

Грабовская О.В., Теплюк Н.П., Колесова Ю.В.

ХРОНИЧЕСКАЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ СЕМЕЙНАЯ ПУЗЫРЧАТКА ГУЖЕРО–ХЕЙЛИ–ХЕЙЛИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Кафедра кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия

Представлен обзор литературы по эпидемиологии, патогенезу, диагностике и методам лечения доброкачественной семейной пузырчаткой Гужеро–Хейли–Хейли, а также приводится клинический случай пациентки с этим заболеванием, имеющей семейную историю болезни. Заболевание манифестировало в возрасте 24 лет, после родов, в дальнейшем наблюдались многочисленные рецидивы, при которых быстро достигалась ремиссия после применения антибиотиков и кислородно-озоновой терапии. В последние годы отмечается развитие торпидности к проводимой терапии и увеличение частоты обострений заболевания.

Ключевые слова: доброкачественная семейная пузырчатка Гужеро–Хейли–Хейли; буллезный дерматоз; генодерматоз.

Для цитирования: Грабовская О.В., Теплюк Н.П., Колесова Ю.В. Хроническая доброкачественная семейная пузырчатка Гужеро–Хейли–Хейли: клинический случай. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2019; 22(3–4): 86–92.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 01.11.2019

Принята к печати 27.11.2019

Grabovskaya O.V., Teplyuk N.P., Kolesova Yu.V.

GOUGEROT–HAILEY–HAILEY'S FAMILIAL BENIGN CHRONIC PEMPHIGUS: A CASE REPORT

Department of Skin and Venereal Diseases I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119435, Moscow, Russian Federation

The review of the literature on epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment methods for chronic familial benign pemphigus Gougerot–Hailey–Hailey, as well as a clinical case of a patient with this disease with family history are presented. The manifestation of the disease occurred at the age of 24, after childbirth. Later there were numerous relapses. Remission was quickly achieved after treatment with antibiotics and oxygen-ozone therapy. In recent years, there has been an increase in the frequency of exacerbations of the disease, and a decrease in treatment effectiveness.

Keywords: Gougerot–Hailey–Hailey's familial benign chronic pemphigus; bullous dermatosis; genodermatosis.

For citation: Grabovskaya O.V., Teplyuk N.P., Kolesova Yu.V. Gougerot–Hailey–Hailey's familial benign chronic pemphigus: a case report. *Russian journal of skin and venereal diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Bolezney).* 2019; 22(3–4): 86–92. (in Russian)

Acknowledgments. the study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 01 Nov 2019

Accepted 27 Nov 2019

Для корреспонденции:

Колесова Юлия Владимировна, клинический ординатор кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия. E-mail: kolesovamsmu@gmail.com

For correspondence:

Yuliya V. Kolesova, clinical resident of the Department of Skin and Venereal Diseases I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119435, Moscow, Russian Federation. E-mail: kolesovamsmu@gmail.com

Information about authors:

Kolesova Yuliya V., <https://orcid.org/0000-0002-3617-2555>;

Grabovskaya Olga V., <https://orcid.org/0000-0002-1231-1717>;

Teplyuk Natalia P., <https://orcid.org/0000-0002-5800-4800>.

Хроническая доброкачественная семейная пузырчатка Гужеро–Хейли–Хейли (болезнь Гужеро–Хейли–Хейли, БГХХ) представляет собой редкий рецидивирующий везикуло-буллёзный дерматоз с наследственной предрасположенностью, характеризующийся поражением преимущественно кожных складок в виде сгруппированных везикулёзных и буллёзных высыпаний, обостряющийся под влиянием механических травм, инсоляции, повышенной температуры окружающей среды [1].

Впервые доброкачественная семейная пузырчатка была описана в 1933 г. Henri Gougerot как «врождённый семейный пемфигус». В 1939 г. братья William и Hugh Edward Hailey также наблюдали несколько случаев подобного буллёзного дерматоза, назвав его «доброкачественной хронической семейной пузырчаткой». Этот термин закрепился в названии заболевания наряду с фамилиями Гужеро–Хейли–Хейли [1].

Частота встречаемости БГХХ составляет 1 случай на 50 тыс. населения [2]. Заболевание распространено повсеместно [3]. БГХХ страдают как мужчины, так и женщины. Оба пола поражаются примерно с одинаковой частотой, хотя отмечаются некоторые различия в популяциях. В Китае соотношение мужчин и женщин, страдающих этой болезнью, составляет 3,93:1 [4]. Первые проявления заболевания наблюдаются чаще всего в возрасте 20–40 лет [1, 3], но были отмечены случаи и более ранней манифестации, в том числе и в раннем детском возрасте [5].

Основной причиной заболевания является мутация в гене *ATP2C1*, локализованном в хромосоме 3q22.1, который кодирует изоформу кальций-марганцевой аденозинтрифосфатазы (АТФ) секреторного пути (hSPCA1) [6, 7]. Белок hSPCA1 транспортирует ионы кальция в аппарат Гольджи, где они участвуют в посттрансляционной модификации вновь синтезированных белков, в том числе структурных. Нарушение работы кальциевого насоса приводит к повышению концентрации внутриклеточного кальция в кератиноцитах [8]. В норме в этих клетках повышенное содержание кальция стимулирует образование связей между ними, в то время как при БГХХ данный процесс подавляется [9]. Реорганизация актина и образование адгезивных соединений является неотъемлемой частью нормального межклеточного соединения в кератиноцитах. Нарушение кальций-опосредованной реорганизации актиновых филаментов связано со снижением концентрации АТФ. Аномально повышенная цитоплазматическая концентрация кальция в кератиноцитах при БГХХ стимулирует каскад энергозависимых процессов в кератиноцитах, включая транскрипцию генов, синтез специфических белков, реорганизацию цитоскелета, что приводит к снижению клеточного АТФ. В норме концентрация АТФ в клетках восстанавли-

вается до исходного уровня после завершения энергетически затратных функций, тогда как при БГХХ этого не происходит и его уровень остаётся низким. Высказывается предположение, что сниженный синтез АТФ может быть результатом накопления большого количества митохондриального кальция, избыток которого ведёт к расщеплению окислительного фосфорилирования и снижению синтеза АТФ [8, 9]. Возрастные изменения в клетках кожи также приводят к повышенной чувствительности митохондрий к перегрузке кальцием, что способствует проявлению БГХХ в зрелом возрасте. Снижение АТФ может усугубить перегрузку клеток кальцием путём ингибирования АТФ-зависимых Ca_2^+ -АТФаз, таких как АТФ2А2 и Ca^{2+} -АТФаза плазматической мембраны, которые обычно компенсируют снижение функции гена *ATP2C1* [9].

Несмотря на то, что мутация в гене *ATP2C1* является основным фактором в возникновении болезни, только 2/3 пациентов имеют положительный семейный анамнез. Учитывая этот факт, а также разнообразие клинической картины, можно предположить существование дополнительных патогенетических механизмов. Метод прямой иммунофлюоресценции со стабилизацией иммунных комплексов позволил обнаружить в биоптатах кожи больных БГХХ растворимые иммунные комплексы, содержащие IgG, фиксированные на десмосомах клеток эпителия кожи. Указанные патогенетические факторы в определённой степени позволяют объяснить возможность развития БГХХ без наследственной предрасположенности [1].

Первичный элемент БГХХ – пузырь небольших размеров с серозным содержимым на неизменной или же слегка гиперемированной коже. Самая частая локализация высыпаний – естественные складки кожи: паховые, межъягодичные, подмышечные, под молочными железами. Также в патологический процесс может быть вовлечена кожа боковых поверхностей шеи, внутренних поверхностей бёдер, половых органов. Появление пузырей часто остаётся незаметным для пациентов в связи с тем, что крышка пузыря очень тонкая, быстро вскрывается, а субъективные ощущения при этом отсутствуют. На месте вскрывшихся пузырей появляются эрозии, на поверхности которых видны корки, напоминающие импетиго. В этот момент пациенты отмечают боль, зуд, чувство жжения в области высыпаний. Со временем образуются бляшки диаметром более 10 см, на поверхности которых появляются эрозии, покрытые желтоватыми корками. Границы бляшек резкие, очертания полициклические, по периферии очагов могут наблюдаться вялые пузыри и мелкие единичные эрозии с обрывками покрывшей. В складках кожи поверхность высыпаний покрыта глубокими трещинами, напоминающими мозговые извилины,

что является патогномоничным признаком БГХХ («симптом мозговых извилин»). Отмечается положительный феномен Никольского, но не у всех больных и только в пределах очагов поражения. Слизистые интактны. У пациентов наблюдаются периодические обострения и ремиссии, продолжительность которых варьирует от нескольких месяцев до нескольких лет. Заболевание зачастую значительно снижает качество жизни пациентов. Могут возникать осложнения в виде вторичных инфекций [1, 2].

Ключевыми моментами в диагностике являются клиническая картина, указания на наследственную предрасположенность в анамнезе и волнообразное течение с различными по длительности ремиссиями и рецидивами, провоцируемыми травмами, инсоляцией и др.

При цитологическом исследовании в мазках-отпечатках с поверхности эрозий обнаруживаются акантолитические клетки, отличающиеся от таковых при истинной акантолитической пузырчатке отсутствием дегенеративных изменений [10]. Гистологически определяются акантолитические щелевидные пузыри в надбазальной части эпидермиса.

При исследовании методом прямой иммунофлюоресценции со специальной обработкой биопсийного материала у больных БГХХ в различных структурах эпидермиса и дермы выявляются IgA и IgM, ранний компонент комплемента (С3-компонент комплемента) и фибринозный экссудат. Фиксация С3-компонента комплемента наблюдается не только в местах локализации антител, но и вне зоны антигенов-мишеней, в зоне базальной мембраны эпидермиса. Это свидетельствует о сложных процессах развития данного дерматоза с активацией системы комплемента одновременно как классическим, так и альтернативным путями [11].

При исследовании сыворотки крови больных БГХХ методом непрямой иммунофлюоресценции выявляется высокая концентрация IgA и IgG, и низкое содержание IgM [1]. При изучении роли IgG в развитии БГХХ с помощью непрямого (классического и модифицированного) метода иммунофлюоресценции в 81,3% случаях выявлены циркулирующие IgG-антитела 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 мускулатуры и эндотелий капилляров кожи) [11].

Дифференциальную диагностику следует проводить с истинной акантолитической пузырчаткой, буллезной формой болезни Дарье, герпетическим дерматитом Дюринга, микробной экземой, импетиго, кандидозом крупных складок, субкорнеальным пустулёзом Снеддона–Уилкинсона [1, 12].

Все известные методы лечения дают лишь временный эффект, влияя на продолжительность ремиссии и тяжесть течения заболевания. Полного излечения заболевания не наступает. В некоторых случаях возможна длительная спонтанная ремиссия [1].

В первую очередь необходимо обследовать пациента на наличие сопутствующих патологий, таких как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, заболевания печени и пищеварительного тракта, анемические состояния, которые значительно ухудшают течение БГХХ и влияют на эффект от проводимой терапии [13]. Необходим контроль массы тела и индекса массы тела (ИМТ), так как при избыточной массе тела возникает чрезмерное трение в местах естественных кожных складок, что провоцирует рецидив заболевания и уменьшает продолжительность ремиссии [1].

Препаратами первого ряда являются антибиотики (предпочтение следует отдать препаратам группы макролидов и тетрациклинов). Согласно данным литературы, положительный эффект при лечении БГХХ достигается назначением дапсона, метотрексата, ретиноидов (изотретиноин или ацитретин), системных глюкокортикостероидов [1, 14]. В схему лечения включают витамины группы В, аскорбиновую кислоту, антигистаминные средства. Местно назначают топические стероиды. Существуют сообщения об успешном применении такролимуса в качестве поддерживающей терапии [15]. В комплексном лечении БГХХ положительный эффект оказывают низкие дозы ботулотоксина А, который снижает гипергидроз, усугубляющий течение заболевания и являющийся одним из факторов, провоцирующих рецидивы [16].

Отмечен положительный эффект от сочетания медикаментозной терапии и физиотерапевтических методов лечения [17]. Особый интерес представляет метод кислородно-озоновой терапии (КОТ), используемый в сочетании с традиционной терапией БГХХ. При применении системных методик КОТ отмечается улучшение реологических свойств крови, повышается эффективность кожной микроциркуляции и кислородоснабжения тканей [17]. Противовоспалительное, детоксикационное, обезболивающее, противозудное и иммуномодулирующее действие озона является основанием для назначения системной озонотерапии. В результате исследования, проводимого на кафедре кожных и венерических болезней Сеченовского университета, выявлено, что данная методика позволяет получить регресс высыпаний на 60–100%. Ремиссия сохраняется в течение как минимум 6 мес. Полученные клинические результаты свидетельствуют о возможности включения КОТ в комплексное лечение больных БГХХ, особенно при противопоказаниях для продолжения лечения системными иммуносупрессивными препаратами в связи с развившимися побочными явлениями [17].

Приводим наше наблюдение клинического случая болезни Гужеро–Хейли–Хейли.

Б о л ь н а я Ш., 49 лет, поступила в стационарное отделение клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова УКБ № 2 в октябре 2019 г. с диагнозом хронической доброкачественной семейной пузырчатки Гужеро–Хейли–Хейли в стадии обострения, с жалобами на высыпания, локализованные в складках под молочными железами, подъягодичных складках, на поясице, на животе, сопровождающиеся зудом и болезненностью. Состояние пациентки средней степени тяжести, обусловленное кожным процессом. Наследственный анамнез отягощён: отец страдает таким же заболеванием.

Из анамнеза известно, что в 1994 г., после родов, впервые появились высыпания в крупных складках кожи в виде пузырей с дряблой, быстро вскрывающейся покрывкой, с прозрачным или мутным содержимым, на месте которых в дальнейшем возникали болезненные эрозии, покрытые корочкой. Обращалась к врачу-дерматовенерологу в кожно-венерологический диспансер по месту жительства, где был установлен диагноз буллёзного импетиго и проведено лечение антибактериальными препаратами, после чего был отмечен продолжительный положительный эффект. Следующий рецидив заболевания возник также после родов в 1996 г. После обращения в городскую клиническую больницу № 14 им. В.Г. Короленко установлен диагноз хронической доброкачественной семейной пузырчатки Гужеро–Хейли–Хейли, подтверждённый гистологически. Проведено лечение дапсоном, делагиллом, цефазолином, витаминами группы В, глюконатом кальция, а также топическими стероидами и растворами анилиновых красителей. Отмечен выраженный положительный эффект.

В 2007, 2009, 2011, 2013, 2015, 2018 гг. и трижды в 2019 г. отмечались рецидивы заболевания, связанные либо с родами (2011 г.), либо с многочисленными прерываниями беременностей.

С 2013 г. пациентка наблюдается в клинике кожных и венерических заболеваний им. В.А. Рахманова, где неоднократно получала терапию антибактериальными препаратами (цефазолин, доксициклин), антимикотиком (флуконазол), антигистаминными препаратами (тавегил, лоратадин), топическими стероидами (крем Белогент и крем Акридерм ГК). Также проводили системную озонотерапию по следующей схеме: внутривенные инфузии озонированного физиологического раствора с концентрацией озона в растворе 2 мг/л – 400 мл 3 раза в неделю 7–9 инфузий. Сочетание КОТ, антибактериальной терапии и местных глюкокортикостероидных мазей, как правило, демонстрировали положительный эффект в виде полного регресса высыпания в течение 3 нед от начала лечения. Длительность ремиссии составляла до 2 лет. Однако с 2018 г. обострения значительно

участились, а ответ на терапию стал отличаться замедлением регресса высыпаний.

Настоящее обострение возникло после 4 мес ремиссии. В связи с тяжестью процесса больную вновь госпитализировали в клинику кожных и венерических заболеваний им. В.А. Рахманова.

Локальный статус при поступлении. Поражение кожи островоспалительного характера; сыпь обильная. Высыпания локализуются в складках кожи: под молочными железами, в подъягодичных и межъягодичных складках, а также имеется очаг в области живота. Сыпь симметрична. Высыпания представлены бляшками розово-красного цвета размером 5–7 см, плоской формы, округлых очертаний с нерезкими границами. На поверхности бляшек наблюдаются эрозии ярко-красного цвета, неправильных очертаний, на которых отчетливо видны церебриформные (напоминающие мозговые извилины) трещины. Поверхность бляшек влажная. По периферии бляшек пузыри с вялой покрывкой на гиперемированном основании, а также эрозии с обрывками эпидермиса и желтоватые корочки. Слизистые оболочки не поражены. Ногтевые пластинки кистей и стоп не изменены. Субъективно отмечены болезненность и зуд в области высыпаний (**рис. 1, а–д**).

В анализах крови и мочи отклонений от нормы не обнаружено.

Начато лечение препаратами: доксициклин 100 мг 2 раза в день, флуконазол 150 мг 1 раз в 3 дня, трентал 100 мг в 200 мл физиологического раствора внутривенно капельно, хлоропирамин 2 мл внутримышечно на ночь, кетотифен 1 мг 1 таблетка 2 раза в день, а также местная терапия мазями Белогент и Целестодерм-В в сочетании с курсами системной КОТ.

Также, учитывая патогенез заболевания, назначено внутримышечное введение по 10 мг 1,0 АТФ-На (8 инъекций).

На фоне комплексной терапии в течение 3 нед был достигнут выраженный терапевтический эффект на 75–80% в виде полного прекращения появления пузырей, мокнущих и трещин, активного регресса и уплощения бляшек и купирования субъективных ощущений (**рис. 2, а–г**).

Обсуждение

Приведённый клинический случай представляет интерес по многим аспектам. По данным литературы, заболевание имеет генетическую основу. Риск передачи аномального гена от родителя потомству составляет 50% при каждой беременности. Риск одинаков как для мужчин, так и для женщин [18]. В описанном нами случае у пациентки имеется генетическая предрасположенность по линии отца, также страдавшего БГХХ. Немаловажной особенностью являются триггерные факторы начала заболевания



Рис. 1. Больная Ш., 49 лет. Клинико-морфологическая картина БГХХ при поступлении.

а – на коже в области межъягодичных складок бляшки розово-красного цвета, размером 4–7 см, плоской формы, с нечеткими границами; на поверхности бляшек наблюдаются эрозии ярко-красного цвета, неправильных очертаний, cerebriformные трещины и желтоватые корочки;

б – на коже в области подъягодичных складок бляшки розового цвета размером 5–7 см, плоской формы, с нерезкими границами, на поверхности которых красные эрозии и cerebriformные трещины; наблюдаются желтоватые корочки;

в – на коже живота имеется розовая, округлая бляшка в диаметре 2 см, на поверхности которой имеется красная эрозия, покрытая корочкой;

г, д – на коже под молочными железами наблюдаются бляшки розово-красного цвета, неправильной формы, размером 5–6 см; по периферии одной из бляшек пузыри с вялой покрышкой (стрелка) на гиперемизированном основании, а также эрозии с обрывками эпидермиса и желтоватые корочки.

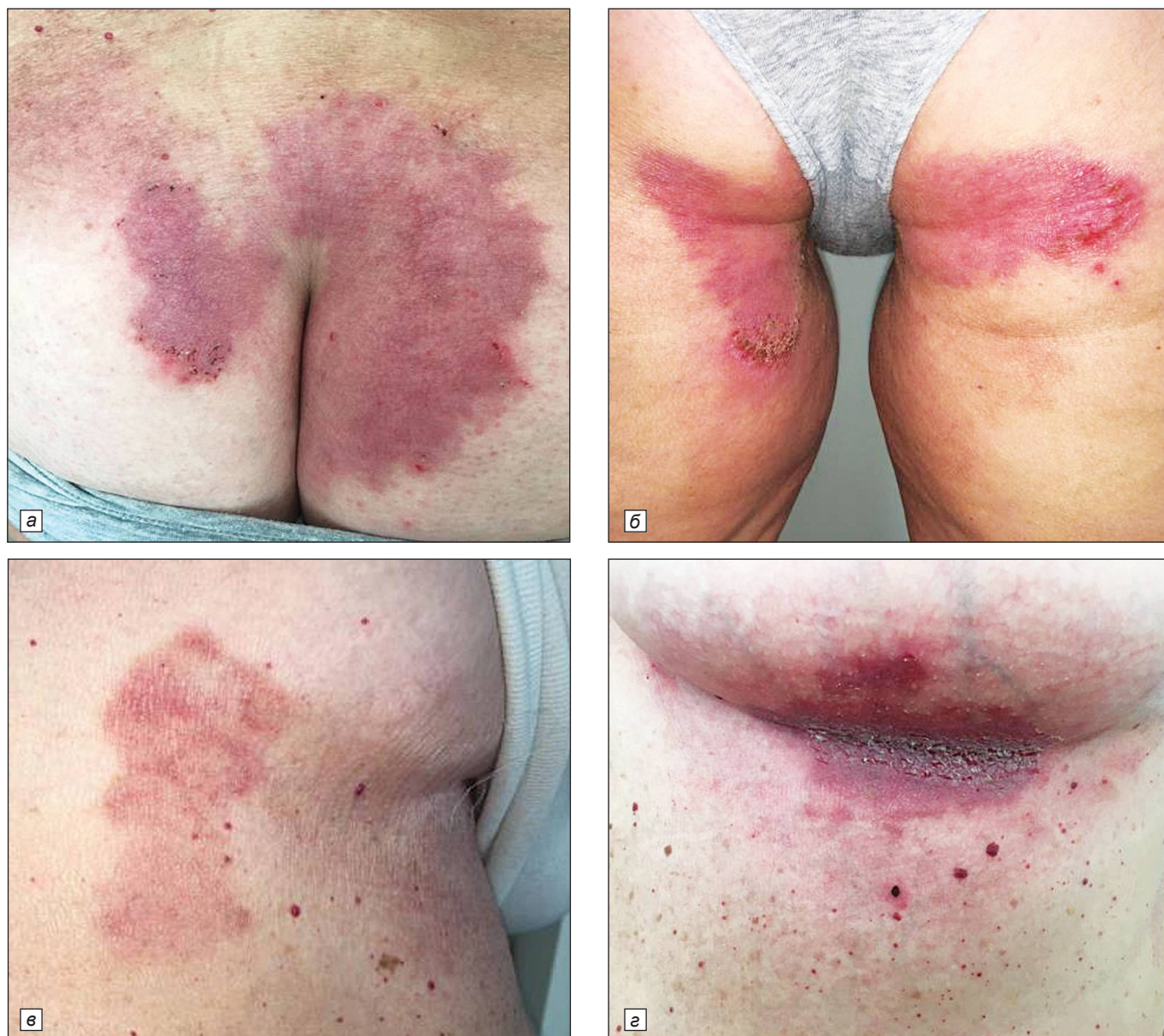


Рис. 2. Та же больная. Клинико-морфологическая картина БГХХ на фоне проводимой терапии.
 а-г – через 2 нед от начала лечения: уменьшение инфильтрации бляшек, уменьшение количества эрозий и корочек.

и его обострений – роды и многочисленные случаи прерывания беременности, что связано с изменением гормонального статуса женского организма в эти периоды, оказывающие влияние на кожный процесс. Подобное течение заболевания также описывалось в зарубежной литературе [19]. По течению БГХХ может быть как лёгкой степени тяжести с несколькими обострениями за всю жизнь, так и тяжёлой с рецидивами до нескольких раз в год [1]. В нашем случае у больной, страдающей БГХХ более 25 лет, в первое время после манифестации болезни отмечались редкие обострения, быстро реагирующие на классическое лечение антибактериальными препаратами. В последние годы отмечено увеличение не только числа, но и длительности рецидивов, усиление

тяжести течения заболевания и развитие торпидности к проводимой терапии. Следует отметить, что длительных ремиссий удалось добиться благодаря сочетанию методики КОТ с антибиотиками тетрациклинового ряда, которые связывают металлы (Mg^{2+} , Ca^{2+}), образуя с ними хелатные соединения, и ингибируют ферментные системы, т. е. их применение патогенетически обосновано [20]. Кроме того, добавление к стандартной схеме лечения инъекционных форм АТФ-На позволило ускорить процесс выздоровления данной пациентки во время описанного обострения. Таким образом, индивидуальный подход к терапии с учётом патогенеза заболевания у данной больной БГХХ позволил добиться быстрых и выраженных клинических результатов.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Бутов Ю.С., Скрипкин Ю.К., Иванов О.Л., ред. *Дерматовенерология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
2. Szigeti R., Kellermayer R. Autosomal-dominant calcium ATPase disorders. *J. Invest. Dermatol.* 2006; 126(11): 2370–6.
3. Burge S.M. Hailey–Hailey disease: the clinical features, response to treatment and prognosis. *Br. J. Dermatol.* 1992; 126(3): 275–82.
4. Gu H., Chang B., Chen W., Shao C. Clinical analysis of 69 patients with familial benign chronic pemphigus. *Chin. Med. J.* 1999; 112(8): 761–3.
5. Xu Z., Zhang L., Xiao Y., Li L., Lin Z., Yang Y., Ma L. A case of Hailey–Hailey disease in an infant with a new ATP2C1 gene mutation. *Pediatr. Dermatol.* 2011; 28(2): 165–8.
6. Alajami A., Jfri A., Lovett A. Hailey–Hailey disease treated successfully with naltrexone and magnesium. *JAAD Case Rep.* 2019; 5(9): 760–2.
7. Hu Z., Bonifas J.M., Beech J., Bench G., Shigihara T., Ogawa H., et al. Mutations in ATP2C1, encoding a calcium pump, cause Hailey–Hailey disease. *Nat. Genet.* 2000; 24(1): 61–5.
8. Leinonen T. 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; 129(6): 1379–87.
9. Lapa T., Breslavets M. Treatment of Hailey–Hailey disease with narrowband phototherapy and acitretin: A case report. *SAGE Open Med Case Rep.* 2019; 7. doi: 10.1177/2050313X19845221
10. Олисова О.Ю. *Кожные и венерические болезни*. М.: Практическая медицина; 2015.
11. Махнева Н.В., Давиденко Е.Б., Черныш Е.С., Белецкая Л.В. Доброкачественная семейная хроническая пузырчатка Гужеро–Хейли–Хейли в аспекте иммунопатологии. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014; 2: 32–7.
12. Вульф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д. *Дерматология по Томасу Фицпатрику*. М.: Практика; 2009.
13. Махнева Н.В., Черныш Е.С., Полякова Е.А., Белецкая Л.В. Миокардиальные антитела и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных болезнью Хейли–Хейли. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2016; 19(2): 95.
14. Дрожжина М.Б., Кошкин С.В. Современный взгляд на клинику, диагностику и лечение доброкачественной семейной пузырчатки Гужеро–Хейли–Хейли. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2018; 94(4): 7–14.
15. Rabeni E.J., Cunningham N.M. Effective treatment of Hailey–Hailey disease with topical tacrolimus. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 47(5): 797–8.
16. Lapiere J.C., Hirsh A., Gordon K.B., Cook B., Montalvo A. Botulinum toxin type A for the treatment of axillary Hailey–Hailey disease. *Dermatol. Surg.* 2000; 26(4): 371–4.
17. Шкробец С.В., Теплюк Н.П., Кошелева И.В., Миченко А.В., Куприянова А.Г. Семейная доброкачественная пузырчатка: новое в комплексном лечении. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2006; 3: 28–32.
18. Mauro T. *Hailey–Hailey disease*. National Organization for Rare Disorders (NORD), 2018. <https://rarediseases.org/rare-diseases/hailey-hailey-disease/>
19. Mauzo S.H., Sulit D.J. Hailey–Hailey disease exacerbated by multiple pregnancies: case report and review of the literature. *Dermatol. Online J.* 2014; 20(10) <https://escholarship.org/uc/item/9zj522bb>
20. Харкевич Д.А. *Фармакология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
1. Butov Yu.S., Skripkin Yu.K., Ivanov O.L., eds. *Dermatology. National recommendations*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. (in Russian)
2. Szigeti R., Kellermayer R. Autosomal-dominant calcium ATPase disorders. *J. Invest. Dermatol.* 2006; 126(11): 2370–6.
3. Burge S.M. Hailey–Hailey disease: the clinical features, response to treatment and prognosis. *Br. J. Dermatol.* 1992; 126(3): 275–82.
4. Gu H., Chang B., Chen W., Shao C. Clinical analysis of 69 patients with familial benign chronic pemphigus. *Chin. Med. J.* 1999; 112(8): 761–3.
5. Xu Z., Zhang L., Xiao Y., Li L., Lin Z., Yang Y., Ma L. A Case of Hailey–Hailey Disease in an Infant with a New ATP2C1 Gene Mutation. *Pediatr. Dermatol.* 2011; 28(2): 165–8.
6. Alajami A., Jfri A., Lovett A. Hailey–Hailey disease treated successfully with naltrexone and magnesium. *JAAD Case Rep.* 2019; 5(9): 760–2.
7. Hu Z., Bonifas J.M., Beech J., Bench G., Shigihara T., Ogawa H., et al. Mutations in ATP2C1, encoding a calcium pump, cause Hailey–Hailey disease. *Nat. Genet.* 2000; 24(1): 61–5.
8. Leinonen T. 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; 129(6): 1379–87.
9. Lapa T., Breslavets M. Treatment of Hailey–Hailey disease with narrowband phototherapy and acitretin: A case report. *SAGE Open Med Case Rep.* 2019; 7. doi: 10.1177/2050313X19845221
10. Olisova O.Yu. *Skin and venereal diseases*. Moscow: Pracktical medicina; 2015. (in Russian)
11. Makhneva N.V., Davidenko E.B., Chernysh E.S., Beletskaya L.V. Gougerot–Hailey–Hailey benign familial chronic pemphigus as an immunopathology. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznej)*. 2014; 17(2): 32–6. (in Russian)
12. Wolff K., Jonson R.A., eds. *Fitzpatrick’s Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology*. McGraw-Hill Professional; 2009.
13. Makhneva N.V., Chernysh E.S., Polyakova E.A., Beletskaya L.V. Myocardial antibodies and functional condition of cardio-vascular disease in patients with Hailey–Hailey. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznej)*. 2016; 19(2): 95. (in Russian)
14. Drozhzhina M.V., Kosshkin S.V. View of the clinic, diagnosis and treatment of familial benign pemphigus (Hailey–Hailey disease). *Vestnik dermatology and venerology. Russian Journal (Vestnik dermatologii i venerologii)*. 2018; 94(4): 7–14. (in Russian)
15. Rabeni E.J., Cunningham N.M. Effective treatment of Hailey–Hailey disease with topical tacrolimus. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 47(5): 797–8.
16. Lapiere J.C., Hirsh A., Gordon K.B., Cook B., Montalvo A. Botulinum toxin type A for the treatment of axillary Hailey–Hailey disease. *Dermatol. Surg.* 2000; 26(4): 371–4.
17. Shkrebet S.V., Teplyuk N.P., Kosheleva I.V., Michenko A.V., Kupriyanova A.G. Gougerot–Hailey–Hailey benign familial pemphigus: new in comprehensive treatment. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznej)*. 2006; 9(3): 28–32. (in Russian)
18. Mauro T. *Hailey–Hailey disease*. National Organization for Rare Disorders (NORD); 2018. <https://rarediseases.org/rare-diseases/hailey-hailey-disease/>
19. Mauzo S.H., Sulit D.J. Hailey–Hailey disease exacerbated by multiple pregnancies: case report and review of the literature. *Dermatol. Online J.* 2014; 20(10) <https://escholarship.org/uc/item/9zj522bb>
20. Kharkevich D.A. *Pharmacology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (in Russian)