

## **БОЛЕЗНЬ ГУЖЕРО–ХЕЙЛИ–ХЕЙЛИ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ, СОПРЯЖЕННОГО С ДИСРЕГУЛЯЦЕЙ ИММУННОГО ОТВЕТА**

**Лазаренко Л.Л.<sup>1</sup>, Шелипова А.А.<sup>2</sup>, Сесь Т.П.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Лечебно-диагностический центр «Здоровье», г. Великий Новгород, Россия

**Резюме.** В работе представлено описание клинического случая болезни Гужеро–Хейли–Хейли с доказанной дисрегуляцией иммунного ответа. Болезнь, известная так же как хроническая доброкачественная семейная пузырчатка, является редким генетическим заболеванием, вызывающим буллезное поражение кожи с внутриэпидермальной локализацией. Она названа в честь авторов, впервые описавших ее. В большинстве случаев болезнь Гужеро–Хейли–Хейли вызвана мутацией в гене АТР2С1, которая нарушает регуляцию кальция. Накопление кальция изменяет нормальную межклеточную адгезию в коже, что приводит к характерным буллезным поражениям кожи. Болезнь Гужеро–Хейли–Хейли наследуется по аутосомно-доминантному типу. Частота распространения в популяции составляет 1:50 000 человек. Однако разнообразие клинических фенотипов болезни без доказанной наследственной предрасположенности и отсутствием мутации в указанном гене позволяет утверждать о наличии других патогенетических факторов, в частности нарушений в иммунной системе. В описываемом нами клиническом случае не выявлено четкой генетической предрасположенности, но обнаружены серьезные нарушения в работе иммунной системы. В частности, практически отсутствуют ТНК-клетки. Анализ субпопуляций натуральных киллерных клеток свидетельствует об уменьшении относительного и абсолютного числа NK-клеток с экспрессией антигенов CD16 и CD56, NK-клеток с высокой цитолитической активностью, NK-клеток, экспрессирующих  $\alpha$ -цепь антигена CD8 и обладающих способностью многократно выполнять свою цитолитическую функцию. При оценке субпопуляций В-клеток отмечается увеличение относительного содержания В2-клеток и В1-клеток, связанных с продукцией аутоантител, параллельно с ростом процента регуляторных Т-хелперных клеток, обладающих иммуносупрессорной функцией. Исходя из выявленных изменений в иммунной

### **Адрес для переписки:**

Лазаренко Людмила Леонидовна  
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский университет  
имени академика И.П. Павлова»  
197022, Россия, Санкт-Петербург,  
ул. Льва Толстого, 6-8.  
Тел.: 8 (981) 887-03-62.  
E-mail: lazarenko@list.ru

### **Address for correspondence:**

Liudmila L. Lazarenko  
First St. Petersburg I. Pavlov State Medical University  
6-8 L. Tolstoy St  
St. Petersburg  
197022 Russian Federation  
Phone: +7 (981) 887-03-62.  
E-mail: lazarenko@list.ru

### **Образец цитирования:**

Л.Л. Лазаренко, А.А. Шелипова, Т.П. Сесь «Болезнь Гужеро–Хейли–Хейли: описание клинического случая, сопряженного с дисрегуляцией иммунного ответа» // Медицинская иммунология, 2024. Т. 26, № 4. С. 787-794.  
doi: 10.15789/1563-0625-GHH-16777

© Лазаренко Л.Л. и соавт., 2024  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### **For citation:**

L.L. Lazarenko, A.A. Shelipova, T.P. Ses "Gougerot–Hailey–Hailey disease: a case study associated with proven dysregulation of the immune response", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2024, Vol. 26, no. 4, pp. 787-794.  
doi: 10.15789/1563-0625-GHH-16777

© Lazarenko L.L. et al., 2024  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License  
DOI: 10.15789/1563-0625-GHH-16777

системе, нами проведена иммуномодулирующая терапия: дискретный плазмаферез, 5 процедур через 2 дня, далее внутривенное капельное введение нормального человеческого иммуноглобулина 25 мл (50 мкг/мл) через 3 дня, 5 инфузий. Динамика кожных проявлений свидетельствует об умеренном положительном эффекте. Очевидно, что требуется дальнейшее углубленное исследование иммунных параметров при болезни Гужеро–Хейли–Хейли, предположительно в системе врожденного иммунитета. Вероятно, успех в лечении и достижение стойкой ремиссии будут возможны при рациональном подборе антицитокиновой терапии.

*Ключевые слова:* болезнь Гужеро–Хейли–Хейли, доброкачественная семейная пузырчатка, иммунная дисрегуляция, генетическая предрасположенность, внутривенные иммуноглобулины, плазмаферез

## GOUGEROT–HAILEY–HAILEY DISEASE: A CASE STUDY ASSOCIATED WITH PROVEN DYSREGULATION OF THE IMMUNE RESPONSE

Lazarenko L.L.<sup>a</sup>, Shelipova A.A.<sup>b</sup>, Ses T.P.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> First St. Petersburg I. Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>b</sup> Diagnostic and Treatment Center “Zdorovye”, Velikii Novgorod, Russian Federation

**Abstract.** The paper presents a description of a clinical case of Gougerot–Hailey–Hailey disease with proven dysregulation of the immune response. The disease, also known as chronic benign familial pemphigus, is a rare genetic disorder that causes bullous skin lesions with intraepidermal localization. It is named after the authors who first described it. In most cases, Gougerot–Hailey–Hailey disease is caused by a mutation in the ATP2C1 gene that disrupts calcium regulation. Calcium accumulation alters normal intercellular adhesion in the skin, resulting in characteristic bullous skin lesions. Gougerot–Hailey–Hailey disease is inherited in an autosomal dominant pattern. The frequency of distribution in the population is 1:50000 people. However, the variety of clinical phenotypes of the disease without a proven hereditary predisposition and the absence of a mutation in this gene allows us to assert the presence of other pathogenic factors, in particular, disorders in the immune system. In the clinical case we are describing, no clear genetic predisposition was revealed, but serious disorders in the immune system were detected. In particular, TNK cells are virtually non-existent. Analysis of subpopulations of natural killer cells indicates a decrease in the relative and absolute numbers of NK cells expressing CD16 and CD56 antigens, NK cells with high cytolytic activity, NK cells expressing the  $\alpha$  chain of the CD8 antigen and having the ability to repeatedly perform their cytolytic function. When assessing B cell subpopulations, there is an increase in the relative content of B2 cells and B1 cells associated with production of autoantibodies, in parallel with an increase in the percentage of regulatory T helper cells with immunosuppressive function. Based on the identified changes in the immune system, we performed immunomodulatory therapy: discrete plasmapheresis, 5 procedures in 2 days, then intravenous drip injection of normal human immunoglobulin 25 mL (50  $\mu$ g/mL) in 3 days, 5 infusions. The dynamics of cutaneous manifestations indicates a moderate positive effect. Obviously, further in-depth study of immune parameters in Gugerout-Haley-Haley disease, presumably in the innate immune system, is required. Probably, success in treatment and achievement of stable remission will be possible with the rational selection of anticytokine therapy.

*Keywords:* Gougerot–Hailey–Hailey disease, familial benign chronic pemphigus, immune dysregulation, genetic predisposition, intravenous immunoglobulines, plasmapheresis

## Введение

Болезнь Гужеро–Хейли–Хейли, или доброкачественная семейная пузырчатка – наследственный буллезный дерматоз, характеризующийся внутриэпидермальной локализацией пузырей [1]. Впервые заболевание было описано Х. Гужеро в 1933 году, позднее, в 1939 году братья Х. Хейли и В. Хейли, опубликовали свои наблюдения. До сих пор в литературе ведется дискуссия, кому в действительности принадлежит приоритет описания этой патологии [5].

Болезнь Гужеро–Хейли–Хейли – редкий генодерматоз с аутосомно-доминантным типом наследования. Как правило (в 60-70% случаев), выявляют мутацию в гене АТР2С1, расположенного на хромосоме 3q21-q24, кодирующего секреторные проводящие пути  $Ca^{2+}/Mn^{2+}$  АТ-Фаз [4]. Однако разнообразие клинических фенотипов болезни без доказанной наследственной предрасположенности и отсутствием мутации в указанном гене позволяет утверждать о наличии других патогенетических факторов, в частности нарушений в иммунной системе [3]. Махнева Н.В. и Белецкая Л.В. [2] описывают наличие иммунных комплексов, содержащих иммуноглобулин G по десмосомам многослойного плоского эпителия, а также слабоаффинных IgG антител в эпидермисе с участием комплемента.

Клинически болезнь проявляется рецидивирующими везикулезными и буллезными высыпаниями на неизменной или гиперемированной коже, расположенными в естественных складках (подмышечные впадины, паховые складки), в области гениталий, реже на шее и грудной клетке. Обострения могут провоцировать механическая травма, солнечная инсоляция, гормональные перестройки (беременность, роды). Болезнь поражает как мужчин, так и женщин (в европейской и азиатской популяции страдают чаще мужчины, но в Италии – женщины [8]). Дебют болезни происходит в зрелом возрасте (20-40 лет). Эпидемиология – 1:50 000 человек [10]. Дифференциальный диагноз проводят чаще с болезнью Дарье Уайта, где происходит мутация в гене «белкового» сегмента ДНК (12g23-g24), что обуславливает более выраженный кератоз [6].

До сих пор не существует лечения болезни Гужеро–Хейли–Хейли с позиций доказательной медицины ввиду неполной изученности ее механизмов развития. Чаще используют симптоматическую наружную терапию с использованием анилиновых красителей, антибактериальных и противогрибковых средств для уменьшения

вторичной контаминации пораженных участков кожи. Описаны случаи положительного эффекта от применения ингибиторов кальциневрина. В тяжелых случаях используют системные глюкокортикоиды в средних дозах, ретиноиды, циклоспорин, метотрексат, фототерапию [7]. Имеются сведения об индукции ремиссии от применения иммунобиологической терапии – этанерсепта [9], ремикеида, дупилумаба, ретуксимаба [11]. Эти сведения косвенно подтверждает вовлечение иммунных механизмов в развитие болезни Гужеро–Хейли–Хейли.

Приводим собственное клиническое наблюдение болезни Гужеро–Хейли–Хейли.

Пациент Ш., 1981 г. р. (43 года), наблюдается в ООО «ЛДЦ «Здоровье» с 2019 года и ПСПбГМУ с 2023 г.

Жалобы на высыпания в области подмышечных ямок, паховой области в виде пузырьков, заполненных прозрачной жидкостью, с сочащейся поверхностью, после самостоятельного вскрытия образующие долго не заживающие эрозии, сопровождаемые зудом, болью и дискомфортом. Обострения частые, ремиссии очень редки.

### Анамнез заболевания

Стал замечать проявления болезни с 2021 года, когда впервые появились высыпания на кистях и щиколотках в виде мелких пузырей. Обращался к дерматологу, был выставлен диагноз «дерматит». Получал лечение глюкокортикоидными мазями. Через 1,5 года высыпания возобновились, и появились новые очаги в области подмышечных ямок. Сначала последние были представлены в виде небольших очагов красного цвета с трещинами, купируемые топическими глюкокортикоидами. Одновременно появились высыпания в паховой области. В паху появлялись, но заживали самостоятельно, без применения мазей. В 2006 году (в возрасте 25 лет) произошло выраженное обострение с генерализацией кожного процесса. В областном кожно-венерологическом диспансере была взята биопсия и установлен диагноз «красный плоский лишай». После двухнедельного лечения в стационаре высыпания прошли. Ремиссия продолжалась лишь в течение 3 месяцев. В дальнейшем пациент обращался к разным специалистам, состоял на учете у главного специалиста области по дерматологии. Проводилось лечение парентеральными введениями преднизолона в средних дозах (25-30 мг) без видимого эффекта. В 2023 году пациент был консультирован в Первом Санкт-Петербургском медицинском университете им. Павлова. Прове-

ТАБЛИЦА 1. РАСШИРЕННОЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ. МЕТОД: ПРОТОЧНАЯ ЦИТОМЕТРИЯ

TABLE 1. EXTENDED IMMUNOLOGICAL EXAMINATION. METHOD FLOW CYTOMETRY

| Название/показатель<br>Name/indicator   | До лечения<br>Before treatment                              | После лечения<br>After treatment                            | Референсные значения<br>Reference values |
|---|---|---|--|
| <b>Т-лимфоциты (CD3<sup>+</sup>CD19<sup>-</sup>)</b><br>T lymphocytes (CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>-</sup> )   | <b>1,11 × 10<sup>9</sup>/л</b><br>1.11 × 10 <sup>9</sup> /L | <b>1,26 × 10<sup>9</sup>/л</b><br>1.26 × 10 <sup>9</sup> /L | 0,80-2,20                                |
| <b>Т-лимфоциты (CD3<sup>+</sup>CD19<sup>-</sup>), %</b><br>T lymphocytes (CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>-</sup> ), %   | 65,30%  | 69,67%  | 60-80%                                   |
| <b>Т-хелперы/индукторы (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>)</b><br>T helpers/inducers (CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD45 <sup>+</sup> )  | <b>0,68 × 10<sup>9</sup>/л</b><br>0.68 × 10 <sup>9</sup> /L | <b>0,75 × 10<sup>9</sup>/л</b><br>0.75 × 10 <sup>9</sup> /L | 0,50-1,20                                |
| <b>Т-хелперы/индукторы (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>), %</b><br>T helpers/inducers (CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD45 <sup>+</sup> ), %  | 39,88%  | 41,22%  | 30-50%                                   |
| <b>Т-цитотоксические лимфоциты (Т-ЦТЛ) (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>)</b><br>T cytotoxic lymphocytes (T-CTL) (CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> CD45 <sup>+</sup> )   | <b>0,35 × 10<sup>9</sup>/л</b><br>0.35 × 10 <sup>9</sup> /L | <b>0,41 × 10<sup>9</sup>/л</b><br>0.41 × 10 <sup>9</sup> /L | 0,30-0,90                                |
| <b>Т-цитотоксические лимфоциты (Т-ЦТЛ) (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>), %</b><br>T cytotoxic lymphocytes (T-CTL) (CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> CD45 <sup>+</sup> ), %   | 20,48%  | 22,43%  | 20-30%                                   |
| <b>Незрелые Т-лимфоциты (CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>), %</b><br>Immature T lymphocytes (CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> CD45 <sup>+</sup> ), %   | 0,33%   | 0,38%   | 0-2%                                     |
| <b>Т-лимфоциты, экспрессирующие маркеры НК-клеток (Т-НК-клетки) (CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>)</b><br>T lymphocytes, NK cell expressing markers (T-NK cells) (CD3 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> CD45 <sup>+</sup> )       | <b>0,03 × 10<sup>9</sup>/л</b><br>0.03 × 10 <sup>9</sup> /L | <b>0,00 × 10<sup>9</sup>/л</b><br>0.00 × 10 <sup>9</sup> /L | 0,03-0,25                                |
| <b>Т-лимфоциты, экспрессирующие маркеры НК-клеток (Т-НК-клетки) (CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>), %</b><br>T lymphocytes, NK cell expressing markers (T-NK cells) (CD3 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> CD45 <sup>+</sup> ), % | 1,58%   | 0,00%   | 1,7-8,6%                                 |
| <b>Индекс CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>/CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> (Т-хелперы/ЦТЛ), %</b><br>CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> /CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> Index (T helpers/CTL), %   | 1,95%   | 1,84%   | 1,2-2,5%                                 |
| <b>Истинные натуральные киллеры (НК-клетки) (CD3<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>)</b><br>True Natural Killers (NK cells) (CD3 <sup>-</sup> CD56 <sup>+</sup> CD45 <sup>+</sup> )  | <b>0,28 × 10<sup>9</sup>/л</b><br>0.28 × 10 <sup>9</sup> /L | <b>0,18 × 10<sup>9</sup>/л</b><br>0.18 × 10 <sup>9</sup> /L | 0,12-0,40                                |
| <b>Истинные натуральные киллеры (НК-клетки) (CD3<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>), %</b><br>True Natural Killers (NK cells) (CD3 <sup>-</sup> CD56 <sup>+</sup> CD45 <sup>+</sup> ), %  | 16,62%  | 10,12%  | 8-18%                                    |
| <b>НК-клетки, экспрессирующие альфа-цепь антигена CD8 (CD3<sup>-</sup>CD8<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>)</b><br>NK cells, expressing the alpha chain of the CD8 antigen (CD3 <sup>-</sup> CD8 <sup>+</sup> CD45 <sup>+</sup> )                  | <b>0,10 × 10<sup>9</sup>/л</b><br>0.10 × 10 <sup>9</sup> /L | <b>0,08 × 10<sup>9</sup>/л</b><br>0.08 × 10 <sup>9</sup> /L | 0,06-0,28                                |
| <b>НК-клетки, экспрессирующие альфа-цепь антигена CD8 (CD3<sup>-</sup>CD8<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>), %</b><br>NK cells, expressing the alpha chain of the CD8 antigen (CD3 <sup>-</sup> CD8 <sup>+</sup> CD45 <sup>+</sup> ), %            | 6,09%   | 4,52%   | 2-12%                                    |
| <b>В-лимфоциты (CD19<sup>+</sup>CD3<sup>-</sup>)</b><br>B lymphocytes (CD19 <sup>+</sup> CD3 <sup>-</sup> )   | <b>0,27 × 10<sup>9</sup>/л</b><br>0.27 × 10 <sup>9</sup> /L | <b>0,34 × 10<sup>9</sup>/л</b><br>0.34 × 10 <sup>9</sup> /L | 0,10-0,50                                |
| <b>В-лимфоциты (CD19<sup>+</sup>CD3<sup>-</sup>), %</b><br>B lymphocytes (CD19 <sup>+</sup> CD3 <sup>-</sup> ), %   | 15,62%  | 18,69%  | 5-19%                                    |
| <b>Активированные Т-лимфоциты (CD3<sup>+</sup>H-LA-DR<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>)</b><br>Activated T lymphocytes (CD3 <sup>+</sup> H-LA-DR <sup>+</sup> CD45 <sup>+</sup> )  | <b>0,09 × 10<sup>9</sup>/л</b><br>0.09 × 10 <sup>9</sup> /L | <b>0,13 × 10<sup>9</sup>/л</b><br>0.13 × 10 <sup>9</sup> /L | 0,02-0,30                                |
| <b>Активированные Т-лимфоциты (CD3<sup>+</sup>H-LA-DR<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>), %</b><br>Activated T lymphocytes (CD3 <sup>+</sup> H-LA-DR <sup>+</sup> CD45 <sup>+</sup> ), %  | 5,40%   | 7,13%   | 1,3-10%                                  |

Таблица 1 (окончание)  
Table 1 (continued)

| Название/показатель<br>Name/indicator  | До лечения<br>Before treatment                              | После лечения<br>After treatment                            | Референсные значения<br>Reference values |
|--|---|---|--|
| <b>В-лимфоциты и активированные НК-клетки (CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>)</b><br>B lymphocytes & activated NK cells (CD3 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> CD45 <sup>+</sup> )  | <b>0,37 × 10<sup>9</sup>/л</b><br>0.37 × 10 <sup>9</sup> /L | <b>0,34 × 10<sup>9</sup>/л</b><br>0.34 × 10 <sup>9</sup> /L | 0,04-0,50                                |
| <b>В-лимфоциты и активированные НК-клетки (CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>), %</b><br>B lymphocytes & activated NK cells (CD3 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> CD45 <sup>+</sup> ), %  | 21,78%  | 18,73%  | 5-20%                                    |
| <b>Активированные Т-лимфоциты, экспрессирующие альфа-цепь рецептора IL-2 (CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>)</b><br>Activated T lymphocytes, expressing IL-2 receptor alpha chain (CD3 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> CD45 <sup>+</sup> )          | <b>0,12 × 10<sup>9</sup>/л</b><br>0.12 × 10 <sup>9</sup> /L | <b>0,18 × 10<sup>9</sup>/л</b><br>0.18 × 10 <sup>9</sup> /L | 0,06-0,35                                |
| <b>Активированные Т-лимфоциты, экспрессирующие альфа-цепь рецептора IL-2 (CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>), %</b><br>Activated T lymphocytes, expressing IL-2 receptor alpha chain (CD3 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> CD45 <sup>+</sup> ), %    | 7,14%   | 9,68%   | 3,5-12,5%                                |
| <b>Активированные В-лимфоциты (CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>)</b><br>Activated B lymphocytes (CD3 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> CD45 <sup>+</sup> )   | <b>0,04 × 10<sup>9</sup>/л</b><br>0.04 × 10 <sup>9</sup> /L | <b>0,03 × 10<sup>9</sup>/л</b><br>0.03 × 10 <sup>9</sup> /L | 0,04-0,06                                |
| <b>Активированные В-лимфоциты (CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>), %</b><br>Activated B lymphocytes (CD3 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> CD45 <sup>+</sup> ), %   | 2,09%   | 1,93%   | 1,5-2,2%                                 |
| <b>Регуляторные Т-клетки (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>bright</sup>CD127<sup>neg</sup>CD45<sup>+</sup>) (% от всех Т-хелперов), %</b><br>Regulatory T cells (CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>bright</sup> CD127 <sup>neg</sup> CD45 <sup>+</sup> ) (% of all T helpers), % | 5,36%   | 6,22%   | 1,65-5,75%                               |
| <b>В1-клетки (CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>), %</b><br>B1 cells (CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>+</sup> CD27 <sup>+</sup> CD45 <sup>+</sup> ), %   | 2,19%   | 2,78%   | 0,5-2,1%                                 |
| <b>В2-клетки (CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>), %</b><br>B2 cells (CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>+</sup> CD27 <sup>+</sup> CD45 <sup>+</sup> ), %   | 13,43%  | 15,83%  | 6,5-15%                                  |
| <b>В-клетки памяти (CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>), %</b><br>Memory B cells (CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>+</sup> CD27 <sup>+</sup> CD45 <sup>+</sup> ), %   | 3,88%   | 4,63%   | 1,8-6,8%                                 |
| <b>Истинные натуральные киллеры (НК-клетки) (CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>)</b><br>True Natural Killers (NK cells) (CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD45 <sup>+</sup> )   | <b>0,29 × 10<sup>9</sup>/л</b><br>0.29 × 10 <sup>9</sup> /L | <b>0,19 × 10<sup>9</sup>/л</b><br>0.19 × 10 <sup>9</sup> /L | 0,12-0,40                                |
| <b>Истинные натуральные киллеры (НК-клетки) (CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>), %</b><br>True Natural Killers (NK cells) (CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD45 <sup>+</sup> ), %   | 16,88%  | 10,51%  | 8-18%                                    |
| <b>НК-клетки цитокин-продуцирующие (CD3<sup>+</sup>CD16<sup>-(or low)</sup>CD56<sup>bright</sup>CD45<sup>+</sup>)</b><br>Cytokine-producing NK cells (CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>-(or low)</sup> CD56 <sup>bright</sup> CD45 <sup>+</sup> )                      | <b>0,01 × 10<sup>9</sup>/л</b><br>0.01 × 10 <sup>9</sup> /L | <b>0,01 × 10<sup>9</sup>/л</b><br>0.01 × 10 <sup>9</sup> /L | 0,00-0,02                                |
| <b>НК-клетки цитокин-продуцирующие (CD3<sup>+</sup>CD16<sup>-(or low)</sup>CD56<sup>bright</sup>CD45<sup>+</sup>), %</b><br>Cytokine-producing NK cells (CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>-(or low)</sup> CD56 <sup>bright</sup> CD45 <sup>+</sup> ), %                | 0,44%   | 0,54%   | 0,2-1%                                   |
| <b>НК-клетки цитолитические (CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+(or high)</sup>CD56<sup>dim</sup>CD45<sup>+</sup>)</b><br>Cytolytic NK cells (CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+(or high)</sup> CD56 <sup>dim</sup> CD45 <sup>+</sup> )  | <b>0,26 × 10<sup>9</sup>/л</b><br>0.26 × 10 <sup>9</sup> /L | <b>0,18 × 10<sup>9</sup>/л</b><br>0.18 × 10 <sup>9</sup> /L | 0,12-0,35                                |
| <b>НК-клетки цитолитические (CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+(or high)</sup>CD56<sup>dim</sup>CD45<sup>+</sup>), %</b><br>Cytolytic NK cells (CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+(or high)</sup> CD56 <sup>dim</sup> CD45 <sup>+</sup> ), %                                    | 15,17%  | 9,94%   | 7,8-17%                                  |

дены уточняющие иммунологические и патоморфологические исследования. Был подтвержден диагноз «пузырчатка Гужеро–Хейли–Хейли». На данный момент обострения частые. Новые очаги образуются в местах травмированной кожи.

Семейный анамнез: у старшего брата псориаз.

Данные объективного обследования: состояние удовлетворительное, сознание ясное. Питание умеренное. Кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски. В области подмышечных ямок, в пахово-бедренных складках, в области пупка-полиморфные симметричные высыпания в виде эритематозных очагов, эрозий, покрытых серозно-гнойными корочками. Периферические лимфатические узлы не увеличены, отеков нет.

Система органов дыхания: без особенностей, частота дыхательных движений (ЧДД) 16/мин. Дыхание везикулярное, хрипов нет.

Сердечно-сосудистая система: область сердца на вид не изменена. Границы сердца в пределах нормы. Тоны сердца нормальной звучности. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 79/мин. Пульс удовлетворительного наполнения, артериальное давление (АД) 100/60 мм рт. ст.

Система органов пищеварения: язык обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Размеры печени по М.Г. Курлову в норме ( $9 \times 8 \times 7$  см), селезенка не увеличена.

Система органов мочевого выделения без особенностей, симптом Ф.И. Пастернацкого отрицательный с двух сторон. Мочеиспускание безболезненное, диурез в норме.

ФГДС от 19.11.2023 – поверхностный гастрит. Дуоденально-гастральный рефлюкс. Недостаточность кардии. Пептический рефлюкс-эзофагит (эрозивный) – стадия А (по Л-А классификации).

УЗИ брюшной полости от 19.11.2023 – диффузные изменения поджелудочной железы. Мелкие конкременты почек. Каликоэктазии правой почки.

ОАК от 20.11.2023 лейкоц. – 7,01, эрит. – 5,33, гемог. – 153, гематокрит. – 48,6, сред. объем эрит. – 91,2, сред. содержание гемог. в эр. – 28,7, сред. конц. гемог. в эрит. – 315, тромб. – 231, сред. объем тромб. – 11,50, нейтр. – 3,28, лимф. – 2,94, мон. – 0,60, эозин. – 0,13, базоф. – 0,06, нейтр. % – 46,7, лимф. % – 41,9, СОЭ – 18.

Биохимия от 20.11.2023 АЛТ – 24,6, АСТ – 21,7, ЩФ – 89, билир. общ. – 8,24, бил. прям. – 3,37, гамма – ГТ-23.

HLA – В27 – отрицательно от 03.11.2023.

25-ОН Витамин Д – 130,42 от 03.11.2023.

Ревматоидный фактор 2,2 от 03.11.2023.

Витамин В12 – 193,1 от 03.11.2023.

Фолиевая кислота – 22,02 от 03.11.2023.

Anti-CCP – 0,8 от 03.11.2023.

УЗИ ЩЖ от 04.12.2023 – Диффузные изменения щитовидной железы. Узлы обеих долей.

ТТГ 2,662 от 04.12.2023.

Антитела к тиреопероксидазе – 46,60 от 04.12.2023.

Глюкоза – 5,07 от 04.12.2023.

ОАМ от 30.12.2023 цвет – желтый, уд. вес – 1,015, реакция – 5,0, белок – не обнаружен, глюкоза – не обнаружена, бил. – не обнаружен. Уробилиноген – следы, кетоновые тела – следы, нитриты – не обнаружены, реакция на кровь – не обнаружено, лейкоцитарная эстераза – не обнаружено, эп. плоский – 1,0, лейкоц. – 20,0, эр. – 2,0.

У обследуемого пациента выявлено некоторое повышение процента основных субпопуляций Т-лимфоцитов: общих Т-клеток ( $CD3^+CD19^- = 69,67\%$  против  $65,3\%$ ), Т-хелперов ( $CD3^+CD4^+ = 41,22\%$  против  $39,88\%$ ) и цитотоксических Т-лимфоцитов ( $CD3^+CD8^+ = 22,43\%$  против  $20,48\%$ ). Анализ субпопуляций натуральных киллерных клеток свидетельствует об уменьшении относительного и абсолютного числа NK-клеток с экспрессией антигенов CD16 ( $CD3^-CD16^+ = 10,51\%/0,19 \times 10^9/л$  против  $16,88\%/0,28 \times 10^9/л$ ) и CD56 ( $CD3^-CD56^+ = 10,12\%/0,18 \times 10^9/л$  против  $16,62\%/0,28 \times 10^9/л$ ), NK-клеток с высокой цитолитической активностью ( $CD3^-CD16^{(or high)}CD56^{dim} = 9,94\%/0,18 \times 10^9/л$  против  $15,17\%/0,26 \times 10^9/л$ ), NK-клеток, экспрессирующих  $\alpha$ -цепь антигена CD8 и обладающих способностью многократно выполнять свою цитолитическую функцию ( $CD3^-CD8^+ = 4,52\%/0,08 \times 10^9/л$  против  $6,09\%/0,10 \times 10^9/л$ ). При оценке субпопуляций В-клеток отмечается увеличение относительного содержания В2-клеток ( $CD19^+CD5^- = 15,83\%$ ) и В1-клеток ( $CD19^+CD5^+ = 2,78\%$ ), связанных с продукцией аутоантител, параллельно с ростом процента регуляторных Т-хелперных клеток ( $CD4^+CD25^{bright}CD127^{neg} = 6,22\%$ ), обладающих иммуносупрессорной функцией. Концентрации иммуноглобулинов классов А, Е и G, С3 и С4 компонентов комплемента, уровень ЦИК в сыворотке крови в пределах нормы. Сохраняется достаточно высокая концентрация иммуноглобулина М (IgM = 2,26 г/л против 2,12 г/л) в сыворотке крови.

Диагностика пузырных дерматозов от 16.01.2023.

Антитела к десмосомам кожи методом нРИФ – 80 (норма < 10).

Антитела к базальной мембране кожи методом нРИФ – < 10 (норма < 10).

Биопсия кожного лоскута от 21.11.2023.

Макроскопическое описание: лоскут кожи 3,0 × 1,5 × 0,2 с подкожно-жировой клетчаткой 4,0 × 2,5 × 1,0. В эпидермисе выраженный неравномерный акантоз с веррукозными разрастаниями. Очаги акантолиза в сформированных внутри эпидермальных щелей, напоминающие «разрушающуюся кирпичную стену». В верхней части дермы имеются периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты с примесью нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов.

## Заключение

Гистологические изменения соответствуют доброкачественной семейной пузырчатке Гужеро–Хейли–Хейли.

Учитывая клинико-анамнестические данные объективного осмотра, результатов клинических, биохимических, патоморфологических и иммунологических исследований (с преимущественными изменениями в иммунных параме-

трах), пациенту off label была назначена иммуномодулирующая терапия по схеме: дискретный плазмаферез, 5 процедур через 2 дня, далее внутривенное капельное введение нормального человеческого иммуноглобулина 25 мл (50 мкг/мл) через 3 дня, 5 инфузий. Динамика кожных проявлений свидетельствует об умеренном положительном эффекте.

На рисунках 1, 2, 3 (см. 3-ю стр. обложки) представлены фотографии кожи пациента до лечения, на рисунках 4, 5 (см. 3-ю стр. обложки) – после лечения.

Представленный клинический случай демонстрирует сложность диагностики данного заболевания и относительную неэффективность существующих стратегий лечения. Особенностью является отсутствие генетической предрасположенности и дисрегуляторные изменения в системе иммунитета. Требуется дальнейшее углубленное исследование иммунных параметров при болезни Гужеро–Хейли–Хейли, предположительно в системе врожденного иммунитета. Вероятно, успех в лечении и достижение стойкой ремиссии будут возможны при рациональном подборе антицитокиновой терапии.

## Список литературы / References

1. Большая медицинская энциклопедия [Текст]: в 30 т. / Акад. мед. наук СССР; Гл. ред. акад. Б.В. Петровский. М.: Советская энциклопедия. Т. 6: Гипотиреоз – дегенерация / Ред. Б.В. Петровский. 1977. 560 с., 16 л. ил. [Big Medical Encyclopedia. Vol. 6. Petrovskiy B.V. Moscow: Sovetskaya entsiklopediya, 1977. 560 p.]
2. Махнева Н.В., Белецкая Л.В. Растворимые иммунные комплексы в патогенезе доброкачественной семейной пузырчатки Гужеро–Хейли–Хейли // Вестник дерматологии и венерологии, 2006. № 3. С. 4-7. [Makhneva N.V., Beletskaya L.V. Soluble immune complexes in the pathogenesis of benign family pemphigus Guiero–Hailey–Hailey. *Vestnik dermatologii i venerologii = Bulletin of Dermatology and Venereology*, 2006, no. 3, pp. 4-7. (In Russ.)]
3. Хамаганова И.В., Померанцев О.Н., Новожилова О. Л., Новосельцев М. В., Воронцова И.В. Доброкачественная хроническая пузырчатка Хейли без доказанной наследственной предрасположенности // Клиническая дерматология и венерология, 2015. Т. 4. С. 30-34. [Khamaganova I.V., Pomerantsev O.N., Novozhilova O.L., Novosel'tsev M.V., Vorontsova I.V. Benign chronic Hailey-Hailey pemphigus without proven genetic predisposition. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*, 2015, Vol. 4, pp. 30-34. (In Russ.)]
4. Deng H., Hiao H. The role of the ATP2C1 gene in the Hailey-Hailey disease. *Cell. Mol. Sci.*, 2017, Vol. 74, 3787. doi: 10.1007/s00018-017-2544-7.
5. Hailey H., Hailey H. Familial benign chronic pemphigus. *Souh Med. J.*, 1940, Vol. 33, pp. 477-478.
6. Hohl D., Mauro T. Darier Disease and Hailey-Hailey Disease. In: Bologna J.L., Jorizzo J.L. and Rapini R.P., Eds., *Dermatology*, 2<sup>nd</sup> Edition. Mosby Elsevier, Amsterdam, 2008, pp. 791-800.
7. Lagha I.B., Ashach K., Khachemoune A. Hailey-Hailey disease: An Update of Review with a Focus on treatment data. *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2020, Vol. 2, pp. 49-68.
8. Mauro T.M. Yeast researches consider Hailey-Hailey disease. *J. Invest. Dermatol.*, 2004, Vol. 123, pp. 1195-1196.
9. Norman R., Greenberg R.G., Jachgo G.M. Case reports of etanercept in inflammatory dermatoses. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2006, Vol. 54, pp. 139-142.

10. Orgeth M.L., Gropley T.G., What is the name Hailey-Hailey disease? *JAMA Dermatol.*, 2013, Vol. 149, 1220. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.6880.

11. Sand F.L., Thomsen S.F. Off-label use of TNF-alpha inhibitors in a dermatological university department: retrospective evaluation of 118 patients. *Dermatol. Ther.*, 2015, Vol. 28, no. 3, pp. 158-165.

---

**Авторы:**

**Лазаренко Л.Л.** — к.м.н., доцент кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

**Шелипова А.А.** — заведующая поликлиническим отделением, врач-терапевт, врач-гастроэнтеролог, Лечебно-диагностический центр «Здоровье», г. Великий Новгород, Россия

**Сесь Т.П.** — д.б.н., профессор кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

**Authors:**

**Lazarenko L.L.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Immunology, First St. Petersburg I. Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Shelipova A.A.**, Head, Outpatient Department, General Practitioner, Gastroenterologist, Diagnostic and Treatment Center “Zdorovye”, Velikii Novgorod, Russian Federation

**Ses T.P.**, PhD, MD (Biology), Professor, Department of Immunology, First St. Petersburg I. Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

---

Поступила 31.03.2024

Отправлена на доработку 03.04.2024

Принята к печати 11.04.2024

---

Received 31.03.2024

Revision received 03.04.2024

Accepted 11.04.2024