального аппарата многослойного плоского эпителия служат не только дополнительными диагностическими критериями при проведении дифференциальной диагностики сложно диагностируемых случаев болезни Хейли-Хейли, но и предикторами данного буллезного дер-

матоза у клинически здоровых родственников больных при наличии семейного анамнеза.

Например, среди обследуемых здоровых родственников больной, страдающей болезнью Хейли-Хейли, манифестация семейной доброкачественной хронической пузырчатки Гужеро-Хейли-Хейли на коже в области естественных складок и задней поверхности шеи наблюдалась у родного брата пациентки спустя 2 года после проведенных исследований, продемонстрировавших у него ранее присутствие в сыворотке и ткани специфических IgG к антигенам межклеточной связывающей субстанции эпидермиса. Это свидетельствует о том, что активность латентно протекающего иммунопатологического процесса при генетически детерминированном состоянии происходит, как выше было отмечено, под действием дополнительных патогенетических факторов [4, 49, 88, 137].

При использовании моноклональных антител к антигенам ряда тканевых структур кожи (кадгериновый комплекс, плакоглобин, десмоплакин I, цитокератин 5) с целью изучения молекулярно-биологических сдвигов в тканях при болезни Хейли-Хейли были отмечены ряд особенностей для этой патологии. При исследовании молекул адгезий (кадгериновый комплекс, плакоглобин, десмоплакин I) десмосомального аппарата эпидермиса в различных участках кожного покрова больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, отмечено нарушение экспрессии изучаемых молекул клеточных адгезий вплоть до их исчезновения с парадоксально выраженным проявлением в местах формирования пузырей, эрозивных дефектов и не типичных для их локализации (цитоплазма, вокруг и/или внутри ядер кератиноцитов, скопление в роговом слое и на поверхности кожи). При этом наиболее глубокие молекулярно-биологические изменения были отмечены с молекулами кадгеринового комплекса: полное подавление экспрессии в клинически интактных и ранее пораженных участках кожи больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли. Подобные молекулярно-биологические явления продемонстрированы при исследовании кожи здоровых родственников больной Хейли-Хейли. Все

это свидетельствует о вовлечении при данной патологии в общий иммунопатологический процесс широкого круга молекул адгезии, входящих в состав системы межклеточных соединений. Это подтверждается исследованиями и ряда других авторов [42, 49, 135, 234].

В результате молекулярно-биологических сдвигов протеинового комплекса «кадгерин-плакоглобин-десмоплакин», вероятно, происходит нарушение процессов пролиферации и дифференцировки кератиноцитов. Этому свидетельствуют изменения локализации цитокератина 5 в коже как больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, так и «здоровых» лиц, генетически предрасположенных к этому заболеванию. Выявлена картина от «истощения» синтеза данного цитокератина до его «возбуждения» с извращенной экспрессией кератина вокруг и/или внутри ядер кератиноцитов. Последнее явление – демонстрация серьезных метаболических нарушений в клетках эпидермиса при данном наследственном буллезном дерматозе. Выявленные нарушения экспрессии также служат дополнительным дифференциально-диагностическим признаком заболевания.

Таким образом, данное исследование демонстрирует сложные иммунопатологические процессы в развитии болезни Хейли-Хейли с вовлечением различных структур тканей кожи и миокарда. Вовлечение одновременно разных антигенов-мишеней приводит к разнообразию клинических проявлений болезни с возможным экстракутаным поражением ряда органов и систем. Последнее является обоснованием необходимости тщательного обследования пациентов с целью исключения латентно протекающих воспалительных, аутоиммунных или неопластических процессов в организме человека. Кроме того, широкий спектр клинических проявлений болезни Хейли-Хейли требует постановки точного диагноза с использованием современных молекулярно-биологических методов исследования, включая методы прямой и непрямой иммунофлуоресценции.

ВЫВОДЫ

1. В структуре пациентов, госпитализированных в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского за период с 1993 по 2016 гг., болезнью Хейли-Хейли страдают чаще женщины (соотношение женщин к мужчинам 1,4:1). Манифестация болезни у женщин начинается с поражения кожи области туловища (57,1%), а у мужчин – естественных складок (60%). Наиболее характерными первичными морфологическими элементами при манифестации являются пузырьки (77,8%) и эритематозные пятна (30,6%). В качестве триггерных факторов чаще выступают психо-эмоциональное перенапряжение и механическая травматизация (по 25%), инсоляция (19,4%) и погрешности в питании (16,7%). На момент госпитализации патологический процесс преимущественно (66,7%) носит распространенный характер с поражением нескольких анатомических областей. Отсутствие специфического клинического признака болезни Хейли-Хейли в момент ее манифестации в большинстве (38,9%) случаев удлиняет сроки поставки точного диагноза.
2. Установлено, что при болезни Хейли-Хейли патогенетически значимую роль играют циркулирующие (81,3%, $p < 0,0005$) и фиксированные (83,3%, $p < 0,0005$) IgG к антигенам не только системы десмосомального аппарата, но и к ряду антигенов многих структур органов и систем.
3. Выявлено нарушение экспрессии антигенов десмосомального аппарата (кадгериновый комплекс, плакоглобин, десмосомальный протеин) и цитоскелета (цитокератина 5) вплоть до их исчезновения с парадоксально выраженным проявлением в местах формирования пузырей, эрозивных дефектов и не типичных для их локализации (цитоплазма, вокруг и/или внутри ядер кератиноцитов, скопление в роговом слое и на поверхности кожи) ($p < 0,05$). При этом наиболее глубокие молекулярно-биологические изменения отмечены с молекулами кадгеринового комплекса: полное подавление экспрессии в клинически интактных и ранее пораженных участках кожи больных. Подобные явления продемонстрированы при исследовании кожи здоровых родственников больной ($p < 0,05$).

4. Выявление циркулирующих и фиксированных IgG к антигенам десмосомального аппарата, циркулирующих IgG к антигенам миокарда и его компонентов, нарушения экспрессии десмосомального аппарата и цитоскелета могут быть использованы в качестве диагностических критериев при дифференциальной диагностике болезни Хейли-Хейли, а также служить предикторами данного буллезного дерматоза при отсутствии клинических проявлений болезни и наличии семейного отягощенного анамнеза по отношению к ней.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рекомендуется проводить сбор анамнеза пациентов с учетом выявления возможных триггерных факторов и семейной предрасположенности.

В диагностике сложно дифференцируемых случаев болезни Хейли-Хейли и неоднозначной патогистологической картине рекомендуется использовать прямой и непрямой методы иммунофлюоресценции (а также их модификации) для выявления циркулирующих и фиксированных антител к антигенам десмосомального аппарата многослойного плоского эпителия кожи и миокарда, а также молекулярно-биологической картины с целью подтверждения диагноза.

Выявление у больного, страдающего болезнью Хейли-Хейли, циркулирующих иммуноглобулинов класса G к антигенам миокарда и его компонентов в высоких титрах (1:80 – 1:1280) является обоснованием для проведения обследования сердечно-сосудистой системы с целью исключения возможной патологии.

Для прогнозирования развития болезни Хейли-Хейли у клинически здоровых родственников пациентов, страдающих данным заболеванием, рекомендуется исследование их биологических материалов (сыворотки и биоптата кожи) методами меченых антител.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белецкая Л.В., Данилова Т.А. Метод иммунофлюоресценции в иммунопатологии / В кн.: Иммунолюминесценция в медицине / Под ред. Е.Н. Левиной. – М.: Медицина, 1977. – С. 145-183.
2. Белецкая Л.В., Анохина Г.И., Могирева И.А., Дробышевская Э.И., Коган М.Г. Иммуноморфологическая характеристика реакции моноклональных антител к антигенам клеток базального слоя эпидермиса, обладающих разной специфичностью // Вестник дерматологии и венерологии. – 1991. – № 7. – С. 14-18.
3. Белецкая Л.В., Махнева Н.В. Выявление растворимых иммунных комплексов в тканях биопсии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1995. – № 11. – С. 545-547.
4. Белецкая Л.В., Махнева Н.В. Способ выявления растворимых иммунных комплексов в биоптатах тканей // Клиническая лабораторная диагностика. – 1996. – № 2. – С. 40-42.
5. Белецкая Л.В., Махнева Н.В. Меченые антитела в нормальной и патологической патологии (атлас). – М.: МНПИ, 2000. – С. 5-56.
6. Беренбейн Б.А. Буллезные дерматозы / В кн.: Дифференциальная диагностика кожных болезней: руководство для врачей / Под ред. Б.А. Беренбейна, А.А. Студницына. – М.: Медицина, 1989. – С. 235-238.
7. Беренбейн Б.А. Пузырные дерматозы / В кн.: Кожные и венерические болезни: руководство для врачей / Под ред. Ю.К. Скрипкина. – М.: Медицина, 1995. – Т. 2. – С. 295-301.
8. Бутов Ю.С., Самсонов В.А. Буллезные дерматозы / В кн.: Клиническая дерматовенерология: руководство для врачей / Под ред. Скрипкина Ю.К., Бутова Ю.С. – Москва, «ГЭОТАР-Медиа», 2009. – Т. 2. – С. 309-311.
9. Владимиров Ю.А. Кальциевые насосы живой клетки // Соросовский образовательный журн. – 1998. – Т. 4. – № 3. – С. 20-27.

10. Глухенький Б.Т, Куценко Н.С. О хронической доброкачественной семейной пузырчатке Gougerot-Hailey-Hailey // Вестник дерматологии и венерологии. – 1982. – Т. 7. – С. 66-68.
11. Дробышевская Э.И., Абызов В.А., Силагадзе Д.Г., Белецкая Л.В. Получение моноклональных антител к тканеспецифическим антигенам эпителия кожи человека // Вопросы онкологии. – 1988. –Т. 34. – № 1. – С. 23-39.
12. Иванов Д.Б., Филиппова М.П., Ткачук В.А. Структура и функции классических кадгеринов // Биохимия. – 2001. – Т. 66. – № 10. – С. 1450-1464.
13. Караулов А.В., Быков С.А., Быков А.С. Иммунология, микробиология и иммунопатология кожи / – М.: Бином, 2012. – С. 120-129.
14. Лейси А. (ред) Флюорохромы / В кн.: Световая микроскопия в биологии. – М.: Мир, 1992. – 235 с.
15. Макашев Т.К., Тимиргалеев С.А. Хроническая доброкачественная семейная пузырчатка Гужеро-Хейли-Хейли // Здравоохранение Казахстана. – 1991. – № 9. – С. 63-64.
16. Махнева Н.В., Белецкая Л.В. Выделительная функция кожи по отношению к иммунным комплексам // Вестник дерматологии и венерологии. – 2002. – № 4. – С. 4-9.
17. Махнева Н.В., Белецкая Л.В. Акантолиз в иммунопатологическом аспекте при болезни Хейли-Хейли // НПЖ «Экспериментальная и клиническая медицина», Тбилиси. – 2004. – № 1-2. – С. 73-76.
18. Махнева Н.В., Белецкая Л.В. Экспрессия цитокератинов при болезни Хейли-Хейли // Актуальные вопросы дерматовенерологии. – 2004. – Выпуск 5. – С. 89-91.
19. Махнева Н.В., Полякова Г.А., Янковская Н.И., Чепик А.С., Белошицкий М.Е., Прошин Е.В., Молочков В.А., Белецкая Л.В. Случай генерализованной формы болезни Хейли-Хейли, ассоциированной с аденомой-миелолипомой надпочечника // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2004. – № 3. – С. 10-15.

20. 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. – С. 25-28.
21. Махнева Н.В., Романенко Г.Ф., Белецкая Л.В. Иммунные комплексы и иммунокоррекция при болезни Хейли-Хейли // Клиническая дерматология и венерология. – 2005. – № 2. – С. 29-32.
22. Махнева Н.В., Белецкая Л.В. Растворимые иммунные комплексы в патогенезе доброкачественной семейной пузырчатки Гужеро-Хейли-Хейли // Вестник дерматологии и венерологии. – 2006. – Т. 3. – С. 4-7.
23. Махнева Н.В., Теплюк Н.П., Шкребец С.В., Миченко 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. – С. 13-15.
24. Махнева Н.В., Белецкая Л.В. Метод стабилизации растворимых иммунных комплексов в биоптатах кожи больных буллезными дерматозами. Медицинская технология, Москва, 2008. – 12 с.
25. Махнева Н.В., Белецкая Л.В. Экспрессия ранних компонентов комплемента в структурах эпидермиса при иммунопатологических состояниях кожи // Вестник дерматологии и венерологии. – 2008. – № 2. – С. 52-63.
26. Махнева Н.В., Белецкая Л.В. Иммуноморфология кожи в норме и при патологии / В кн.: Дерматовенерология. Национальное руководство / Под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова, О.Л. Иванова. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2011. – С.64-90.
27. Махнева Н.В., Белецкая Л.В. Иммунопатологические аспекты аутоиммунных буллезных дерматозов / – Palmarium academic publishing, 2012. – С. 14-244.

28. Мордовцев В.Н., Альбанова В.И. Генодерматозы и болезни с наследственным предрасположением / В кн.: Патология кожи / Под ред. Мордовцева В.Н., Цветковой Г.М. – М.: Медицина, 1993. – Т. 2. – С. 46-47.
29. Мосолов В.В., Афанасьев П.В. Свойства трипсина и химотрипсина в диоксан-водных смесях // Биохимия. – 1968. – Т. 33. – № 5. – С. 1030-1038.
30. Мяделец О.Д., Адаскевич В.П. Морфофункциональная дерматология / – М.: Медицинская литература, 2006. – 734 с.
31. Романенко Г.Ф., Выборов А.М. Случай доброкачественной хронической пузырчатки Хейли-Хейли, леченной димочифоном // Вестник дерматологии и венерологии. – 1988. – № 4. – С. 62-63.
32. Самцов А.В., Белоусова И.Э. Буллезные дерматозы / Монография. – Санкт-Петербург: КОСТА, 2012. – Гл. 3. – С. 14-17.
33. Теплюк Н.П., Кошелева И.В., Шкребец С.В., Миченко А.В., Куприянова А.Г. Семейная доброкачественная пузырчатка: новое в комплексном лечении // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2006. – № 3. – С. 28-32.
34. Фокина А. В. Генетический контроль гомеостаза ионов кальция у дрожжей рода *Ogataea* : автореферат дис. ... канд. биолог. наук : 03.01.03 / Фокина Анастасия Владимировна. – М., 2012. – 23 с.
35. Цветкова Г.М., Мордовцева В.В., Вавилов А.М., Мордовцев В.Н. Патоморфология болезней кожи / Руководство для врачей / – М: Медицина, 2003. – С. 38-39.
36. Ярилин Н.Н. Основы иммунологии / – М.: Медицина, 1999. – 608 с.
37. Aberg K.M., Racz E., Behne M.J., Mauro T.M. Involucrin expression is decreased in Hailey-Hailey keratinocytes owing to increased involucrin mRNA degradation // J. Invest. Dermatol. – 2007. – Vol. 127. – № 8. – P. 1973-1979.
38. Almeida L., Grossman M.E. Benign familial pemphigus complicated by herpes simplex virus // Cutis. – 1989. – Vol. 44. – № 3. – P. 261-262.

39. Amagai M., Kobayashi M., Wakabayashi K., Hakuno M., Hashiguchi A., Nishikawa T., Hata J.I. A case of generalized Hailey-Hailey disease with fatal liver injury // *Keio J. Med.* – 2001. – Vol. 50. – № 2. – P. 109-116.
40. Antebi A., Fink G.R. The yeast Ca (2+)-ATPase homologue, PMR1, is required for normal Golgi function and localizes in a novel Golgi-like distribution // *Mol. Biol. Cell.* – 1992. – Vol. 3. – № 6. – P. 633-654.
41. de Aquino P.F.T., de Freitas Y.K., da Nóbrega M.T., Lima C.B., Carriço B.L., Silva M.A., Paulo F.L., Neto P.B. Hailey-Hailey disease associated with herpetic eczema—the value of the Tzanck smear test // *Dermatol. Pract. Concept.* – 2014. – Vol. 4. – № 4. – P. 29-31.
42. Arbache S.T., Nogueira T.G., Delgado L., Miyamoto D., Aoki V. Immunofluorescence testing in the diagnosis of autoimmune blistering diseases: overview of 10-year experience // *An. Bras. Dermatol.* – 2014. – Vol. 89. – № 6. – P. 885-889.
43. Armstrong D.K.B., McKenna K.E., Purkis P.E., Green K.J., Eady R.A., Leigh I.M., Hughes A.E. Haploinsufficiency of desmoplakin causes a striate subtype of palmoplantar keratoderma // *Hum. Mol. Genet.* – 1999. – Vol. 8. – № 1. – P. 143-148.
44. van Baelen K., Vanoevelen J., Missiaen L., Raeymaekers L., Wuytack F. The Golgi PMR1 P-type ATPase of *Caenorhabditis elegans* identification of the gene and demonstration of calcium and manganese transport // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276. – № 14. – P. 10683-10691.
45. van Baelen K., Vanoevelen J., Callewaert G., Parys J.B., De Smedt H., Raeymaekers L., Rizzuto R., Missiaen L., Wuytack F. The contribution of the SPCA1 Ca²⁺ pump to the Ca²⁺ accumulation in the Golgi apparatus of HeLa cells assessed via RNA-mediated interference // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2003. – Vol. 306. – № 2. – P. 430-436.
46. Beckman R.A., Mildvan A.S., Loeb L.A. On the fidelity of DNA replication: manganese mutagenesis in vitro // *Biochemistry.* – 1985. – Vol. 24. – № 21. – P. 5810-5817.

47. 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. – Vol. 121. – № 4. – P. 688-694.
48. Benmously-Mlika R., Bchetnia M., Deghais S., Ben Brick S.A., Charfeddine C., Debbiche A., Haouet S., Mokni M., Abdelhak S., Kamoun M.R., Ben Osman A., Fenniche S., Mokhtar I. Hailey-Hailey disease in Tunisia // *Int. J. Dermatol.* – 2010. – Vol. 49. – № 4. – P. 396-401.
49. Bennani I., Ofaiche J., Uthurriague C., Fortenfant F., Lamant L., Nougé J. Antidesmoglein antibodies in a patient with Hailey-Hailey disease [Article in French] // *Ann. Dermatol. Venereol.* – 2012. – Vol. 139. – № 10. – P. 621-625.
50. Berridge M.J. The endoplasmic reticulum: a multifunctional signaling organelle // *Cell Calcium.* – 2002. – Vol. 32. – № 5-6. – P. 235-249.
51. Berridge M.J. Inositol trisphosphate and calcium signalling mechanisms // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2009. – Vol. 1793. – № 6. – P. 933-940.
52. Bittar M., Happle R. 'Atypical' Cases of Hailey-Hailey Disease May Represent Typical Examples of a Type 2 Segmental Manifestation // *Dermatology.* – 2005. – Vol. 210. – № 3. – P. 182-183.
53. Bornslaeger E.A., Corcoran C.M., Stappenbeck T.S., Green K.J. Breaking the connection: displacement of the desmosomal plaque protein Desmoplakin from cell-cell interfaces disrupts anchorage of intermediate filament bundles and alters intercellular junction assembly // *J. Cell. Biol.* – 1996. – Vol. 134. – № 4. – P. 985-1001.
54. Btadini W., Abou Hassan O.K., Saadeh D., Abbas O., Ballout F., Kibbi A.G., Dbaibo G., Darwiche N., Nemer G., Kurban M. Identification of several mutations in *atp2c1* in lebanese families: insight into the pathogenesis of Hailey-Hailey disease // *PloS one.* – 2015. – Vol. 10. – № 2. – P. e0115530.
55. Burdett I.D.J. Aspects of the structure and assembly of desmosomes // *Micron.* – 1998. – Vol. 29. – № 4. – P. 309-328.

56. Burge S.M., Garrod D.R. An immunohistological study of desmosomes in Darier's disease and Hailey-Hailey disease // *Br. J. Dermatol.* – 1991. – Vol. 124. – № 3. – P. 242-251.
57. Burge S.M., Millard P.R., Wojnarowska F. Hailey-Hailey disease: a widespread abnormality of cell adhesion // *Br. J. Dermatol.* – 1991. – Vol. 124. – № 4. – P. 329-332.
58. Burge S.M. Hailey-Hailey disease: the clinical features, response to treatment and prognosis // *Br. J. Dermatol.* – 1992. – Vol. 126. – № 3. – P. 275-282.
59. Burge S.M., Schomberg K.H. Adhesion molecules and related proteins in Darier's disease and Hailey-Hailey disease // *Br. J. Dermatol.* – 1992. – Vol. 127. – № 4. – P. 335-343.
60. Burge S. Cohesion in the epidermis // *Br. J. Dermatol.* – 1994. – Vol. 131. – № 2. – P. 153-159.
61. Burns R.A., Reed W.B., Swatek F.E., Omieczynski D.T. Familial benign chronic pemphigus: induction of lesions by *Candida albicans* // *Arch. Dermatol.* – 1967. – Vol. 96. – № 3. – P. 254.
62. Buteică E., Burada F., Stoicescu I., Stănoiu B., Georgescu C.V. Darier disease and Hailey-Hailey disease // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2007. – Vol. 48. – № 4. – P. 423-426.
63. Buxton R.S., Magee A.I. Structure and interactions of desmosomal and other cadherins // *Semin. Cell. Biol.* – Academic Press, 1992. – Vol. 3. – № 3. – P. 157-167.
64. Callewaert G., Parys J.B., de Smedt H., Raeymaekers L., Wuytack F., Vanoevelen J., Van Baelen K., Simoni A., Rizzuto R., Missiaen L. Similar Ca²⁺-signaling properties in keratinocytes and in COS-1 cells overexpressing the secretory-pathway Ca²⁺-ATPase SPCA1 // *Cell Calcium.* – 2003. – Vol. 34. – № 2. – P. 157-162.
65. Carnell L., Moore H.P. Transport via the regulated secretory pathway in semi-intact PC12 cells: role of intra-cisternal calcium and pH in the transport and sorting of secretogranin II // *J. Cell Biol.* – 1994. – Vol. 127. – № 3. – P. 693-705.

66. 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. – Vol. 156. – № 3. – P. 579-581.
67. Chanat E., Huttner W. B. Milieu-induced, selective aggregation of regulated secretory proteins in the trans-Golgi network // *J. Cell Biol.* – 1991. – Vol. 115. – № 6. – P. 1505-1519.
68. 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. – Vol. 146. – № 4. – P. 595-600.
69. Chao S.C., Lee J.Y., Wu M.C., Hsu M.M. A novel splice mutation in the ATP2C1 gene in a woman with concomitant psoriasis vulgaris and disseminated Hailey-Hailey disease // *Int. J. Dermatol.* – 2012. – Vol. 51. – № 8. – P. 947-951.
70. Chave T.A., Milligan A. Acute generalized Hailey-Hailey disease // *Clin. Exper. Dermatol.* – 2002. – Vol. 27. – № 4. – P. 290-292.
71. 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. – Vol. 20. – № 10. – P. 1356-1357.
72. Chen X., Bonne S., Hatzfeld M., van Roy F., Green K.J. Protein binding and functional characterization of Plakophilin 2 evidence for its diverse roles in desmosomes and β -catenin signaling // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277. – № 12. – P. 10512-10522.
73. Cheng T.S., Ho K.M., Lam C.W. Heterogeneous mutations of the ATP2C1 gene causing Hailey-Hailey disease in Hong Kong Chinese // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2010. – Vol. 24. – № 10. – P. 1202-1206.
74. Cheng Y., Cheng Y.M., Zhao G., Jia M. C. A novel missense mutation of the ATP2C1 gene in a Chinese patient with Hailey-Hailey disease // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2011. – Vol. 406. – № 3. – P. 420-422.
75. Cialfi S., Oliviero C., Ceccarelli S., Marchese C., Barbieri L., Biolcati G., Uccelletti D., Palleschi C., Barboni L., De Bernardo C., Grammatico P., Magrelli

- A., Salvatore M., Taruscio D., Frati L., Gulino A., Screpanti I., Talora C. Complex multipathways alterations and oxidative stress are associated with Hailey-Hailey disease // *Br. J. Dermatol.* – 2010. – Vol. 162. – № 3. – P. 518-526.
76. Cockayne S.E., Rassl D.M., Thomas S.E. Squamous cell carcinoma arising in Hailey-Hailey disease of the vulva // *Br. J. Dermatol.* – 2000. – Vol. 142. – № 3. – P. 540-542.
77. Coles R.B. Familial Benign Chronic Pemphigus (Hailey-Hailey) // *Proceedings of the Royal Society of Medicine.* – 1950. – Vol. 43. – № 2. – P. 61.
78. Cottrell G.S., Hooper N.M., Turner A.J. Cloning, expression, and characterization of human cytosolic aminopeptidase P: a single manganese(II)-dependent enzyme // *Biochemistry.* – 2000. – Vol. 39. – № 49. – P. 15121-15128.
79. Cottrell G.S., Hyde R.J., Lim J., Parsons M.R., Hooper N.M., Turner A.J. Identification of critical residues in the active site of porcine membrane-bound aminopeptidase P // *Biochemistry.* – 2000. – Vol. 39. – № 49. – P. 15129-15135.
80. Cozzani E., Cacciapuoti M., Parodi A., Ghohestani R., Rebora A. Desmosomes and their autoimmune pathologies // *Eur. J. Dermatol.* – 2000. – Vol. 10. – № 4. – P. 255-261.
81. Daiho T., Yamasaki K., Suzuki H., Saino T., Kanazawa T. Deletions or specific substitutions of a few residues in the NH₂-terminal region (Ala3 to Thr9) of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase cause inactivation and rapid degradation of the enzyme expressed in COS-1 cells // *J. Biol. Chem.* – 1999. – Vol. 274. – № 34. – P. 23910-23915.
82. Dajani Z.A., Mutasim D.F. Ectopic facial Hailey-Hailey disease // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2011. – Vol. 65. – № 1. – P. 223-224.
83. Dammak A., Camus M., Anyfantakis V., Guillet G. Successful treatment of Hailey-Hailey disease with topical 5-fluorouracil // *Br. J. Dermatol.* – 2009. – Vol. 161. – № 4. – P. 967-968.
84. Das D., Das A., Gharami C.R., Bandyopadhyay D. Hailey-Hailey disease: A Presentation out of the Ordinary // *J. Turk. Acad. Dermatol.* – 2014. – Vol. 8. – № 4. – P. 1484c7.

85. Dhitavat J., Fairclough R.J., Hovnanian A., Burge S.M. Calcium pumps and keratinocytes: lessons from Darier's disease and Hailey-Hailey disease // *Br. J. Dermatol.* – 2004. – Vol. 150. – № 5. – P. 821-828.
86. Ding Y.G., Fang H., Lao L.M., Jiang X.J., Chen H.C. Genetic diagnosis of Hailey-Hailey disease in two Chinese families: novel mutations in the ATP2C1 gene // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2009. – Vol. 34. – № 8. – P. e968-e971.
87. Dixon C.J., Bowler W.B., Littlewood-Evans A., Dillon J.P., Bilbe G., Sharpe G.R., Gallagher J.A. Regulation of epidermal homeostasis through P2Y2 receptors // *Br. J. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 127. – № 7. – P. 1680-1686.
88. Dobson-Stone C., Fairclough R., Dunne E., Brown J., Dissanayake M., Munro C.S., Strachan T., Burge S., Sudbrak R., Monaco A.P., Hovnanian A. Hailey-Hailey disease: molecular and clinical characterization of novel mutations in the ATP2C1 gene // *J. Invest. Dermatol.* – 2002. – Vol. 118. – № 2 – P. 338-343.
89. Domonkos A.N. Andrew's diseases of the skin clinical dermatology // 7th ed. Philadelphia: WB Saunders. – 1982. – P. 703-705.
90. Dotto G.P. Notch tumor suppressor function // *Oncogene.* – 2008. – Vol. 27. – № 38. – P. 5115-5123.
91. Dürr G., Strayle J., Plemper R., Elbs S., Klee S.K., Catty P., Rudolph H. The medial-Golgi ion pump Pmr1 supplies the yeast secretory pathway with Ca²⁺ and Mn²⁺ required for glycosylation, sorting, and endoplasmic reticulum-associated protein degradation // *Mol. Biol. Cell.* – 1998. – Vol. 9. – № 5. – P. 1149-1162.
92. D'Errico A., Bonciani D., Bonciolini V., Verdelli A., Antiga E., Fabbri P., Caproni M. Hailey-Hailey disease treated with methotrexate // *J. Dermatol. Case Rep.* – 2012. – Vol. 6. – № 2. – P. 49-51.
93. Evron S., Leviatan A., Okon E. Familial benign chronic pemphigus appearing as leukoplakia of the vulva // *Int. J. Dermatol.* – 1984. – Vol. 23. – № 8. – P. 556-557.
94. Ewald K., Gross G. Perianal Hailey-Hailey disease: an unusual differential diagnosis of condylomata acuminata // *Int. J. STD AIDS.* – 2008. – Vol. 19. – № 11. – P. 791-792.

95. Fairclough R.J., Dode L., Vanoevelen J., Andersen J.P., Missiaen L., Raeymaekers L., Wuytack F., Hovnanian A. Effect of Hailey-Hailey Disease mutations on the function of a new variant of human secretory pathway $\text{Ca}^{2+}/\text{Mn}^{2+}$ -ATPase (hSPCA1) // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278. – № 27. – P. 24721-24730.
96. 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. – Vol. 123. – № 1. – P. 67-71.
97. Fang K.S., Farboud B., Nuccitelli R., Isseroff R.R. Migration of human keratinocytes in electric fields requires growth factors and extracellular calcium // *J. Invest. Dermatol.* – 1998. – Vol. 111. – № 5. – P. 751-756.
98. 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. – Vol. 203. – № 3. – P. e5-e7.
99. Fischer H., Nikolowski W. Die Mundschleimhaut beim Pemphigus benignus familiaris chronicus // *Arch. Klin. Exp. Dermatol.* – 1962. – Vol. 214. – № 3. – P. 261-273.
100. Friedman-Birnbaum R., Haim S., Marcus S. Generalized familial benign chronic pemphigus // *Dermatologica.* – 1980. – Vol. 161. – № 2. – P. 112-115.
101. Frischmeyer P.A., Dietz H.C. Nonsense-mediated mRNA decay in health and disease // *Hum. Mol. Genet.* – 1999. – Vol. 8. – № 10. – P. 1893-1900.
102. Gallicano G.I., Kouklis P., Bauer C., Yin M., Vasioukhin V., Degenstein L., Fuchs E. Desmoplakin is required early in development for assembly of desmosomes and cytoskeletal linkage // *J. Cell. Biol.* – 1998. – Vol. 143. – № 7. – P. 2009-2022.
103. Ganor S., Sagher F. Keratosis follicularis (Darier) and Familial Benign Chronic Pemphigus (Hailey-Hailey) in the same patient // *Br. J. Dermatol.* – 1965. – Vol. 77. – № 1. – P. 24-29.

104. Gerdson R., Hartl C., Christ S., Uerlich M., Bauer R., Bieber T. Hailey-Hailey disease: exacerbation by scabies // *Br. J. Dermatol.* – 2001. – Vol. 144. – № 1. – P. 211-212.
105. Getsios S., Huen A.C., Green K.J. Working out the strength and flexibility of desmosomes // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* – 2004. – Vol. 5. – № 4. – P. 271-281.
106. Gisondi P., Sampogna F., Annessi G., Girolomoni G., Abeni D. Severe impairment of quality of life in Hailey-Hailey disease // *Acta Derm.Venereol.* – 2005. – Vol. 85. – № 2. – P. 132-135.
107. Gottlieb S.K., Lutzner M.A. Hailey-Hailey disease – an electron microscopic study // *J. Invest. Dermatol.* – 1970. – Vol. 54. – P. 368-374.
108. Gougerot H., Allee P. Formes de transition entre le dermatite polymorphe douloureuse de Brocq-Düring et le pemphigus congénital familial héréditaire // *Arch. Dermatol. Syphiligr.* – 1933. – Vol. 5. – P. 255-256.
109. Gu H., Chang B., Chen W., Shao C. Clinical analysis of 69 patients with familial benign chronic pemphigus // *Chin. Med. J.* – 1999. – Vol. 112. – № 8. – P. 761-763.
110. Guiducci C., Tripodo C., Gong M., Sangaletti S., Colombo M.P., Coffman R.L., Barrat F.J. Autoimmune skin inflammation is dependent on plasmacytoid dendritic cell activation by nucleic acids via TLR7 and TLR9 // *J. Exp. Med.* – 2010. – Vol. 207. – № 13. – P. 2931-2942.
111. Guteski-Hamblin A.M., Clarke D.M., Shull G.E. Molecular cloning and tissue distribution of alternatively spliced mRNAs encoding possible mammalian homologs of the yeast secretory pathway calcium pump // *Biochem.* – 1992. – Vol. 31. – № 33. – P. 7600-7608.
112. Hailey H.W., Hailey H.E. Familial benign chronic pemphigus // *Arch. Dermatol. Syphilol.* – 1939. – Vol. 39. – P. 679-685.
113. Hakuno M., Shimizu H., Akiyama M., Amagai M., Wahl J.K., Wheelock M.J., Nishikawa T. Dissociation of intra-and extracellular domains of desmosomal cadherins and E-cadherin in Hailey-Hailey disease and Darier's disease // *Br. J. Dermatol.* – 2000. – Vol. 142. – № 4. – P. 702-711.

114. Hakuno M., Akiyama M., Shimizu H., Wheelock M. J., Nishikawa T. Up-regulation of P-cadherin expression in the lesional skin of pemphigus, Hailey-Hailey disease and Darier's disease // *J. Cutan. Pathol.* – 2001. – Vol. 28. – № 6. – P. 277-281.
115. 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. – Vol. 51. – P. 31-36.
116. Happle R. Mosaicism in human skin // *Arch. Dermatol.* – 1993. – Vol. 129. – № 11. – P. 1460-1470.
117. Happle R. A rule concerning the segmental manifestation of autosomal dominant skin disorders: review of clinical examples providing evidence for dichotomous types of severity // *Arch. Dermatol.* – 1997. – Vol. 133. – № 12. – P. 1505-1509.
118. Happle R. Loss of heterozygosity in human skin // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1999. – Vol. 41. – № 2. – P. 143-161.
119. Happle R. Segmental type 2 manifestation of autosomal dominant skin diseases. Development of a new formal genetic concept [Article in German] // *Hautarzt.* – 2001. – Vol. 52. – № 4. – P. 283-287.
120. Happle R. Superimposed segmental manifestation of both rare and common cutaneous disorders: a new paradigm // *Actas Dermosifiliogr.* – 2009. – Vol. 100. – Suppl 1. – P. 77-85.
121. Harada M., Hashimoto K., Fujiwara K. Immunohistochemical distribution of CD44 and Desmoplakin I & II in Hailey-Hailey's disease and Darier's disease // *J. Dermatol.* – 1994. – Vol. 21. – № 6. – P. 389-393.
122. Hashimoto K., Fujiwara K., Harada M., Setoyama M., Eto H. Junctional proteins of keratinocytes in Grover's Disease, Hailey-Hailey's Disease and Darier's Disease // *J. Dermatol.* – 1995. – Vol. 22. – № 3. – P. 159-170.

123. Hashimoto K., Fujiwara K., Tada J., Harada M., Setoyama M., Eto H. Desmosomal dissolution in Grover's disease, Hailey-Hailey's disease and Darier's disease // *J. Cutan. Pathol.* – 1995. – Vol. 22. – № 6. – P. 488-501.
124. Hatzfeld M. The armadillo family of structural proteins // *Int. Rev. Cytol.* – 1998. – Vol. 186. – P. 179-224.
125. Heaphy M.R., Winkelmann R.K. Coexistence of benign familial pemphigus and psoriasis vulgaris // *Arch. Dermatol.* – 1976. – Vol. 112. – № 11. – P. 1571-1574.
126. Hearn A.S., Stroupe M.E., Cabelli D.E., Lepock J.R., Tainer J.A., Nick H.S., Silverman D.N. Kinetic analysis of product inhibition in human manganese superoxide dismutase // *Biochemistry.* – 2001. – Vol. 40. – № 40. – P. 12051-12058.
127. Heinze R. Chronic benign familial pemphigus (Gougerot-Hailey-Hailey) with mucosal involvement in a diabetic // *Dermatol. Monatsschr.* – 1979. – Vol. 165. – № 12. – P. 862-867.
128. Hennings H., Holbrook K.A., Yuspa S.H. Factors influencing calcium-induced terminal differentiation in cultured mouse epidermal cells // *J. Cell. Physiol.* – 1983. – Vol. 116. – № 3. – P. 265-281.
129. Hirata Y., Kiuchi K., Nagatsu T. Manganese mimics the action of 1-methyl-4-phenylpyridinium ion, a dopaminergic neurotoxin, in rat striatal tissue slices // *Neurosci. Lett.* – 2001. – Vol. 311. – № 1. – P. 53-56.
130. Hirata Y. Manganese-induced apoptosis in PC12 cells // *Neurotoxicol. Teratol.* – 2002. – Vol. 24. – № 5. – P. 639-653.
131. Holst V.A., Fair K.P., Wilson B.B., Patterson J.W. Squamous cell carcinoma arising in Hailey-Hailey disease // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2000. – Vol. 43. – № 2. – P. 368-371.
132. Hu Z., Bonifas J.M., Beech J., Bench G., Shigihara T., Ogawa H., Ikeda S., Mauro T., Epstein E.H. Jr. Mutations in ATP2C1, encoding a calcium pump, cause Hailey-Hailey disease // *Nat. genet.* – 2000. – Vol. 24. – № 1. – P. 61-65.

133. Hunt M.J., Salisbury E.L., Painter D.M., Lee S. Vesiculobullous Hailey-Hailey disease: successful treatment with oral retinoids // *Australas. J. Dermatol.* – 1996. – Vol. 37. – № 4. – P. 196-198.
134. Hwang L.Y., Lee J.B., Richard G., Uitto J.J., Hsu S. Type 1 segmental manifestation of Hailey-Hailey disease // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2003. – Vol. 49. – № 4. – P. 712-714.
135. Iijima S., Hamada T., Kanzaki M., Ohata C., Hashimoto T. Sibling cases of Hailey-Hailey disease showing atypical clinical features and unique disease course // *JAMA Dermatol.* – 2014. – Vol. 150. – № 1. – P. 97-99.
136. Ikeda S., Suga Y., Ogawa H. Successful management of Hailey-Hailey disease with potent topical steroid ointment // *J. Dermatol. Sci.* – 1993. – Vol. 5. – № 3. – P. 205-211.
137. Ikeda S., Shigihara T., Mayuzumi N., Yu X., Ogawa H. Mutations of ATP2C1 in Japanese patients with Hailey-Hailey disease: intrafamilial and inter-familial phenotype variations and lack of correlation with mutation patterns // *J. Invest. Dermatol.* – 2001. – Vol. 117. – № 6. – P. 1654-1656.
138. Inohara S., Tatsumi Y., Tanaka Y., Sagami S. Immunohistochemical localization of desmosomal and cytoskeletal proteins in the epidermis of healthy individuals and patients with Hailey-Hailey's disease // *Acta. Derm. Venereol.* – 1989. – Vol. 70. – № 3. – P. 239-241.
139. Inoue K., Denda M., Tozaki H., Fujishita K., Koizumi S., Inoue K. Characterization of multiple P2X receptors in cultured normal human epidermal keratinocytes // *J. Invest. Dermatol.* – 2005. – Vol. 124. – № 4. – P. 756-763.
140. Jamora C., Fuchs E. Intercellular adhesion, signalling and the cytoskeleton // *Nat. Cell. Biol.* – 2002. – Vol. 4. – № 4. – P. E101-E108.
141. Kellermayer R. Hailey-Hailey disease as an orthodisease of PMR1 deficiency in *Saccharomyces cerevisiae* // *FEBS letters.* – 2005. – Vol. 579. – № 10. – P. 2021-2025.

142. Khaled A., Ben Hamida M., Goucha S., Zermani R., Rameh S., Ben Taazayet S., Kamoun M.R., Fazaa B. Bullous Darier's disease mimicking Hailey-Hailey disease // *Dermatol. Ther.* – 2011. – Vol. 1. – № 2. – P. 31-35.
143. Koch P.J., Goldschmidt M.D., Zimbelmann R., Troyanovsky R., Franke W.W. Complexity and expression patterns of the desmosomal cadherins // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1992. – Vol. 89. – № 1. – P. 353-357.
144. König A., Hörster S., Vakilzadeh F., Happle R. Type 2 segmental manifestation of Hailey-Hailey disease: poor therapeutic response to dermabrasion is due to severe involvement of adnexal structures // *Eur. J. Dermatol.* – 2000. – Vol. 10. – № 4. – P. 265-268.
145. Kostaki D., Castillo J.C., Ruzicka T., Sárdy M. Longitudinal leuconychia striata: is it a common sign in Hailey-Hailey and Darier disease? // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2014. – Vol. 28. – № 1. – P. 126-127.
146. Kottke M. D., Delva E., Kowalczyk A. P. The desmosome: cell science lessons from human diseases // *J. Cell. Sci.* – 2006. – Vol. 119. – № 5. – P. 797-806.
147. Kovács A., Schmidt E., Bégány A., Hunyadi J., Szegedi A. Immunohistochemical examination of P-cadherin in bullous and acantholytic skin diseases // *Acta Derm. Venereol.* – 2004. – Vol. 84. – № 2. – P. 116-119.
148. Kowalczyk A.P., Palka H.L., Luu H.H., Nilles L.A., Anderson J.E., Wheelock M.J., Green K.J. Posttranslational regulation of plakoglobin expression. Influence of the desmosomal cadherins on plakoglobin metabolic stability // *J. Biol. Chem.* – 1994. – Vol. 269. – № 49. – P. 31214-31223.
149. Kowalczyk A.P., Bornslaeger E.A., Norvell S.M., Palka H.L., Green K.J. Desmosomes: intercellular adhesive junctions specialized for attachment of intermediate filaments // *Int. Rev. Cytol.* – 1998. – Vol. 185. – P. 237-302.
150. Lassus A., Tiilikainen A., Karvonen J., Reunala T. HLA antigens in dermatology // *Hautarzt.* – 1978. – Vol. 29. – № 6. – P. 303-312.
151. Lee G.H., Kim Y.M., Lee S.Y., Lee J.S., Park Y.L., Whang K.U. A case of eczema herpeticum with Hailey-Hailey disease // *An. Dermatol.* – 2009. – Vol. 21. – № 3. – P. 311-314.

152. Leinonen P.T., Myllylä R.M., Hägg P.M., Tuukkanen J., Koivunen J., Peltonen S., Oikarinen A., Korkiamäki T., Peltonen J. Keratinocytes cultured from patients with Hailey-Hailey disease and Darier disease display distinct patterns of calcium regulation // *Br. J. Dermatol.* – 2005. – Vol. 153. – № 1. – P. 113-117.
153. Leinonen P.T., Hägg P.M., Peltonen S., Jouhilahti E.M., Melkko J., Korkiamäki T., Oikarinen A., Peltonen J. Reevaluation of the normal epidermal calcium gradient, and analysis of calcium levels and ATP receptors in Hailey-Hailey and Darier epidermis // *J. Invest. Dermatol.* – 2009. – Vol. 129. – № 6. – P. 1379-1387.
154. 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. – Vol. 37. – № 7. – P. 797-799.
155. Lin P., Le-Niculescu H., Hofmeister R., Michael McCaffery J., Jin M., Henemann H., McQuistan T., de Vries L., Farquhar M.G. The mammalian calcium-binding protein, nucleobindin (CALNUC), is a Golgi resident protein // *J. Cell Biol.* – 1998. – Vol. 141. – № 7. – P. 1515-1527.
156. Lin P., Yao Y., Hofmeister R., Tsien R.Y., Farquhar M.G. Overexpression of CALNUC (nucleobindin) increases agonist and thapsigargin releasable Ca^{2+} storage in the Golgi // *J. Cell Biol.* – 1999. – Vol. 145. – № 2. – P. 279-289.
157. Liu Z.J., Yang T., Li X., Liu M., Wang Q.K., Liu J.Y. A novel mutation in the ATP2C1 gene is associated with Hailey-Hailey disease in a Chinese family // *Int. J. Dermatol.* – 2009. – Vol. 48. – № 1. – P. 47-51.
158. Loewenthal L.J. Familial benign chronic pemphigus: the role of pyogenic bacteria // *Arch. Dermatol.* – 1959. – Vol. 80. – № 3. – P. 318-326.
159. Loomis C.A., Kolega J., Manabe M., Sun T.T. Characterization of a keratinocyte-specific extracellular epitope of desmoglein. Implications for desmoglein heterogeneity and function // *J. Biol. Chem.* – 1992. – Vol. 267. – № 23. – P. 16676-16684.
160. Luo S., Ni H., Li Y., Hou S., Li X., Liu Q. Novel clinical and molecular findings in Chinese families with Hailey-Hailey disease // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2011. – Vol. 36. – № 7. – P. 814-816.

161. Machet M.C., Arbeille B., Vaillant L. Desmosomes and acantholytic diseases [Article in French] // *Ann. Dermatol. Venereol.* – 1994. – Vol. 121. – № 8. – P. 581-593.
162. Majore S., Biolcati G., Barboni L., Cannistraci C., Binni F., Crisi A., Picardo M., Grammatico P. ATP2C1 gene mutation analysis in Italian patients with Hailey-Hailey disease // *J. Invest. Dermatol.* – 2005. – Vol. 125. – № 5. – P. 933-935.
163. Makhneva N.V., Beletskaya L.V. Fixed and soluble immune complexes in the epidermis in Hailey-Hailey disease // *J. Dermatol.* – 2007. – Vol. 34. – № 6. – P. 410-412.
164. Malchus R., Marsch W. C., Ehlers G. HLA-B 16 in Hailey-Hailey's disease // *Acta Derm. Venereol.* – 1985. – Vol. 66. – № 3. – P. 264-266.
165. Manca S., Magrelli A., Cialfi S., Lefort K., Ambra R., Alimandi M., Biolcati G., Uccelletti D., Palleschi C., Screpanti I., Candi E., Melino G., Salvatore M., Tarsucio D., Talora C. Oxidative stress activation of miR-125b is part of the molecular switch for Hailey-Hailey disease manifestation // *Exp. Dermatol.* – 2011. – Vol. 20. – № 11. – P. 932-937.
166. Marsch W.C., Stüttgen G. Generalized Hailey-Hailey disease // *Br. J. Dermatol.* – 1978. – Vol. 99. – № 5. – P. 553-560.
167. Martel P., Joly P. Pemphigus: autoimmune diseases of keratinocyte's adhesion molecules // *Clin. Dermatol.* – 2001. – Vol. 19. – № 6. – P. 662-674.
168. Mashiko M., Akiyama M., Tsuji-Abe Y., Shimizu H. Bacterial infection-induced generalized Hailey-Hailey disease successfully treated by etretinate // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2005. – Vol. 31. – № 1. – P. 57-59.
169. Matsuda M., Hamada T., Numata S., Teye K., Okazawa H., Imafuku S., Ohata C., Furumura M., Hashimoto T. Mutation-dependent effects on mRNA and protein expressions in cultured keratinocytes of Hailey-Hailey disease // *Exp. Dermatol.* – 2014. – Vol. 23. – № 7. – P. 514-516.

170. Mayuzumi N., Ikeda S., Kawada H., Ogawa, H. Effects of drugs and anticytokine antibodies on expression of ATP2A2 and ATP2C1 in cultured normal human keratinocytes // *Br. J. Dermatol.* – 2005. – Vol. 152. – № 5. – P. 920-924.
171. McKeon F. p63 and the epithelial stem cell: more than status quo? // *Genes. Dev.* – 2004. – Vol. 18. – № 5. – P. 465-469.
172. Megahed M. *Histopathology of Blistering Diseases* // Springer, 2004. – P. 174-182.
173. Mehregan D. A., Umbert I. J., Peters M. S. Histologic findings of Hailey-Hailey disease in a patient with bullous pemphigoid // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1989. – Vol. 21. – № 5. – P. 1107-1112.
174. Meldolesi J., Pozzan T. The heterogeneity of ER Ca^{2+} stores has a key role in nonmuscle cell signaling and function // *J. Cell Biol.* – 1998. – Vol. 142. – № 6. – P. 1395-1398.
175. Mils V., Vincent C., Croute F., Serre G. The expression of desmosomal and corneodesmosomal antigens shows specific variations during the terminal differentiation of epidermis and hair follicle epithelia // *J. Histochem. Cytochem.* – 1992. – Vol. 40. – № 9. – P. 1329-1337.
176. Missiaen L., Raeymaekers L., Dode L., Vanoevelen J., Van Baelen K., Parys J.B., Callewaert G., De Smedt H., Segaert S., Wuytack F. SPCA1 pumps and Hailey-Hailey disease // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2004. – Vol. 322. – № 4. – P. 1204-1213.
177. 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. – Vol. 27. – № 4. – P. 233-235.
178. 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. – Vol. 147. – № 2. – P. 211-215.
179. Mohr M.R., Erdag G., Shada A.L., Williams M.E., Slingluff C.L. Jr., Patterson J.W. Acantholytic rosacea of the forehead and scalp in a patient with Hailey-

- Hailey disease [Article in French] // *Ann. Dermatol. Venereol.* – 2012. – Vol. 139. – № 10. – P. 626-630.
180. Morel-Huaux V.M., Pypaert M., Wouters S., Tartakoff A.M., Jurgan U., Gevaert K., Courtoy P.J. The calcium-binding protein p54/NEFA is a novel luminal resident of medial Golgi cisternae that traffics independently of mannosidase II // *Eur. J. Cell Biol.* – 2002. – Vol. 81. – № 2. – P. 87-100.
181. Moretti F., Marinari B., Iacono N., Botti E., Giunta A., Spallone G., Garaffo G., Vernersson-Lindahl E., Merlo G., Mills A.A., Ballarò C., Alemà S., Chimenti S., Guerrini L., Costanzo A. A regulatory feedback loop involving p63 and IRF6 links the pathogenesis of 2 genetically different human ectodermal dysplasias // *J. Clin. Invest.* – 2010. – Vol. 120. – № 5. – P. 1570-1577.
182. Morioka S., Naito K., Ogawa H. The pathogenic role of pemphigus antibodies and proteinase in epidermal acantholysis // *J. Invest. Dermatol.* – 1981. – Vol. 76. – № 5. – P. 337-341.
183. Nanda A., Khawaja F., Al-Sabah H., Happle R. Type 2 segmental Hailey-Hailey disease with systematized bilateral arrangement // *Int. J. Dermatol.* – 2014. – Vol. 53. – № 4. – P. 476-478.
184. Nekrasova O., Green K.J. Desmosome assembly and dynamics // *Trends Cell Biol.* – 2013. – Vol. 23. – № 11. – P. 537-546.
185. Nemoto-Hasebe I., Akiyama M., Osawa R., Nakamura H., Shimizu H. Diagnosis of Hailey-Hailey disease facilitated by DNA testing: a novel mutation in ATP2C1 // *Acta Derm. Venereol.* – 2008. – Vol. 88. – № 4. – P. 399-400.
186. Ng D.C., Shafae S., Lee D., Bikle D.D. Requirement of an AP-1 site in the calcium response region of the involucrin promoter // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275. – № 31. – P. 24080-24088.
187. Nicolis G., Tosca A., Marouli O., Stratigos J. Keratosis follicularis and familial benign chronic pemphigus in the same patient // *Dermatologica.* – 1979. – Vol. 159. – № 4. – P. 346-351.
188. Norgett E.E., Hatsell S.J., Carvajal-Huerta L., Cabezas J.C.R., Common J., Purkis P.E., Kelsell D.P. Recessive mutation in desmoplakin disrupts desmoplakin-

- intermediate filament interactions and causes dilated cardiomyopathy, woolly hair and keratoderma // *Hum. Mol. Genet.* – 2000. – Vol. 9. – № 18. – P. 2761-2766.
189. Ochiai T., Honda A., Morishima T., Sata T., Sakamoto H., Satoh K. Human papillomavirus types 16 and 39 in a vulval carcinoma occurring in a woman with Halley-Halley disease // *Br. J. Dermatol.* – 1999. – Vol. 140. – № 3. – P. 509-513.
190. Oda K. Calcium depletion blocks proteolytic cleavages of plasma protein precursors which occur at the Golgi and/or trans-Golgi network. Possible involvement of Ca (2+)-dependent Golgi endoproteases // *J.Biol. Chem.* – 1992. – Vol. 267. – № 24. – P. 17465-17471.
191. Oğuz O., Gökler G., Ocakoğlu O., Oğuz V., Demirkesen C., Aydemir E.H. Conjunctival involvement in familial chronic benign pemphigus (Hailey-Hailey disease) // *Int. J. Dermatol.* – 1997. – Vol. 36. – № 4. – P. 282-285.
192. Okunade G.W., Miller M.L., Azhar M., Andringa A., Sanford L.P., Doetschman T., Prasad V., Shull G.E. Loss of the Atp2c1 secretory pathway Ca(2+)-ATPase (SPCA1) in mice causes Golgi stress, apoptosis, and midgestational death in homozygous embryos and squamous cell tumors in adult heterozygotes // *J. Biol. Chem.* – 2007. – Vol. 282. – № 36. – P. 26517-26527.
193. Ormerod A.D., Duncan J., Stankler L. Benign familial pemphigus responsive to cyclosporine, a possible role for cellular immunity in pathogenesis // *Br. J. Dermatol.* – 1991. – Vol. 124. – № 3. – P. 299-300.
194. Pagliarello C., Paradisi A., Dianzani C., Paradisi M., Persichetti P. Topical tacrolimus and 50% zinc oxide paste for Hailey-Hailey disease: Less is more // *Acta Derm.Venereol.* – 2012. – Vol. 92. – № 4. – P. 437-438.
195. Pillai S., Bikle D.D., Mancianti M.L., Cline P., Hincenbergs M. Calcium regulation of growth and differentiation of normal human keratinocytes: modulation of differentiation competence by stages of growth and extracellular calcium // *J. Cell. Physiol.* – 1990. – Vol. 143. – № 2. – P. 294-302.
196. Pinton P., Pozzan T., Rizzuto R. The Golgi apparatus is an inositol 1,4,5-trisphosphate-sensitive Ca²⁺ store, with functional properties distinct from those of the endoplasmic reticulum // *EMBO J.* – 1998. – Vol. 17. – № 18. – P. 5298-308.

197. Poblete-Gutiérrez P., Wiederholt T., König A., Jugert F.K., Marquardt Y., Rübber A., Merk H.F., Happel R., Frank J. Allelic loss underlies type 2 segmental Hailey-Hailey disease, providing molecular confirmation of a novel genetic concept // *J. Clin. Invest.* – 2004. – Vol. 114. – № 10. – P. 1467-1474.
198. Pupo N.L., Robinet M.T., Osorio D.L., López V.S., Owen S.A. Hailey-Hailey disease in several generations of a family [Article in Spanish] // *MEDISAN.* – 2012. – Vol. 16. – № 12. – P. 1936-1941.
199. 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. – Vol. 1. – № 1. – P. e1.
200. Raiko L., Siljamäki E., Mahoney M.G., Putaala H., Suominen E., Peltonen J., Peltonen S. Hailey-Hailey disease and tight junctions: Claudins 1 and 4 are regulated by ATP2C1 gene encoding $\text{Ca}^{2+}/\text{Mn}^{2+}$ ATPase SPCA1 in cultured keratinocytes // *Exp. Dermatol.* – 2012. – Vol. 21. – № 8. – P. 586-591.
201. Ramos-Castañeda J., Park Y., Liu M., Hauser K., Rudolph H., Shull G.E., Jonkman M.F., Mori K., Ikeda S., Ogawa H., Arvan P. Deficiency of ATP2C1, a Golgi ion pump, induces secretory pathway defects in endoplasmic reticulum (ER)-associated degradation and sensitivity to ER stress // *J. Biol. Chem.* – 2005. – Vol. 280. – № 10. – P. 9467-9473.
202. 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. – Vol. 53. – № 1. – P. 85-87.
203. Richard G., Korge B.P., Wright A.R., Mazzanti C., Harth W., Annicchiarico-Petruzzelli M., Compton J.G., Bale S.J. Hailey-Hailey disease maps to a 5 cM interval on chromosome 3q21-q24 // *J. Invest. Dermatol.* – 1995. – Vol. 105. – № 3. – P. 357-360.
204. Richter-Hintz D., Megahed M., Disseminierter M. Hailey-Hailey // *Hautarzt.* – 2003. – Vol. 54. – № 4. – P. 372-374.

205. Roos D.E., Reid C.M. Benign familial pemphigus: little benefit from superficial radiotherapy // *Australas. J. Dermatol.* – 2002. – Vol. 43. – № 4. – P. 305-308.
206. Rudolph H.K., Antebi A., Fink G.R., Buckley C.M., Dorman T.E., le Vitre J., Davidow L.S., Mao J.I., Moir D.T. The yeast secretory pathway is perturbed by mutations in PMR1, a member of a Ca²⁺ ATPase family // *Cell.* – 1989. – Vol. 58. – № 1. – P. 133-145.
207. Ruhrberg C., Watt F.M. The plakin family: versatile organizers of cytoskeletal architecture // *Curr. Opin. Genet. Dev.* – 1997 – Vol. 7. – №3. – P. 392-397.
208. Sabayan B., Namazi M.R., Mowla A., Moniri S.A. Are patients with Darier and Hailey-Hailey diseases susceptible to Alzheimer's disease? A theory based on abnormal intraneuronal Ca²⁺ homeostasis // *J. Alzheimers. Dis.* – 2009. – Vol. 16. – № 3. – P. 521-523.
209. Santos-Juanes J., Coto-Segura P., Saavedra J., Laviano S., Galache C. Development of familial benign chronic pemphigus in a patient undergoing treatment with efalizumab for psoriasis // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2009. – Vol. 23. – № 5. – P. 605-606.
210. Scherer P.E., Lederkremer G.Z., Williams S., Fogliano M., Baldini G., Lodish H.F. Cab45, a novel (Ca²⁺)-binding protein localized to the Golgi lumen // *J. Cell Biol.* – 1996. – Vol. 133. – № 2. – P. 257-268.
211. Setoyama M., Choi K.C., Hashimoto K., Ishihara M., Predeteanu G.S., Dinehart S., Predeteanu C., Hamzavi L.H., Etoh H. Desmoplakin I and II in acantholytic dermatoses: preservation in pemphigus vulgaris and pemphigus erythematous and dissolution in Hailey-Hailey's disease and Darier's disease // *J. Dermatol. Sci.* – 1991. – Vol. 2. – № 1. – P. 9-17.
212. Setoyama M., Hashimoto K., Tashiro M. Immunolocalization of desmoglein I ("band 3" polypeptide) on acantholytic cells in pemphigus vulgaris, Darier's disease, and Hailey-Hailey's disease // *J. Dermatol.* – 1991. – Vol. 18. – № 9. – P. 500-505.

213. Shi B.J., Xiao S., Zhang Z., Lü J., Xue M., Jiang Y., Liu Y., Hao J., Diao Q.C. The ATP2C1 gene in Hailey-Hailey disease patients: one novel deletion and one novel splicing mutation // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2015. – Vol. 29. – № 12. – P. 2495-2497.
214. 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. – Vol. 93. – № 6. – P. 719-720.
215. Shull G.E. Gene knockout studies of Ca²⁺-transporting ATPases // *Eur. J. Biochem.* – 2000. – Vol. 267. – № 17. – P. 5284-5290.
216. Shull G.E., Miller M. L., Prasad V. Secretory pathway stress responses as possible mechanisms of disease involving Golgi Ca²⁺ pump dysfunction // *Biofactors.* – 2011. – Vol. 37. – № 3. – P. 150-158.
217. Siegel D.H., Sybert V.P. Mosaicism in genetic skin disorders // *Pediatr. Dermatol.* – 2006. – Vol. 23. – № 1. – P. 87-92.
218. Silveira K. de S., Zac R.I., Oliveira P.J., Neves D.R., Barbosa V.G., Café M.E. Hailey-Hailey disease. Case for diagnosis [Article in Portuguese] // *An. Bras. Dermatol.* – 2009. – Vol. 84. – № 6. – P. 680-681.
219. Stanley J.R. Cell adhesion molecules as targets of autoantibodies in pemphigus and pemphigoid, bullous diseases due to defective epidermal cell adhesion // *Adv. Immunol.* – 1993. – Vol. 53. – P. 291- 325.
220. 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. – Vol. 133. – № 1. – P. 1-9.
221. Sudbrak R., Brown J., Dobson-Stone C., Carter S., Ramser J., White J., Healy E., Dissanayake M., Larrègue M., Perrussel M., Lehrach H., Munro C.S., Strachan T., Burge S., Hovnanian A., Monaco A.P. Hailey-Hailey disease is caused by mutations in ATP2C1 encoding a novel Ca(2+) pump // *Hum. Mol. Genet.* – 2000. – Vol. 9. – № 7. – P. 1131-1140.

222. Szigeti R., Kellermayer R. Autosomal-dominant calcium ATPase disorders // *J. Invest. Dermatol.* - 2006 – Vol. 126. – № 11. – P. 2370-2376.
223. Taboubi S., Milanini J., Delamarre E., Parat F., Garrouste F., Pommier G., Takasaki J., Hubaud J.C., Kovacic H., Lehmann M. G α (q/11)-coupled P2Y2 nucleotide receptor inhibits human keratinocyte spreading and migration // *FASEB J.* – 2007. – Vol. 21. – № 14. – P. 4047-4058.
224. Tada J., Hashimoto K. Ultrastructural localization of cell junctional components (desmoglein, plakoglobin, E-cadherin, and β -catenin) in Hailey-Hailey disease, Darier's disease, and pemphigus vulgaris // *J. Cutan. Pathol.* – 1998. – Vol. 25. – № 2. – P. 106-115.
225. Takami Y., Akutsu Y., Suzuki M. Takahashi M. Familial benign chronic pemphigus generalized by Pseudomonas infection // *J. Dermatol.* – 1986. – Vol. 13. – P. 474-476.
226. Taylor R.S., Jones S.M., Dahl R.H., Nordeen M.H., Howell K.E. Characterization of the Golgi complex cleared of proteins in transit and examination of calcium uptake activities // *Mol. Biol. Cell.* – 1997. – Vol. 8. – № 10. – P. 1911-1931.
227. Tchernev G., Cardoso J.C. Familial benign chronic pemphigus (Hailey-Hailey Disease): use of topical immunomodulators as a modern treatment option // *Rev. Med. Chile.* – 2011. – Vol. 139. – № 5. – P. 633-637.
228. Thapa D.P., Jha A.K., Pudasaini S., Kharel Ch., Shrestha S. Genital Hailey-Hailey disease: a case report // *Our Dermatol. Online.* – 2013. – Vol. 4. – № 1. – P. 87-88.
229. 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. – Vol. 58. – № 1. – P. 80-82.
230. Tian H., Chen M., You J., Fu X., Liu H., Shi Z., Yu M., Wu M., Yu Y., Yu G., Zhang F. Six novel mutations of ATP2C1 identified in eight Chinese patients with Hailey-Hailey disease // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* – 2013. – Vol. 79. – № 2. – P. 245.

231. Tokonzaba E., Chen J., Cheng X., Den Z., Ganeshan R., Müller E.J., Koch P.J. Plakoglobin as a regulator of desmocollin gene expression // *J. Invest. Dermatol.* – 2013. – Vol. 133. – № 12. – P. 2732-2740.
232. Ton V.K., Mandal D., Vahadji C., Rao R. Functional expression in yeast of the human secretory pathway Ca^{2+} , Mn^{2+} -ATPase defective in Hailey-Hailey disease // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277. – № 8. – P. 6422-6427.
233. Tu C.L., Chang W., Bikle D.D. The role of the calcium sensing receptor in regulating intracellular calcium handling in human epidermal keratinocytes // *J. Invest. Dermatol.* – 2007. – Vol. 127. – № 5. – P. 1074-1083.
234. Ueo D., Ishii N., Hamada T., Teye K., Hashimoto T., Hatano Y., Fujiwara S. Desmocollin-specific antibodies in a patient with Hailey-Hailey disease // *Br. J. Dermatol.* – 2015. – Vol. 173. – № 1. – P. 307-309.
235. Vaclavinkova V., Neumann E. Vaginal involvement in familial benign chronic pemphigus (Morbus Hailey-Hailey) // *Acta. Derm. Venereol.* – 1981. – Vol. 62. – № 1. – P. 80-81.
236. Varada S., Ramirez-Fort M.K., Argobi Y., Simkin A.D. Remission of refractory benign familial chronic pemphigus (Hailey-Hailey disease) with the addition of systemic cyclosporine // *J. Cutan. Med. Surg.* – 2015. – Vol. 19. – № 2. – P. 163-166.
237. Vasioukhin V., Bauer C., Yin M., Fuchs E. Directed actin polymerization is the driving force for epithelial cell-cell adhesion // *Cell.* – 2000. – Vol. 100. – № 2. – P. 209-219.
238. Vilarinho C., Ventura F., Brito C. Methotrexate for refractory Hailey-Hailey disease // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2010. – Vol. 24. – № 1. – P. 106.
239. Vorum H., Hager H., Christensen B.M., Nielsen S., Honoré B. Human calumenin localizes to the secretory pathway and is secreted to the medium // *Exp. Cell Res.* – 1999. – Vol. 248. – № 2. – P. 473-481.
240. Wilgram G.F., Caulfield J.B., Lever W.F. An electron-microscopic study of acantholysis and dyskeratosis in Hailey's disease // *J. Invest. Dermatol.* – 1962. – Vol. 39. – № 5. – P. 373-381.

241. Wuytack F., Raeymaekers L., Missiaen L. Molecular physiology of the SERCA and SPCA pumps // *Cell Calcium*. – 2002. – Vol. 32. – № 5. – P. 279-305.
242. Wuytack F., Raeymaekers L., Missiaen L. PMR1/SPCA Ca^{2+} pumps and the role of the Golgi apparatus as a Ca^{2+} store // *Pflügers Archiv*. – 2003. – Vol. 446. – № 2. – P. 148-153.
243. 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. – Vol. 28. – № 2. – P. 165-168.
244. Yin T., Green K.J. Regulation of desmosome assembly and adhesion // *Semin. Cell. Dev. Biol.* – 2004. – Vol. 15. – № 6. – P. 665-677.
245. Yordanova I., Gospodinov D., Chavdarova V., Popovska S. Familial benign chronic pemphigus (Hailey-Hailey disease) // *J. IMAB. – Annual Proceeding Scientific Papers*. – 2007. – Vol. 13. – № 1. – P. 60-62.
246. Yoshimoto A., Nakanishi K., Anzai T., Komine S. Effects of inositol 1,4,5-trisphosphate on calcium release from the endoplasmic reticulum and Golgi apparatus in mouse mammary epithelial cells: a comparison during pregnancy and lactation // *Cell Biochem. Funct.* – 1990. – Vol. 8. – № 4. – P. 191-198.
247. Zaim M.T., Bickers D.R. Herpes simplex associated with Hailey-Hailey disease // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1987. – Vol. 17. – № 4. – P. 701-702.
248. Zeina A.W., Dajani M.D., Diya F., Mutasim M.D. Ectopic facial Hailey-Hailey disease. *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2011. – Vol. 65. – № 1. – P. 223-224.
249. Zha X., Chandra S., Ridsdale A.J., Morrison G.H. Golgi apparatus is involved in intracellular Ca^{2+} regulation in epithelial LLC-PK1 cells // *Am. J. Physiol.* – 1995. – Vol. 268. – № 5. – Pt 1. – P. 1133-1140.
250. 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. – Vol. 304. – № 2. – P. 163-170.
251. Zhang D., Li X., Wang Z., Zhang Y., Guo K., Wang S., Tu C., Huo J., Xiao S. Hailey-Hailey disease: investigation of a possible compensatory SERCA2 up-

regulation and analysis of SPCA1, p63, and IRF6 expression // Arch. Dermatol. Res. – 2015. – Vol. 307. – № 2. – P. 143-149.

252. Zhang F., Yan X., Jiang D., Tian H., Wang C., Yu L. Eight novel mutations of ATP2C1 identified in 17 Chinese families with Hailey-Hailey disease // Dermatology. – 2007. – Vol. 215. – № 4. – P. 277-283.

253. Zhang H.Z., Tian H.Q., Du D.H., Wang G.J., Yan X.X., Liu H., Zhou G.Z., Fu X.A., Yu Y.X., Yu G.Q., Liu H.X., Zhang F.R. Analysis of ATP2C1 gene mutations in Chinese patients with Hailey-Hailey disease // Clin. Exp. Dermatol. – 2012. – Vol. 37. – № 2. – P. 190-193.

254. Zhurinsky J., Shtutman M., Ben-Ze'ev A. Plakoglobin and beta-catenin: protein interactions, regulation and biological roles // J. Cell. Sci. – 2000. – Vol. 113. – № 18. – P. 3127-3139.

Электронные ресурсы (иллюстрации).

255. Рисунок 1.2. (a).

<https://macintoshcells.wikispaces.com/Secretory+vesicle>

256. Рисунок 5.1.

<http://xarquon.jcu.cz/edu/zbb/prednasky/13multicellularity/134junction/desmosome.htm>

257. Рисунок 5.4. Waschke J., Spindler V. Epidermal cell cohesion and pemphigus.

http://www.ls1.anatomie.med.uni-muenchen.de/forschung/ag_waschke/projekt2/index.html