

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-4-7-14>

Современный взгляд на клинику, диагностику и лечение доброкачественной семейной пузырчатки Гужеро — Хейли — Хейли. Обзор литературы

Дрождина М. Б.*, Кошкин С. В.

Кировский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации
610027, Российская Федерация, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112

Описаны современные представления о предрасполагающих факторах, особенностях гистологических и генетических изменений, роли кодирующего мутантного гена АТР2С1, локализованного на хромосоме 3 в патогенезе доброкачественной семейной пузырчатки Гужеро — Хейли — Хейли. Представлены диагностические критерии, дифференциальная диагностика с другими заболеваниями и современные методики лечения данного заболевания.

Ключевые слова: доброкачественная семейная пузырчатка Гужеро — Хейли — Хейли, кодирующий мутантный ген АТР2С1, адгезивные свойства кератиноцитов, секреторный путь фермента Ca^{2+}/Mn^{2+} АТФазы (hSPCA1)

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Дрождина М. Б., Кошкин С. В. Современный взгляд на клинику, диагностику и лечение доброкачественной семейной пузырчатки Гужеро — Хейли — Хейли. Обзор литературы. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(4):7–14. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-4-7-14>



View of the clinic, diagnosis and treatment of familial benign pemphigus (Hailey — Hailey disease). Literature review

Marianna B. Drozhdina*, Sergey V. Koshkin

Kirov State Medical University
K Marks str., 112, Kirov, 610027, Russian Federation

The article describes modern views on predisposing factors, histological and genetic changes, the role of ATP2C1 encoding a mutant gene, localized on chromosome 3 in the pathogenesis of Hailey — Hailey disease. Diagnostic criteria, differential diagnostics with other diseases and methods of modern treatment of this disease are presented.

Keywords: Hailey — Hailey disease, encoding the mutant gene ATP2C1, adhesive properties of keratinocytes, secretory path of the enzyme $\text{Ca}^{2+}/\text{Mn}^{2+}$ ATPase (hSPCA1)

Conflict of interest: the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Drozhdina M. B., Koshkin S. V. View of the clinic, diagnosis and treatment of familial benign pemphigus (Hailey — Hailey disease). Literature review. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2018;94(4):7–14.
<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-4-7-14>

■ Доброкачественная семейная пузырчатка Гужеро — Хейли — Хейли первоначально была описана H. Gougerot в 1933 году, несколько позднее опубликовали результаты своих наблюдений и предложили название болезни братья H. Hailey и H. Hailey (1939) [1]. Это хронически рецидивирующее заболевание, передающееся аутосомно-доминантно с неполной пенетрацией генов. Примерно 2/3 пациентов с данным диагнозом имеют семейный анамнез, 1/3 случаев — спорадические [2]. Описаны многочисленные внутрисемейные фенотипические вариации заболевания, а также отсутствие четких корреляций генотип — фенотип. Это свидетельствует о том, что влияние факторов окружающей среды и/или других генетических факторов может модифицировать клиническую картину заболевания.

Точные данные о распространенности доброкачественной семейной пузырчатки отсутствуют. Имеется информация о частоте встречаемости заболевания среди индийцев: 1:50 000 [3]. Мужчины и женщины одинаково часто страдают доброкачественной семейной пузырчаткой [2]. Как правило, заболевание дебютирует в подростковом возрасте или до 40 лет, хотя, крайне редко, встречаются случаи начала заболевания в детском возрасте (рис. 1). Высыпания преимущественно располагаются в кожных складках, на участках трения кожных покровов, зачастую характеризуются зловонным запахом. Доброкачественная семейная пузырчатка провоцируется потоотделением, ультрафиолетовым облучением, травматизацией, воздействием тепла. Высыпания крайне редко можно обнаружить на открытых участках кожного покрова. Обычно заболевание обостряется в летнее время, в зимнее наблюдается неполная ремиссия. Опасение вызывает часто присоединяющееся вторичное инфицирование, бактериальное, микотическое или герпетическое, требующее назначения антибактериальной или противовирусной терапии. Это заболевание, безусловно, снижает качество жизни пациентов, но не является угрожающим фатальными последствиями.

Средняя продолжительность жизни пациентов с доброкачественной семейной пузырчаткой не отличается от таковой в обычной популяции.

Однозначно доказанной теории возникновения доброкачественной семейной пузырчатки в настоящее время не существует. Известно лишь, что в патогенезе заболевания важная роль отводится нарушению адгезивных свойств кератиноцитов. Кератиноциты удерживаются друг с другом посредством десмосом и адгезивных соединений. Эти соединения состоят из кальций-связывающих трансмембранных гликопротеинов, которые отвечают за клеточную адгезию. Общий дефект адгезии кератиноцитов, по-видимому, является вторичным по отношению к первичному дефекту белка кальциевого насоса ATP2C1. ATP2C1 кодирует секреторную $\text{Ca}^{2+}/\text{Mn}^{2+}$ АТФазу (hSPCA1). Мутантный белок ATP2C1 при семейной доброкачественной пузырчатке Гужеро — Хейли — Хейли вызывает потерю чувствительности рецепторов к связыванию и переносу ионов Ca^{2+} и Mn^{2+} . Как следствие, нарушается процесс фосфорилирования молекул адгезии [4, 5]. Низкий уровень Ca^{2+} в аппарате Гольджи вызывает нарушение процессов обработки белка, в частности дезорганизацию функционирования десмоглеина и белков адгезии (кадгедринов) [3]. Следствием всех

этих процессов является интраэпидермальный акантолиз, и проявляется клиника доброкачественной семейной пузырчатки. При акантолизе кератиноциты получили сравнение с «ветхой кирпичной стеной» (ряд десмосомальных контактов кератиноцитов не утрачен, они удерживают клетки между собой, как часть неразрушенной цементной кладки). Патогистологическая картина на ранних стадиях заболевания выявляет лакуны, сформированные супрабазальными щелями и акантолитическими клетками, выстилающими стенки щелей и свободно в них лежащими. Лакуны постепенно превращаются в широкие акантолитические интраэпидермальные полости. Нередко имеется эпидермальная гиперплазия за счет удлинения и разветвления эпидермальных выростов [6]. Акантолитические клетки при доброкачественной семейной пузырчатке Гужеро — Хейли — Хейли также имеют ряд особенностей: четко очерченное ядро, сохранившуюся яркочерную цитоплазму. Типичные «круглые тельца» и «зерна» встречаются редко [6].

В 2009 году было проведено исследование пациентов с доброкачественной семейной пузырчаткой, которое показало, что содержание Ca^{2+} в базальных кератиноцитах значительно снижено по сравнению с кожей здоровых людей, кроме того, в этом исследовании было выявлено нарушение преобразования кератина 14 в кератин 10 [7]. Переход кератина 14 в кератин 10 при доброкачественной семейной пузырчатке Гужеро — Хейли — Хейли и при болезни Дарье является аномальным. Отвечают за этот процесс кератиноциты, экспрессирующие цитокератин, которые обычно не выявляются в нормальном эпидермисе, а при вышеуказанных заболеваниях выявляются в большом количестве. Авторы выдвинули гипотезу, что нарушенный градиент кальция связан с изменениями рецепторов АТФ, и, как следствие, нарушается экспрессия цитокератина, усиливается аномальный переход кератина 14 в кератин 10, что приводит к реализации клиники болезни Дарье и доброкачественной семейной пузырчатки Гужеро — Хейли — Хейли.



Рис. 1. Дебют доброкачественной семейной пузырчатки в детском возрасте
Fig. 1. Debut of benign pemphigus in childhood

Изучение семейных и спорадических случаев семейной доброкачественной пузырчатки в китайской популяции выявило ряд мутаций, рассеянных по всему гену АТР2С1 [8, 5]. На сегодняшний день установлено не менее 81 различной мутации.

Клиника хронической доброкачественной семейной пузырчатки характеризуется появляющимися на неизменённой или слегка гиперемизированной коже буллёзных высыпаний, которые локализуются преимущественно в области естественных складок: подмышечных, паховых, бедренных, межъягодичных, под молочными железами (рис. 2, 3). Реже поражаются боковые поверхности шеи, внутренняя поверхность бедер, половые органы. Появляются тонкостенные пузыри, которые могут быть сгруппированы. Пузыри, как правило, небольших размеров с серозным содержимым, без субъективной симптоматики. На месте легко вскрывающихся пузырей образуются эрозии, на поверхности которых возникают серозно-гнойные слоистые корки, напоминающие

импетиго. Учитывая то, что пузыри быстро вскрываются, обнаружить их обычно не удастся. Диаметр эрозий с ровными или полициклическими очертаниями может составлять 10 см и более, они могут сопровождаться зловонным запахом. По периферии очага поражения нередко видны вялые пузыри и мелкие единичные эрозии с обрывками покрывок пузырей. Поверхность очагов в складках кожи мацерирована, покрыта глубокими извилистыми трещинами, напоминающими мозговые извилины (рис. 4), что является патогномичным клиническим признаком заболевания. Очень часто присоединяется вторичная стафилококковая и кандидозная инфекция (рис. 5). Своевременное назначение антибиотикотерапии обеспечивает достаточно быстрый успех в лечении. В мазках-отпечатках с поверхности эрозий обнаруживают акантолитические клетки, которые, в отличие от акантолитических клеток Тцанка при истинной пузырчатке, характеризуются отсутствием дегенеративных изменений. При хронической доброкачествен-



Рис. 2. Типичные высыпания в подмышечных складках и под молочными железами
Fig. 2. Typical rash in the axillary folds and under the mammary glands



Рис. 3. Типичные высыпания в пахово-бедренных складках
Fig. 3. Typical rash in inguinal-femoral folds



Рис. 4. «Мозговые извилины» в области высыпаний
Fig. 4. "Brain gyri" in the area of rashes



Рис. 5. Присоединение вторичной инфекции
Fig. 5. Accession of a secondary infection



Рис. 6. Гиперпигментация в области разрешившихся высыпаний
Fig. 6. Hyperpigmentation in the area of resolved lesions

ной семейной пузырчатке акантолитические клетки сохраняют жизнеспособность и, в конечном итоге, достигая покрывки пузыря, ороговевают [3]. Положительный симптом Никольского определяется лишь у части больных в пределах очагов поражения. Слизистые оболочки и конъюнктивы, как правило, не поражаются. Около 70 % пациентов с данным заболеванием демонстрируют продольную лейконихию (бессимптомные белые продольные полосы на ногтях) [9]. Заболевание длится десятилетиями, сопровождается рецидивами (преимущественно в летнее время) и ремиссиями. При этом самочувствие больных не страдает, а летальные исходы даже при генерализованных формах дерматоза не наблюдаются. Обычно при разрешении очагов поражения на их месте возникают папулы или вегетации с явлениями ороговения и длительное время остается гиперпигментация (рис. 6).

Интересные результаты были получены и при проведении отечественных исследований пациентов с доброкачественной семейной пузырчаткой Гужеро — Хейли — Хейли —

Хейли. Авторы доказали, что наличие слабоаффинных IgG-аутоантител и растворимых иммунных комплексов в межклеточной связывающей субстанции эпидермиса с вовлечением системы комплемента свидетельствуют о причастности иммунной системы к развитию данного заболевания, что подтверждается клинически положительной динамикой при назначении иммуносупрессивной терапии [10].

В плане дифференциальной диагностики интересно сравнение доброкачественной семейной пузырчатки Гужеро — Хейли — Хейли с болезнью Дарье. Помимо анамнестических (более раннее начало преимущественно в детском возрасте) и клинических различий данных заболеваний (локализация очагов поражения на коже шеи, груди, лица, а не в естественных складках, как при доброкачественной семейной пузырчатке, множественный характер узелковых высыпаний), различий в гистологической картине (при буллезной форме болезни Дарье в отличие от хронической доброкачественной семейной пузырчатки в эпидермисе наблюдаются «круглые тела» и «зерна», отсутствие пальцевидных вдавлений в эпидермис отечных сосочков дермы), решающее значение в дифференциальной диагностике играет выявление генетических мутаций, кодирующих данные заболевания: при семейной пузырчатке мутация в гене ATP2C1, локализованном на хромосоме 3, весьма схожа с дефектом гена при болезни Дарье, при которой также определяется дефект кальциевого насоса, но кодируется этот дефект мутацией гена ATP2A2 [5, 11]. Кроме того, при болезни Гужеро — Хейли — Хейли выявлен единый мутантный ген с так называемым «акантолитическим дерматозом складок нижних конечностей» (ATP2C1), в результате чего можно предположить, что данное заболевание может быть вариантом болезни Гужеро — Хейли — Хейли [12]. С «акантолитическим дерматозом складок нижних конечностей» авторы статьи столкнулись в ходе своих клинических наблюдений впервые, поэтому позволили себе предложить название нового заболевания. Гипотеза о единстве

Таблица 1. Дифференциально-диагностические критерии интертригинозных поражений кожи при различных заболеваниях [15]
Table 1. Differential diagnostic criteria for intertriginous skin lesions in various diseases [15]

Заболевание	Дифференциально-диагностические критерии
Доброкачественная семейная пузырчатка Гужеро — Хейли — Хейли	<ul style="list-style-type: none"> • Эрозированные бляшки, расположенные на эритематозном фоне в складках кожи • Корки, мацерация, трещины по типу «мозговых извилин» • Зрелый возраст дебюта (30–40 лет) • Продольная лейконихия
Кандидоз кожных складок	<ul style="list-style-type: none"> • Четко отграниченные эритематозные пятна • Множество папул и пустул по периферии основного очага • Белесоватый налет на поверхности элементов • Положительная проба с гидроксидом калия
Интертригинозный псориаз	<ul style="list-style-type: none"> • Гиперемированные, четко отграниченные бляшки • Ярко-розовый цвет • Гладкая, влажная, мацерированная поверхность, ± трещины • Частое вовлечение других участков гладкой кожи и ногтей • Феномен стеаринового пятна не воспроизводится
Эпидермофития	<ul style="list-style-type: none"> • Хорошо отграниченные эритематозные бляшки • Просветленный центр и валикообразно приподнятый край • Наличие пустул, папул или пузырьков на периферии очага
Эритразма	<ul style="list-style-type: none"> • Красновато-коричневые пятна с тенденцией к слиянию • Четкие границы очагов • Кораллово-красное свечение под лампой Вуда (коринебактерия) • Зеленое свечение под лампой Вуда (синегнойная палочка)
Себорейный дерматит	<ul style="list-style-type: none"> • Четко отграниченные эритематозные очаги • Эрозии и трещины • Желтые жирные корки-чешуйки

гене́за некоторых дерматологических заболеваний является весьма интересной, так как это далеко не первый случай, когда при различных дерматологических нозологиях определяется одинаковый кодирующий мутантный ген. Таким образом, была, например, доказана ассоциация эпидермолитического ихтиоза и эритрокератодермии симметричной Готтрона. У этих, казалось бы, гетерогенных заболеваний были выявлены единые кодирующие мутантные гены, KRT1 и KRT10, что позволило авторам доказать, что эритрокератодермия симметричная Готтрона является разновидностью эпидермолитического ихтиоза, а не самостоятельным заболеванием [13, 14].

Дифференциально-диагностические критерии доброкачественной семейной пузырчатки Гужеро — Хейли — Хейли с другими заболеваниями представлены в таблице 1.

Дифференциально-диагностические гистологические критерии доброкачественной семейной пузырчатки Гужеро — Хейли — Хейли и вульгарной пузырчатки также имеют ряд характерных особенностей [16], которые представлены в таблице 2.

Лечение доброкачественной семейной пузырчатки Гужеро — Хейли — Хейли в настоящее время начинают с применения топических стероидов и топических антибактериальных средств (табл. 3).

В случае назначения антибиотикотерапии предпочтение отдается макролидам и тетрациклинам. Поддерживающая терапия осуществляется местным применением такролимуса [18].

Пациентам, торпидным к проводимой терапии, назначался дапсон, метотрексат, ретиноиды [19] (изотретиноин или ацитретин) и этретинат. Данные методики лечения не показали выраженного стойкого эффекта.

Таблица 2. Дифференциально-диагностические гистологические признаки доброкачественной семейной пузырчатки Гужеро — Хейли — Хейли и вульгарной пузырчатки [17]
Table 2. Differential diagnostic and histological signs of Gougerot — Hailey — Hailey's benign familial pemphigus and Pemphigus vulgaris [17]

Критерии	Доброкачественная семейная пузырчатка Гужеро — Хейли — Хейли	Вульгарная пузырчатка
Акантолиз	Выраженный, протяженный, с вовлечением большинства слоев эпидермиса. Эпителий придатков кожи не поражен	Локализован преимущественно на супрабазальном уровне, распространяется на эпителий придатков кожи
Акантолитические клетки	Полигональные и дискератотичные, с образованием участков «ветхой кирпичной стены». Отсутствуют признаки дегенеративных изменений в акантолитических клетках. Сохраняя жизнеспособность, достигают покрывки пузыря и ороговевают	Дегенеративные изменения, дискератоз отсутствует
Эпидермис	Гиперплазия с удлинением и разветвлением выростов эпидермиса	В процесс не вовлекается или определяются единичные участки акантолиза
Корко-чешуйки	Присутствуют в большом количестве	Как правило, отсутствуют
Реакция прямой иммунофлюоресценции	Отрицательная	Положительная: выявляются межклеточные отложения IgG и/или компонента (C3 фракция) на поверхности кератиноцитов

Таблица 3. Принципы терапии доброкачественной семейной пузырчатки Гужеро — Хейли — Хейли [15]
Table 3. Therapeutic principles of Gougerot — Hailey — Hailey's benign familial pemphigus [15]

Индивидуализированная комбинированная терапия		Уровень доказательности	
Топические стероиды, ингибиторы кальциневрина	Острая фаза	Клобетазол	IIA, III
	Поддерживающая терапия	Такролимус	IIA, III
Дополнительно			
Антибиотики	Первая линия: местное лечение	Клиндамицин Гентамицин Мупироцин Кетоконазол	IIA, III
		Доксициклин	IIA, III
Торпидность к проводимой терапии	Вторая линия: системная	Дапсон Эритромицин Пенициллин	III
		Иссечение	IIA, III
		Ботулотоксин А	IIA, III
		Дермabrasия Лазеротерапия Узкополосное ультрафиолетовое облучение	III
Общие мероприятия	Отбеливание и хлоргексидиновые ванны		V
	Диета, снижение веса		V
	Свободная одежда		V
	Борьба с гипергидрозом		V
	Избегать пребывания в жарком и влажном климате		V

Методики применения иммуносупрессантов (метотрексат, циклоспорин) [20–23], хоть и уменьшают симптомы воспаления (боли, отеки, скованность), но с точки зрения стойкого терапевтического эффекта являются спорными. Ни одно крупномасштабное исследование не предлагает четкого доказательного подхода к иммуносупрессивной терапии при лечении доброкачественной семейной пузырчатке. Поскольку неблагоприятные последствия могут быть тяжелыми и иногда даже смертельными, такие методы лечения должны инициироваться осторожно и взвешенно.

Применение дапсона связывают в первую очередь с его бактерицидным и бактериостатическим эффектом. Его противовоспалительный механизм действия, скорее всего, связан с ингибированием нейтрофилов путем подавления галогенид-миелопероксидазной системы.

В тяжелых случаях течения заболевания был отмечен хороший эффект от применения фотодинамической терапии с 5-аминолевулиновой кислотой [24].

Интересные результаты были получены при применении низких доз инъекций ботулотоксина А [25–28]. Контроль гипергидроза, который усугубляет семейную доброкачественную пузырчатку Гужеро — Хейли, может быть механизмом этого нестандартного подхода к терапии данного заболевания. Ремиссии

продолжительностью не менее 12 месяцев были достигнуты с использованием только ботулинического токсина.

Также имеются сообщения об использовании гликопирролата для лечения семейной доброкачественной пузырчатки с целью контроля за потоотделением. Это препарат растительного происхождения с антихолинергическим эффектом. В отличие от химических аналогов, препарат имеет короткий период полувыведения и, как следствие, оказывает меньшее влияние на центральную нервную систему [29].

Опубликованы данные о пероральном применении системного ацитретина [30], а также внутримышечных инъекциях алекацепта [31], дающие хороший терапевтический эффект при семейной доброкачественной пузырчатке. Имеются сообщения о применении кадексомера иодида [32]. Из физиотерапевтических процедур применяется узкополосная ультрафиолетовая фототерапия Б, лазерная абляция, дермабразия [33–35].

Представленный обзор литературы демонстрирует современные возможности диагностики и лечения доброкачественной семейной пузырчатки Гужеро — Хейли — Хейли, практикуемые в других странах, и диктует необходимость обсуждения внесения корректировок в стандарты оказания специализированной медицинской помощи пациентам с данным заболеванием. ■

Литература/References

1. Елькин В. Д., Митрюковский Л. С., Седова Т. Г. Избранная дерматология. Редкие дерматозы и дерматологические синдромы. Иллюстрированный справочник по диагностике и лечению дерматозов. Пермь, 2004. 946 с. + вкл. 197 с.: 537–538. [Elkin V. D., Mityukovsky L. S., Sedova T. G. Selected dermatology. Rare dermatosis and dermatological syndromes. Illustrated reference book on the diagnosis and treatment of dermatosis. Perm, 2004. 946 p. + incl. 197 p.: 537–538. (In Russ.)]
2. Nilofar Diwan, Nidhi Jivani, Pragya Nair. Hailey — Hailey disease: 2 case reports. *J of Evolution of Med and Dent Sci.* 2015;4(63):11083–11089. DOI: 10.14260/jemds/2015/1597
3. Nidhi Yadav, Bhushan Madke, Sumit Kar, Kameshwar Prasad, Nitin Gangane. Hailey — Hailey disease. *Indian Dermatol Online J.* 2016 Mar-Apr;7(2):147–148. DOI: 10.4103/2229-5178.178090
4. Fairclough R. J., Dode L., Vanoevelen J. et al. Effect of Hailey — Hailey Disease mutations on the function of a new variant of human secretory pathway Ca²⁺/Mn²⁺-ATPase (hSPCA1). *J Biol Chem.* 2003 Jul 4;278(27):24721–24730.
5. Foggia L., Aronchik I., Aberg K., Brown B., Hovnanian A., Mauro T. M. Activity of the hSPCA1 Golgi Ca²⁺ pump is essential for Ca²⁺-mediated Ca²⁺ response and cell viability in Darier disease. *J Cell Sci.* 2006 Feb 15;119:671–679.
6. Самцов А. В., Белоусова И. Э. Буллезные дерматозы. Монография. Москва, 2012. 144 с.: 15–16. [Samtsov A. V., Belousov I. E. Bullous dermatoses. Monograph. Moscow, 2012. 144 p. : 15–16. (In Russ.)]
7. Leinonen P. T., Hagg P. M., Peltonen S. et al. 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 Jun;129(6):1379–1387.
8. Meng L., Gu Y., Du X. F., Shao M. H., Zhang L. L., Zhang G. L. et al. Two novel ATP2C1 mutations in patients with Hailey — Hailey disease and a literature review of sequence variants reported in the Chinese population. *Genet Mol Res.* 2015 Dec 29;14(4):19349–19359.
9. Burge S. Hailey — Hailey disease: the clinical features, response to treatment and prognosis. *Br J Dermatol.* 1992;126(3):275–282.
10. 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):32–36. [Makhneva N. V., Davidenko E. B., Chernysh E. S., Beletskaya L. V. Gougerot — Hailey — Hailey's benign familial chronic pemphigus in the aspect of immunopathology. *Russian Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases.* 2014;(2):32–36. (In Russ.)]
11. Leinonen P. T., Hagg P. M., Peltonen S. et al. 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 Jun;129(6):1379–13787.
12. Lipoff J. B., Mudgil A. V., Young S., Chu P., Cohen S. R. Acantholytic dermatosis of the crural folds with ATP2C1 mutation is a possible variant of Hailey — Hailey Disease. *J Cutan Med Surg.* 2009 May-Jun;13(3):151–154.
13. Eskin-Schwartz M., Drozhkina M., Sarig O., Koshkin S. et al. Epidermolytic Ichthyosis Sine Epidermolysis. *Am J Dermatopathol.* 2017;0:1–5.
14. Кошкин С. В., Черных Т. В., Евсеева А. Л., Рябова В. В., Рябов А. Н. Ламеллярный врожденный ихтиоз. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2016;(5):44–50. [Koshkin S. V., Chernykh T. V., Evseeva A. L., Ryabova V. V., Ryabov A. N. Congenital lamellar ichthyosis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2016;(5):44–50. (In Russ.)]
15. Villacorta M., Smirnov B. P., Conde J. M., Nousari C. H. Hailey — Hailey Disease Masquerading as Intertriginous Candidiasis for 10 years. *J of the American Osteopathic College of Dermatology.* 2016 Jun;35:30–33.

16. Дрождина М. Б., Кошкин С. В. Современный взгляд на клинику, диагностику и лечение вульгарной пузырчатки. Презентация случаев. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2017;(3):6–12. [Drozhhdina M. B., Koshkin S. V. A modern view on the clinic, diagnosis and treatment of Pemphigus vulgaris. Presentation of cases. Immunopathology, allergology, infectology. 2017;(3):6–12. (In Russ.)]
17. Megahed M. Histopathology of Blistering Diseases — With Clinical, Electron Microscopic, Immunological and Molecular Biological Correlations Textbook and Atlas. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 2004:174–222.
18. Rabeni E. J., Cunningham N. M. Effective treatment of Hailey — Hailey disease with topical tacrolimus. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Nov;47(5):797–798.
19. Hunt M. J., Salisbury E. L., Painter D. M., Lee S. Vesiculobullous Hailey — Hailey disease: successful treatment with oral retinoids. *Australas J Dermatol*. 1996 Nov;37(4):196–198.
20. 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;19(2):163–166.
21. D'Errico A., Bonciani D., Bonciolini V. et al. Hailey — Hailey disease treated with methotrexate. *J Dermatol Case Reports*. 2012;6(2):49–51.
22. Berth-Jones J., Smith S.G., Graham-Brown R.A. Benign familial chronic pemphigus (Hailey — Hailey disease) responds to cyclosporin. *Clin Exp Dermatol*. 1995;20(1):70–72.
23. Ormerod A. D., Duncan J., Stankler L. Benign familial pemphigus responsive to cyclosporin, a possible role for cellular immunity in pathogenesis. *Br J Dermatol*. 1991;124(3):299–300.
24. Ruiz-Rodriguez R., Alvarez J.G., Jaen P., Acevedo A., Cordoba S. Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for recalcitrant familial benign pemphigus (Hailey — Hailey disease). *J Am Acad Dermatol*. 2002 Nov;47(5):740–742.
25. Konrad H., Karamfilov T., Wollina U. Intracutaneous botulinum toxin A versus ablative therapy of Hailey — Hailey disease — a case report. *J Cosmet Laser Ther*. 2001 Dec;3(4):181–184.
26. 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 Apr;26(4):371–374.
27. Lopez-Ferrer A., Alomar A. Botulinum toxin A for the treatment of familial benign pemphigus. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103(6):532–535.
28. Bedi M., Tarylor L. Recalcitrant Hailey — Hailey Disease Responds to Oral Tacrolimus and Botulinum Toxin Type A. *Cutis*. 2015;96:E14–E16.
29. Kaniszewska M., Rovner R., Arshanapalli A., Tung R. Oral glycopyrrolate for the treatment of Hailey — Hailey disease. *JAMA Dermatol*. 2015 Mar 1;151(3):328–329.
30. Berger E. M., Galadari H. I., Gottlieb A. B. Successful treatment of Hailey — Hailey disease with acitretin. *J Drugs Dermatol*. 2007 Jul;6(7):734–736.
31. Hurd D. S., Johnston C., Bevins A. A case report of Hailey — Hailey disease treated with alefacept (Amevive). *Br J Dermatol*. 2008 Feb;158(2):399–401.
32. Tang M. B., Tan E. S. Hailey — Hailey disease: effective treatment with topical cadexomer iodine. *J Dermatolog Treat*. 2011 Oct;22(5):304–305.
33. Hamada T., Umemura H., Aoyama Y., Iwatsuki K. Successful therapeutic use of targeted narrow-band ultraviolet B therapy for refractory Hailey — Hailey disease. *Acta Derm Venereol*. 2013;(93):110–111.
34. Fisher G. H., Geronemus R. G. Improvement of familial benign pemphigus after treatment with pulsed-dye laser: a case report. *Dermatol Surg*. 2006 Jul;32(7):966–968.
35. Fernandez Guarino M., Ryan A.M. et al. Experience with photodynamic therapy in Hailey — Hailey disease. *J Dermatolog Treat*. 2008;19(5):288–290.

Информация об авторах

Марианна Борисовна Дрождина* — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии Кировского ГМУ; e-mail: drozhhdina@yandex.ru

Сергей Владимирович Кошкин — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии Кировского ГМУ; e-mail: koshkin_sergei@mail.ru

Information about the authors

Marianna B. Drozhhdina* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Dermatovenerology and Cosmetology, Kirov State Medical University; e-mail: drozhhdina@yandex.ru

Sergey V. Koshkin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Dermatovenerology and Cosmetology, Kirov State Medical University