

<https://doi.org/10.25208/vdv16783>



# Обзор современных методик и анализ результативности лечения пациентов с доброкачественной хронической семейной пузырчаткой Гужеро–Хейли–Хейли

© М.Б. Дрождина\*, С.В. Кошкин

Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия

Доброкачественная хроническая семейная пузырчатка Гужеро–Хейли–Хейли (ДСП) — редкий аутосомно-доминантный генодерматоз, обусловленный мутациями гена *ATP2C1*, ответственного за функцию кальций-зависимых АТФаз, регулирующих секвестрацию кальция в аппарате Гольджи. В статье представлен обзор современных методов лечения различными группами лекарственных средств, включая препараты для местного лечения (топические глюкокортикостероиды, кальципотриол, комбинированные лекарственные препараты), системные препараты (глюкокортикостероиды, апремиласт), инъекционные методики (внутрикожное введение ботулотоксина), применяемые в настоящее время.

С учетом отсутствия клинических рекомендаций по лечению пациентов с ДСП цель нашего исследования — оценить эффективность ряда методик лечения, описанных в литературе. В наблюдательное исследование было включено 4 пациента с верифицированной клинически и гистологически ДСП, описаны результаты терапии с использованием методик с применением внутрикожного введения ботулотоксина А (у 3 пациентов) и перорального применения таблетированного апремиласта (у 1 пациента). Представлены результаты наблюдений за пациентами с ДСП и фотодокументирование.

ДСП — редкий дерматоз, описание методик терапии которого в различных публикациях скудное. Необходимы крупномасштабные рандомизированные исследования для определения сравнительной эффективности и безопасности различных лекарственных препаратов и физиотерапевтических методик для лечения данного заболевания. Представленный в статье материал поможет практикующим врачам предложить пациентам возможные методы терапии ДСП и учесть опыт коллег.

**Ключевые слова:** доброкачественная хроническая семейная пузырчатка Гужеро–Хейли–Хейли; глюкокортикостероиды; налтрексон; апремиласт; ботулотоксин

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** работа подготовлена и опубликована на личные средства авторского коллектива.

**Согласие пациентов:** пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Вестник дерматологии и венерологии».

**Для цитирования:** Дрождина М.Б., Кошкин С.В. Обзор современных методик и анализ результативности лечения пациентов с доброкачественной семейной пузырчаткой Гужеро–Хейли–Хейли. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(6):70–80. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16783>



<https://doi.org/10.25208/vdv16783>

# Review of modern techniques and analysis of patient outcomes with benign familial pemphigus Gougerau–Haley–Haley

© Marianna B. Drozhdina\*, Sergey V. Koshkin

Kirov State Medical University, Kirov, Russia

Benign familial pemphigus (BFP) Gougerau–Haley–Haley is a rare autosomal dominant genodermatosis caused by mutations of the *ATP2C1* gene responsible for the function of calcium-dependent ATPases regulating calcium sequestration in the Golgi apparatus. The article provides an overview of modern methods of treatment of various groups of drugs, including drugs for topical treatment (topical glucocorticosteroids, calcipotriol, combined drugs), systemic drugs (glucocorticosteroids, apremilast), injection techniques (intralesional administration of botulinum toxin) currently used.

Taking into account the lack of clinical recommendations for the treatment of patients with benign familial pemphigus, to evaluate the effectiveness of treatment methods described in modern publications.

The observational study included 4 patients with clinically and histologically verified benign familial pemphigus, and described the results of therapy using techniques using intralesional administration of botulinum toxin A (3 patients) and apremilast (1 patient). The results of observations of patients with BFP and photo documentation are presented.

BFP is a rare dermatosis, the description of treatment methods for which is scarce in various publications, large-scale randomized studies are needed to determine the comparative effectiveness and safety of various drugs and physiotherapy techniques for the treatment of this disease. The material presented in the article will help practitioners to offer patients possible methods of BFP therapy and take into account the experience of colleagues.

**Keywords:** benign familial pemphigus; glucocorticosteroids; naltrexone; apremilast; botulinum toxin

**Conflict of interest:** the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Funding source:** the manuscript has been prepared and is planned for publication at the expense of the personal funds of the author's team.

**Patient consent:** patients voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in an impersonal form in the journal "Vestnik Dermatologii i Venerologii".

**For citation:** Drozhdina MB, Koshkin SV. Review of modern techniques and analysis of patient outcomes with benign familial pemphigus Gougerau–Haley–Haley. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2024;100(6):70–80.

doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16783>



## Введение

Доброкачественная хроническая семейная пузырчатка Гужеро–Хейли–Хейли (ДСП) представляет собой аутосомно-доминантный генодерматоз с полной пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью среди пораженных членов семьи. Примерно в 1/3 диагнозов ДСП семейный анамнез отсутствует. Эти случаи обусловлены либо спорадическими генетическими мутациями, либо недиагностированными легкими заболеваниями других членов семьи [1–3]. Мутации в гене *ATP2C1* (*ATP2C1*; OMIM 604384), локализованном в 3q21–q24, кодируют изоформу 1  $\text{Ca}^{2+}/\text{Mn}^{2+}$ -АТФазы секреторного пути человека (*hSPCA1*) в аппарате Гольджи, ответственную за ДСП [4, 5]. ДСП характеризуется фенотипической изменчивостью, что позволяет предположить, что факторы окружающей среды и генетическая предрасположенность могут влиять на клиническое проявление этого заболевания [6]. Прямая корреляция генотипа/фенотипа (возраст начала, тяжесть, прогрессирование патологического процесса) пока не определена. Однако некоторые специфические мутации коррелируют с поражением аногенитальной области или более легкими фенотипами [7, 8].

## Эпидемиология и клинические проявления

Мужчины и женщины болеют одинаково часто. Триггерами обострений выступают гипергидроз, ультрафиолетовое облучение, травматизация, воздействие тепла. Средняя продолжительность жизни не отличается от обычной популяции. Клинические проявления ДСП характеризуются образованием пузырей и эрозий, часто сливающихся в мокнущие и покрытые бороздча-

той коркой бляшки. Излюбленные места локализации, как правило, симметричных высыпаний — интертригинозные зоны: подмышечные впадины, пахово-бедренные и инфрамаммарные складки. Нередко высыпания появляются на коже в области шеи, пупочной складки и других открытых участках тела (рис. 1). Типичен для этого заболевания симптом «мозговых извилин», проявляющийся возникновением шероховатых, бороздчатых, испещренных впадинами и трещинами бляшек в типичных локализациях. Из субъективной симптоматики отмечаются боль и зуд, резкий, неприятный запах и общее ухудшение качества жизни пациентов.

## Лечение

ДСП имеет тенденцию к хронизации патологического процесса и трудно поддается лечению. Течение заболевания характеризуется частыми рецидивами или непрерывно-рецидивирующим процессом. Отмечается повышенный риск формирования плоскоклеточного рака кожи (рис. 2) [9, 10].

Традиционно лечение ДСП включает системные и топические антибиотики, системные и топические глюкокортикостероиды, циклоспорин, метотрексат и дапсон для пациентов с торпидным к проводимой терапии заболеванием. К сожалению, даже серьезная системная терапия, как правило, не обеспечивает длительную ремиссию у большинства пациентов [1, 11].

## Наружная терапия

Микробная колонизация и присоединение вторичной инфекции — важные модифицирующие ДСП факторы, и поэтому местные антибиотики и антисептики



Рис. 1. Клинические проявления при ДСП: симптом «мозговых извилин» в инфрамаммарной области (а); поражение в области аксиллярных (б) и пахово-бедренных (в) складок; гладкой кожи спины (г), околопупочной складки (д) и шеи (е)  
Fig. 1. Clinical manifestations in BFP: a symptom of «cerebral gyri» in the inframammary region (a); lesion in the axillary (b) and inguinal-femoral (c) folds; smooth skin of the back (г), umbilical fold (d) and neck (e)



Рис. 2. Плоскоклеточный рак кожи полового члена у пациента с ДСП  
Fig. 2. Squamous cell carcinoma of the skin of the penis in a patient with BFP

являются основой лечения [11]. Пациентам рекомендуется ношение легкой одежды для уменьшения потоотделения и трения, частое мытье «излюбленных» мест локализации противомикробными очищающими средствами для предотвращения микробной колонизации. По данным А. Chiaravalloti и соавт. (2014) и Т. Helm и соавт. (2015), при легких формах заболевания рекомендуется применение 1% лосьона или крема с клиндамицином, 0,1% крема с гентамицином или 2% крема мупироцина 2–4 раза/день в течение 2–4 недель, промывание 4% раствором хлоргексидина глюконата в качестве дополнения. При легкой форме заболевания с грибковой колонизацией рекомендовано наносить 2% крем кетоконазола дважды в день в течение 2–4 недель [11, 12].

Топические глюкокортикостероиды часто используются в сочетании с антимикробными и противогрибковыми средствами местного действия. Как правило, их следует применять короткими курсами с учетом преобладающей локализации в области кожных складок и аногенитальной зоны. Используется так называемая *step-down-терапия*: в течение 7–10 дней пациенты принимают стероиды с умеренной или высокой активностью в сочетании с антибактериальными и фунгицидными средствами дважды в день. Далее переходят на использование слабых стероидов местного действия и ингибиторов кальциневрина, эффективность которых доказали С. Sand и соавт. и F. Rocha Paris и соавт. [13, 14]. Данная схема лечения успешно применена и описана S. Ikeda и Т. Helm и соавт. [12, 15].

Местные ингибиторы кальциневрина назначаются с целью длительного и безопасного контроля над воспалительным процессом. В отличие от кортикостероидов, они не блокируют синтез коллагена и не приводят к атрофии кожи. Их можно наносить на чувствительные участки кожи (лицо, веки, шею) и в области складок. Местное применение 0,1% мази такролимуса дважды в сутки изучалось в нескольких работах, по данным исследователей разрешение поражения обычно происходило через 2 недели с момента начала лечения [15, 16]. Однако имеются сообщения и о недостаточном эффекте при применении местной терапии такролимусом. В своем исследовании С. Pagliarello и соавт. отметили, что у одного и того же пациента обработка дважды в день в течение 3 месяцев пораженных участков кожи в области подмышечных впадин пастой, со-

державшей оксид цинка 50%, с одной стороны, и мазью, содержащей такролимус 0,1%, в комбинации с пастой, содержащей оксид цинка 50%, с другой стороны, привела к наибольшему положительному клиническому эффекту от использования только пасты, содержащей оксид цинка. Это позволило авторам сделать вывод, что паста из оксида цинка сама по себе может быть безопасным, эффективным и недорогим лечением [17]. Ряд авторов, включая E. Laffitte, R.G. Panizzon, рекомендуют осторожный подход к такролимусу, так как регистрировали обострение патологического процесса [18]. Наш многолетний опыт говорит о том, что применение местного лечения 0,1% мазью такролимуса целесообразно только для пациентов в период ремиссии для поддержания продолжительного межрецидивного периода.

Кальципотриол (1,25-дигидроксивитамин D<sub>3</sub>), являясь гормонально активным метаболитом витамина D, может воздействовать на дифференцировку кератиноцитов за счет своей регуляции кальция. Имеются сообщения о высокой эффективности местного применения кальципотриола дважды в день с полным исчезновением поражений в паховых и подмышечных областях в течение месяца с последующей ремиссией на протяжении 3 месяцев [19–22]. Наш опыт применения препаратов на основе кальципотриола показывает выраженный раздражающий эффект при их применении в период обострения ДСП и связанную с этим низкую комплаентность, поэтому мы считаем целесообразным применять кальципотриол при ДСП в период неполной ремиссии или в межрецидивный период для пролонгирования эффекта предыдущей терапии из перечисленных выше препаратов.

#### *Инъекционная местная терапия и системная терапия*

Инъекции ботулотоксина используются для лечения ДСП. Белок ботулинического токсина типа А вызывает хемоденервацию, блокируя высвобождение ацетилхолина из нервных окончаний. При ДСП его можно использовать в качестве адьювантной терапии. Предлагаемый механизм действия заключается в блокировании холинергического стимула в постганглионарном симпатическом окончании. Это приводит к уменьшению секреции пота эккринными потовыми железами [23, 24]. Уменьшение потоотделения обеспечивает защиту от колонизации микроорганизмами и последующего обострения болезни. Имеются сообщения о случаях достижения полной или частичной ремиссии после применения 50 ЕД ботулотоксина в каждую подмышечную впадину однократно [23].

Применение нами данной методики (однократное внутрикожное введение 50 ЕД ботулотоксина в каждую подмышечную впадину) у ряда пациентов не дало ожидаемых результатов. Так, под нашим наблюдением находилось 3 пациента с диагнозом ДСП, с локализацией процесса в подмышечных впадинах, среднетяжелой степени тяжести: 2 мужчин и 1 женщина. Стаж заболевания — от 7 до 19 лет. Степень тяжести патологического процесса — среднетяжелая, у всех пациентов наблюдались торпидность к ранее проводимой терапии местными и системными препаратами, непрерывно рецидивирующий процесс. Пациентам однократно вводился ботулотоксин по 50 ЕД внутрикочно в каждую подмышечную впадину. Результат оценивался через 1 месяц после проведенной терапии. Все пациенты продемонстрировали распространение патологического процес-

са на ранее непораженные, располагающиеся рядом участки кожи, без значимого улучшения в первоначальной зоне поражения. Ни один из данных пациентов не изъявил желания провести повторную процедуру использования ботулотоксина. Это позволило нам сделать вывод об отсутствии эффекта от проводимой терапии 50 ЕД ботулотоксина в одну анатомическую область у пациентов со среднетяжелым течением либо необходимости увеличения дозы вводимого препарата. С нашей точки зрения, при внутривенных инъекциях ботулотоксина в очаги патологического процесса нередко формируется парадоксальный эффект: при сомнительном улучшении в очагах патологический процесс начинает распространяться на ранее непораженные участки располагающихся рядом кожных покровов. По нашему мнению, применение инъекций ботулотоксина при ДСП целесообразно проводить в случае легкой степени тяжести патологического процесса и на небольших участках поражения. Один из кейсов проведенного исследования представлен на рис. 3.

В случаях, торпидных к проводимой наружной терапии, используются системные препараты. Имеется опыт иностранных и российских авторов, применявших доксициклин [3, 20], азитромицин [11, 21], метотрексат [12, 22], глюкокортикостероидные гормоны [11, 22]. Данные методики, использовавшиеся ранее, не дали стабильной результативности и продолжительной ремиссии, имеют немало побочных эффектов и в настоящее время применяются не так часто.

Современные рекомендации по терапии ДСП, представленные в табл. 1, систематизированы на основе принципов доказательной медицины.

Доказательная база по препаратам, используемым для местного лечения ДСП, ограничена отчетами о случаях, сериями случаев и мнением экспертов [24]. Цель терапии — контролировать усугубляющие факторы и ограничивать микробную колонизацию и воспаление. Описанные методики, используемые различными

авторами для топической терапии ДСП, представлены в табл. 2.

Пациентам, торпидным к проводимой топической терапии, назначается доксициклин 100 мг/сут внутрь не менее 3 месяцев с последующим рассмотрением вопроса о поддерживающей терапии малыми дозами во избежание рецидива заболевания [30]. В более тяжелых случаях, при непереносимости доксициклина и при отсутствии эффекта от него возможно назначение метотрексата, ретиноидов (изотретиноина или ацитретина) и этретината. Данные методики лечения не показали выраженного стойкого эффекта [25, 31]. Применение иммуносупрессантов (метотрексата, циклоспорина) уменьшает симптомы воспаления (боль, отек, скованность), но с точки зрения стойкого терапевтического эффекта спорно. Ни одно крупномасштабное исследование не предлагает четкого доказательного подхода к иммуносупрессивной терапии при лечении ДСП. Поскольку неблагоприятные последствия могут быть тяжелыми и иногда даже смертельными, такие методы лечения должны инициироваться осторожно и взвешенно [32–34]. D.J. Sire и соавт., предложившие использовать перорально дапсон для лечения ДСП, получили хороший эффект на трех пациентах, однако эта методика не получила широкого распространения [35].

Системно применяемые глюкокортикостероиды, например преднизолон, в суточной дозе 0,5 мг/кг массы тела могут контролировать эпизоды тяжелого обострения патологического процесса в отдельных случаях. Тем не менее вероятность рецидивов после проведенного лечения очень велика, а многочисленные побочные эффекты системной терапии глюкокортикостероидами накладывают значительные ограничения на проведение данной терапии [24].

Также имеются сообщения об использовании гликопирролата (таблетированной формы) для лечения ДСП с целью контроля над потоотделением. Это препарат растительного происхождения с антихолинергическим



Рис. 3. Пациент Ш., 42 года, страдающий ДСП в течение 15 лет. Очаг поражения на коже аксиллярной области справа, до (а) и спустя месяц после внутривенного введения 50 ЕД ботулотоксина (б). Отмечается распространение патологического процесса на ранее непораженную кожу в области груди справа (в)  
Fig. 3. Patient Sh., 42 years old, suffering from benign chronic BPP for 15 years. The lesion is on the skin of the axillary region on the right, before (a) and a month after intradermal administration of 50 units of botulinum toxin (b). The spread of the pathological process to previously unaffected skin in the chest area on the right is noted (c)

Таблица 1. Принципы терапии ДСП по Н. Arora и соавт. [24]  
 Table 1. Principles of therapy of benign BFP to H. Arora and co-authors [24]

Индивидуализированная комбинированная терапия		Уровень доказательности	
Топические стероиды, ингибиторы кальциневрина	Острая фаза	Клобетазол	IIA, III
	Поддерживающая терапия	Такролимус	IIA, III
<b>Дополнительно</b>			
Антибиотики	Первая линия: местное лечение	Клиндамицин Гентамицин Мупироцин Кетоконазол	IIA, III
		Вторая линия: системная	Доксициклин
	Дапсон Эритромицин Пенициллин		III
Торпидность к проводимой терапии	Иссечение		IIA, III
	Ботулотоксин А		IIA, III
	Дермабразия 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

эффектом. В отличие от химических аналогов препарат имеет короткий период полувыведения и, как следствие, оказывает меньшее влияние на центральную нервную систему [36].

Опубликованы результаты успешной терапии ДСП низкими дозами налтрексона (таблетированной формы), конкурентного антагониста опиоидных рецепторов. Налтрексон устраняет центральное и периферическое действие опиоидов, в том числе эндогенных эндорфинов. Применяемый в низких дозах препарат продемонстрировал высокую эффективность и улучшение состояния при нескольких различных воспалительных заболеваниях, включая фибромиалгию, болезнь Крона, региональный болевой синдром, хронический зуд и рассеянный склероз [37]. В низких дозах (от 1,5 до 4,5 мг) налтрексон проявляет парадоксальные свойства, включая противовоспалительное и обезболивающее. Предполагается, что, действуя как антагонист, налтрексон, назначенный в низких дозах, проявляет частичную блокаду  $\mu$ -опиоидных рецепторов, вызывая системный анальгетический эффект. Эти опиоидные рецепторы присутствуют в кератиноцитах и участвуют в процессе регенерации. Можно предположить, что действие на  $\mu$ -опиоидные рецепторы кератиноцитов в базальном слое эпидермиса вызывает усиление клеточной адгезии и заживление кожных поражений, наблюдаемых у пациентов с ДСП. По данным О. Ibrahim и соавт. (2017), после 4 месяцев терапии у 90% пациентов наблюдается полное разрешение патологического процесса [38]. В Российской Федерации налтрексон выпу-

скается только в дозе 50 мг, в связи с чем апробировать его эффективность у пациентов с ДСП с использованием малых доз в настоящий момент не представляется возможным.

Также сообщается об исследовании эффективности препарата апремиласт для лечения ДСП у 3 женщин и 1 мужчины, прошедших лечение и наблюдавшихся в течение 6–10 месяцев. Поражения затрагивали подмышечные области (75%), субмаммарные (75%), паховые (100%) складки, а также области спины и шеи (50%). Все пациенты сообщили об улучшении симптомов спустя 1 месяц от начала терапии апремиластом по 30 мг дважды в сутки. Через 6 месяцев у пациентов отмечалось улучшение со стороны пораженных участков кожи от умеренного до почти исчезнувшего патологического процесса. Однако у 2 пациентов через 6–10 месяцев лечения развились обострения, и они прекратили терапию апремиластом. У одной из пациенток развился распространенный рецидив заболевания через 1 месяц после окончания полугодовой терапии, и апремиласт был назначен повторно, что привело к частичному контролю над заболеванием [39]. Нами было проведено лечение пациентки 32 лет с диагнозом ДСП, с анамнезом заболевания в течение 8 лет, с поражением подмышечных впадин, левой инфрамаммарной складки, верхней 1/3 передней брюшной стенки. До начала исследования пациентка получала лечение многократными курсами топической комбинированной терапии (глюкокортикостероидами, антибиотиками, фунгицидными средствами местного действия), системными антибиотиками (те-

Таблица 2. Методы топической терапии ДСП [24]  
Table 2. Methods of topical therapy of BFP [24]

Препарат	Методика применения	Авторы
<b>Местные стероиды: используются при острых обострениях</b>		
Стероиды средней и высокой активности; кремы или мази в зависимости от тяжести обострения и локализации процесса	Дважды в день, до 2–16 недель. Можно использовать чередующиеся интервалы до наступления ремиссии. Осторожно при атрофии кожи и контактном дерматите	М.Б. Дрожжина, С.В. Кошкин (2018) [25]; D. Morrell (2015) [26]; D. Hohl (2012) [27]
<b>Топические ингибиторы кальциневрина: используются в качестве поддерживающей терапии</b>		
Такролимус 0,1% мазь Пимекролимус (крем)	Дважды в день, до 2 недель. Можно чередовать с топическими стероидами для лучшего результата	C. Sand, H.K. Thomsen (2003) [13]; F. Rocha Paris, A. Fidalgo, J. Baptista и соавт. (2005) [14]; E. Laffitte, R.G. Panizzon (2004) [16]
<b>Топические противомикробные препараты: используются при легких, поверхностных формах присоединившегося инфекционного процесса</b>		
Лосьон или крем клиндамицина 1% Крем гентамицина 0,1% Крем мупироцина 2% Крем кетоконазола 2% (или другие кремы на основе азолов)	2–4 раза в день в течение 2–4 недель	A. Chiaravalloti, M. Payette (2014) [11]; T. Helm (2015) [12]
<b>Другие топические варианты терапии: резистентные к вышеперечисленным методам лечения</b>		
Кальципотриол местный (мазь)	2 раза/день, до 4 недель. Сообщается о 3-месячной ремиссии	L. Bianchi, M.S. Chimenti, A. Giunta (2004) [18]; S.M. Rajpara, C.M. King (2005) [19]
Топический 5-фторурацил (крем)	3 раза/нед в течение 3 месяцев, затем — 1 раз/нед в течение 3 месяцев. Ремиссия зафиксирована при 9-месячном наблюдении	A. Dammak, M. Camus, V. Anyfantakis и соавт. [28]
Топический кадексомер йода (порошок)	Реакция может проявиться в течение первого месяца лечения, а почти полное выздоровление наступит примерно через 10 месяцев	M.B. Tang, E.S. Tan (2011) [29]
<b>Инъекционные методики топической терапии: обычно используются, когда местное лечение не дало результата</b>		
Внутриочаговые стероиды (раствор)	Может рассматриваться, если местные стероиды неэффективны	D. Hohl (2012) [27]
Ботулотоксин внутрикожно (раствор)	50 ЕД в подмышечную впадину (однократно). Требуется повторные инъекции для поддержания. Опасение по поводу образования нейтрализующих антител	D. Ho, J. Jagdeo (2015) [23]; H. Arora, F. Bray, J. Cervantes и соавт. (2016) [24]

трациклинами), периодически — инъекции дипроспана, таблетированный преднизолон. Эффект от терапии был непродолжительным, межрецидивные периоды кратковременны. Пациентке в качестве альтернативной терапии была предложена вышеописанная схема с использованием препарата апремиласт в соответствии с режимом дозирования в инструкции по использованию препарата (по 30 мг дважды в сутки). Достичь хотя бы частичного улучшения со стороны кожного процесса в течение 3 месяцев не удалось: распространенные, бороздчатые, местами мокнущие бляшки сохраняются в области естественных складок и гладкой кожи (рис. 4). Пациентка отказалась от дальнейшей терапии.

Методы системной терапии, используемые для лечения ДСП, представлены табл. 3.

#### Физиотерапевтические методы

Из физиотерапевтических процедур применяются узкополосная ультрафиолетовая фототерапия Б, лазерная абляция, дермабразия, поверхностная лучевая терапия.

**СО<sub>2</sub>-лазер.** Из-за рецидивирующего характера ДСП и отсутствия эффективного и безопасного лечения, доступного для пациентов, поиск оптимальных терапевтических методик продолжается. Световая и лазерная терапия для ДСП показала многообещающие результаты в нескольких сообщениях, наиболее успешные отчеты были представлены по СО<sub>2</sub>-лазеру [40, 41]. В данных исследованиях лазерную абляцию проводили 1 или 2 раза. В первом исследовании участвовала 1 пациентка с 15-летним стажем заболевания. После однократной абляции под общим наркозом удалось достичь ремиссии на 6 месяцев [40]. Постабляционная гистопатология через 3 месяца после процедуры показала неповрежденный эпидермис с повышенным фиброзом сосочкового слоя дермы с сохраненными придатками кожи. Во втором исследовании участвовало 8 пациентов, у 6 из которых были достигнуты удовлетворительные результаты. Клиническое улучшение наблюдалось более чем в 75% пораженной области у 4 пациентов и в 50–75% — у 2 пациентов. Эффект лечения сохранялся



Рис. 4. Пациентка Я., 32 года, страдающая ДСП в течение 8 лет. Очаги поражения в аксиллярных областях, левой инфрамаммарной области, на передней брюшной стенке (а). Представлен патологический процесс до (б) и спустя 3 месяца терапии апремиластом (в). Отмечается распространение патологического процесса на ранее непораженную кожу в области груди, отсутствие эффекта на первоначально пораженных участках  
 Fig. 4. Patient Ya., 32 years old, suffering from benign chronic BPP in 8 years. Lesions in the axillary regions, the left inframammary region, on the anterior abdominal wall (a). The pathological process is presented before (b) and after 3 months of therapy with apremilast (c). The spread of the pathological process to previously unaffected skin in the chest area is noted, the lack of effect in previously affected areas

с течением времени. У 2 пациентов процесс рецидивировал (сроки не указаны), второй сеанс терапии  $\text{CO}_2$ -лазером дал хороший ответ. Побочные эффекты зарегистрированы не были, кроме небольших изменений текстуры кожи и пигментации [41].

**Александритовый, диодный и эрбиевый лазеры.** Использование как александритового, так и диодного лазеров при ДСП недостаточно изучено. Имеется один отчет о лечении александритовым лазером, когда была достигнута непродолжительная ремиссия после 18 процедур [42].

Диодный лазер с длиной волны 1450 нм является болезненным и неэффективен при лечении ДСП, хотя уменьшение потоотделения и запаха было достигнуто [43].

Эрбиевый лазер считается лучшей альтернативой абляционной терапии  $\text{CO}_2$  из-за длины его волны (2,94 мкм), которая могла позволить эпителиальное испарение без чрезмерного термического повреждения и образования рубцов, однако количество исследований и число принявших в них участие пациентов слишком малы, чтобы делать однозначные выводы. Производятся две импульсные обработки, за которыми следует одна обработка в режиме частичного перекрытия. Заживление ран занимает в среднем 10–12 дней. Описаны 2 случая применения эрбиевого лазера: у од-

ного пациента была полная ремиссия, у второго — частичная ремиссия с рецидивом на краях обработанных участков. Никаких побочных эффектов, помимо болезненности процедур, отмечено не было [44].

В одном исследовании 7 пациентов с ДСП лечили импульсным лазером на красителе с длиной волны 595 нм. Пять процедур проводилось с интервалом от 2 до 4 недель. Один пациент прекратил лечение ввиду неэффективности. У двух других пациентов очаги исчезли без рецидива. Остальные четыре испытали различную степень улучшения с рецидивом через 1–6 месяцев. Предполагается, что терапия импульсным лазером на красителях может улучшить заживление ран за счет увеличения коллагена и генерализованного ремоделирования дермы [45].

Фотодинамическая терапия не продемонстрировала значимого улучшения течения заболевания [46, 47]. Сообщается о 5 пациентах с ДСП, прошедших один сеанс фотодинамической терапии с использованием местной метиламинолевулиновой кислоты, нанесенной под окклюзию на 3 ч. Использовался красный свет, 37 Дж/см<sup>2</sup> в течение 7,5 мин. Все пациенты испытывали дискомфорт в течение 3–4 недель после процедуры, и только у одного пациента наблюдалось клиническое улучшение. Никто из пациентов не изъявил желание повторять лечение.



Таблица 3. Методы системной терапии ДСП [25]  
Table 3. Methods of systemic therapy of BFP [25]

Действующее вещество, методика применения	Продолжительность терапии, эффект	Авторы
Доксициклин 100 мг перорально в день, можно рассмотреть возможность поддерживающей терапии низкой дозой	Не менее 3 месяцев. 4 из 6 пациентов демонстрируют рецидив в течение нескольких дней или месяцев, 2 из 6 не рецидивируют в течение 5 лет	L. Le Saché de Peufeilhoux, E. Raynaud, A. Bouchardeau и соавт. (2014) [30]
Дапсон первые 2 недели 100 мг/сут, далее — 50 мг/сут	Терапия 6 месяцев. 1 из 3 пациентов достиг полной ремиссии с сохранением эффекта после завершения лечения	D.J. Sire, B.L. Johnson (1971) [35]
Ацитретин 25 мг перорально ежедневно	Терапия 6 месяцев. Значительное улучшение и стабилизация патологического процесса	М.Б. Дрождина, С.В. Кошкин (2018) [25]; М.Б. Дрождина, С.В. Кошкин (2018) [31]
Преднизолон 0,5 мг/кг массы тела в сутки	При тяжелых обострениях можно достичь контроля в ряде случаев	H. Arora и соавт. (2016) [24]
Метотрексат 7,5 мг внутримышечно еженедельно	Терапия 16 недель	E.M. Berger, H.I. Galadari, A.B. Gottlieb (2007) [34]
Циклоспорин пероральный таблетированный прием от 2,8 до 3,4 мг/кг массы тела в сутки	24 недели. Значительный регресс высыпаний, устранение болезненности, экссудации. Риск обострения после прекращения приема	T. Helm (2015) [12]
Гликопирролат 1 мг в день (растворимый порошок для перорального приема), местная мазь мометазона 0,1% 1 раз/день и миноциклин (пероральный, таблетированный прием) 50 мг/сут	Улучшение через 1 месяц лечения и ремиссия через 6 месяцев, побочный эффект — ксеростомия	M. Kaniszewska, R. Rovner, A. Arshanapalli и соавт. (2015) [36]
Налтрексон 1,5–4,5 мг/сут (пероральный, таблетированный прием)	После 4 месяцев терапии у 90% пациентов наблюдается полное разрешение патологического процесса	S. Cao, E. Lilly, S.T. Chen (2018) [37]; O. Ibrahim, S.R. Hogan, A. Vij и соавт. (2017) [38]
Апремиласт (пероральный, таблетированный прием, по 30 мг 2 раза/сут)	Все 4 пациента, получавших терапию, отметили улучшение симптомов через месяц от начала терапии. Через 6 месяцев у пациентов отмечалось значительное улучшение или почти полное разрешение патологического процесса	J. Kieffer, F. Le Duff, H. Montaudié и соавт. (2018) [39]

В 2022 г. Н.С. Wulf и соавт. опубликовали обнадеживающие данные по эффективности и безопасности метода терапии ДСП, основанного на применении поверхностной лучевой терапии [48]. В исследовании участвовало 13 пациентов, которые получали по 20 киловольт; 8 фракций по 2 грея в течение 1 цикла, с общей дозой 16 грей в каждом цикле лечения. Пациенты получили от 1 до 6 циклов лечения с обработкой от 1 до 5 отдельных участков тела в каждом цикле. Шестьдесят две отдельные области тела были обработаны с помощью поверхностной лучевой терапии. В результате все пациенты достигли полной длительной ремиссии, определяемой как отсутствие рецидива в течение периода наблюдения не менее 12 месяцев.

### Заключение

Несмотря на многочисленные публикации о попытках, предпринимаемых для лечения с использованием

новых схема и препаратов, ДСП на сегодняшний день остается неизлечимым заболеванием. Учитывая изученные в настоящее время многообразные механизмы возникновения данного заболевания, открывающиеся возможности для поиска новых методик этиотропной и патогенетической терапии на основании имеющихся современных сведений весьма актуальны.

Представленный в статье систематизированный анализ опыта применения разнообразных методик топической и системной терапии ДСП дает возможность практикующим врачам в зависимости от степени тяжести, распространенности и характера рецидивирования заболевания персонализированно подойти к терапии данного торпидного к проводимой терапии дерматоза с учетом отсутствия единых клинических рекомендаций по ведению такого рода пациентов. Поиск и обсуждение новых методик терапии продолжаются. ■

## Литература/References

- Konstantinou MP, Krasagakis K. Benign Familial Pemphigus (Hailey–Hailey Disease). 2023 Aug 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
- Nilofar D, Nidhi J, Pragma N. 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
- Burge SM. Hailey–Hailey disease: the clinical features, response to treatment and prognosis. *Br J Dermatol.* 1992;126(3):275–282. doi: 10.1111/j.1365-2133.1992.tb00658.x
- Sudbrak R, Brown J, Dobson-Stone C, Carter S, Ramser J, White J, et al. Hailey–Hailey disease is caused by mutations in ATP2C1 encoding a novel Ca(2+) pump. *Hum Mol Genet.* 2000;9(7):1131–1140. doi: 10.1093/hmg/9.7.1131
- Hu Z, Bonifas JM, 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):61–65. doi: 10.1038/71701
- Dobson-Stone C, Fairclough R, Dunne E, Brown J, Dissanayake M, Munro CS, et al. Hailey–Hailey disease: molecular and clinical characterization of novel mutations in the ATP2C1 gene. *J Invest Dermatol.* 2002;118(2):338–343. doi: 10.1046/j.0022-202x.2001.01675.x
- Pernet C, Bessis D, Savignac M, Tron E, Guillot B, Hovnanian A. Genitoperineal papular acantholytic dyskeratosis is allelic to Hailey–Hailey disease. *Br J Dermatol.* 2012;167(1):210–212. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10810.x
- Matsuda M, Hamada T, Numata S, Teye K, Okazawa H, Imafuku S, et al. Mutation-dependent effects on mRNA and protein expressions in cultured keratinocytes of Hailey–Hailey disease. *Exp Dermatol.* 2014;23(7):514–516. doi: 10.1111/exd.12410
- 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;203(3):e5–e7. doi: 10.1016/j.ajog.2010.06.041
- Holst VA, Fair KP, Wilson BB, Patterson JW. Squamous cell carcinoma arising in Hailey–Hailey disease. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(2Pt2):368–371. doi: 10.1067/mjd.2000.100542
- Chiaravalloti A, Payette M. Hailey–Hailey disease and review of management. *J Drugs Dermatol.* 2014;13(10):1254–1257.
- Helm TN. Familial Benign Pemphigus (Hailey–Hailey Disease) Treatment & Management. Secondary Familial Benign Pemphigus (Hailey–Hailey Disease) Treatment & Management [updated April 9, 2015].
- Sand C, Thomsen HK. Topical tacrolimus ointment is an effective therapy for Hailey–Hailey disease. *Arch Dermatol.* 2003;139(11):1401–1402. doi: 10.1001/archderm.139.11.1401
- Rocha Paris F, Fidalgo A, Baptista J, Caldas LL, Ferreira A. Topical tacrolimus in Hailey–Hailey disease. *Int J Tissue React.* 2005;27(4):151–154.
- Ikeda S, Suga Y, Ogawa H. Successful management of Hailey–Hailey disease with potent topical steroid ointment. *J Dermatol Sci.* 1993;5(3):205–211. doi: 10.1016/0923-1811(93)90768-k
- Laffitte E, Panizzon RG. Is topical tacrolimus really an effective therapy for Hailey–Hailey disease? *Arch Dermatol.* 2004;140(10):1282. doi: 10.1001/archderm.140.10.1282-a
- 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;92(4):437–438. doi: 10.2340/00015555-1297
- Bianchi L, Chimenti MS, Giunta A. Treatment of Hailey–Hailey disease with topical calcitriol. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(3):475–476. doi: 10.1016/j.jaad.2003.10.668
- Rajpara SM, King CM. Hailey–Hailey disease responsive to topical calcitriol. *Br J Dermatol.* 2005;152(4):816–817. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06489.x
- 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. [Grabovskaya OV, Teplyuk NP, Kolesova YuV. Gougerot–Hailey–Hailey’s familial benign chronic pemphigus: a case report. *Russian journal of skin and venereal diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei).* 2019;22(3–4):86–92. (In Russ.)] doi: 10.17816/dv42942
- Хамаганова И.В., Померанцев О.Н., Новожилова О.Л., Новосельцев М.В., Воронцова И.В. Доброкачественная хроническая пузырчатка Хейли–Хейли без доказанной наследственной предрасположенности. *Клиническая дерматология и венерология.* 2015;14(4):30–33. [Khamaganova IV, Pomerantsev ON, Novozhilova OL, Novosel'tsev MV, Vorontsova IV. Benign chronic Hailey–Hailey pemphigus without proven genetic predisposition. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2015;14(4):30-33. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma201514430-33
- Махнева Н.В., Теплюк Н.П., Шкробец С.В., и др. О диагностике и патогенезе семейной доброкачественной хронической пузырчатки Гужеро–Хейли–Хейли (клиническое и иммунопатологическое наблюдение). *Вестник дерматологии и венерологии.* 2007;1:13–15. [Makhneva NV, Teplyuk NP, Shkrebets SV, et al. Diagnosis and pathogenesis of benign familial chronic pemphigus (Clinical and immunopathological case report). *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2007;1:13–15. (In Russ.)]
- Ho D, Jagdeo J. Successful botulinum toxin (onabotulinumtoxin A) treatment of Hailey–Hailey disease. *J Drugs Dermatol.* 2015;14(1):68–70.
- Arora H, Bray F, Cervantes J, Falto Aizpurua LA. Management of familial benign chronic pemphigus. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2016;9:281–290. doi: 10.2147/CCID.S89483
- 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. [Drozhdina MB, Koshkin SV. 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. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2018-94-4-7-14
- Morrell D. Hailey–Hailey Disease (Benign Familial Pemphigus). URL: <https://www.uptodate.com/contents/hailey-hailey-disease-benign-familial-pemphigus/print>
- Hohl D. Darier disease and Hailey–Hailey disease. In: Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J, eds. *Dermatology.* Philadelphia, PA: Elsevier; 2012. P. 894–896.
- Dammak A, Camus M, Anyfantakis V, Guillet G. Successful treatment of Hailey–Hailey disease with topical 5-fluorouracil. *Br J Dermatol.* 2009;161(4):967–968. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09408.x
- Tang MB, Tan ES. Hailey–Hailey disease: effective treatment with topical cadexomer iodine. *J Dermatolog Treat.* 2011;22(5):304–305. doi: 10.3109/09546631003762670
- Le Saché de Peufeilhoux L, Raynaud E, Bouchardeau A, Fraitag S, Bodemer C. Familial benign chronic pemphigus and doxycycline: a review of 6 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(3):370–373. doi: 10.1111/jdv.12016
- Дрождина М.Б., Кошкин С.В. Современные представления об этиопатогенезе, особенностях клиники, диагностики и лечения доброкачественной семейной пузырчатки Гужеро–Хейли–Хейли. *Описание редкого клинического случая. Вятский медицинский вестник.* 2018;59(3):79–84. [Drozhdina MB, Koshkin SV. View of the

etiopathogenesis, clinicfeatures, diagnosis and treatment of familial benign pemphigus (Hailey–Hailey disease). Description of rare clinical case. Medical Newsletter of Vyatka. 2018;59(3):79–84. (In Russ.) doi: 10.25208/0042-4609-2018-94-4-7-14

32. Varada S, Ramirez-Fort MK, Argobi Y, Simkin AD. 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. doi: 10.2310/7750.2014.14037

33. D'Errico A, Bonciani D, Bonciolini V, Verdelli A, Antiga E, Fabri P, et al. Hailey–Hailey disease treated with methotrexate. J Dermatol Case Rep. 2012;6(2):49–51. doi: 10.3315/jdcr.2012.1098

34. Berger EM, Galadari HI, Gottlieb AB. Successful treatment of Hailey–Hailey disease with acitretin. J Drugs Dermatol. 2007;6(7):734–736.

35. Sire DJ, Johnson BL. Benign familial chronic pemphigus treated with dapsone. Arch Dermatol. 1971;103(3):262–265.

36. Kaniszewska M, Rovner R, Arshanapalli A, Tung R. Oral glycopyrrolate for the treatment of Hailey–Hailey disease. JAMA Dermatol. 2015;151(3):328–329. doi: 10.3315/jdcr.2012.1098

37. Cao S, Lilly E, Chen ST. Variable Response to Naltrexone in Patients with Hailey–Hailey Disease. JAMA Dermatol. 2018;154(3):362–363. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.5463

38. Ibrahim O, Hogan SR, Vij A, Fernandez AP. Low-Dose Naltrexone Treatment of Familial Benign Pemphigus (Hailey–Hailey Disease). JAMA Dermatol. 2017;153(10):1015–1017. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.2445

39. Kieffer J, Le Duff F, Montaudié H, Chiaverini C, Lacour JP, Passeron T. Treatment of severe Hailey–Hailey disease with apremilast. JAMA Dermatol. 2018;154(12):1453–1456. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.2191

40. Kukova G, Homey B, Bruch-Gerharz D, Diedrichson E. Familial benign chronic pemphigus (Hailey–Hailey disease): successful

treatment with carbon dioxide laser. Hautarzt. 2011;62(4):258–261. doi: 10.1007/s00105-011-2151-8

41. Pretel-Irazabal M, Lera-Imbuluzqueta JM, Espana-Alonso A. Carbon dioxide laser treatment in Hailey–Hailey disease: a series of 8 patients. Actas Dermosifiliogr. 2013;104(4):325–333. doi: 10.1016/j.adengl.2013.03.004

42. Awadalla F, Rosenbach A. Effective treatment of Hailey–Hailey disease with a long-pulsed (5 ms) alexandrite laser. J Cosmet Laser Ther. 2011;13(4):191–192. doi: 10.3109/14764172.2011.594062

43. Downs A. Smoothbeam laser treatment may help improve hidradenitis suppurativa but not Hailey–Hailey disease. J Cosmet Laser Ther. 2004;6(3):163–164. doi: 10.1080/14764170410003002

44. Beier C, Kaufmann R. Efficacy of erbium: YAG laser ablation in Darier disease and Hailey–Hailey disease. Arch Dermatol. 1999;135(4):423–427. doi: 10.1001/archderm.135.4.423

45. Hunt KM, Jensen JD, Walsh SB, et al. Successful treatment of refractory Hailey–Hailey disease with a 595-nm pulsed dye laser: a series of 7 cases. J Am Acad Dermatol. 2015;72(4):735–737. doi: 10.1016/j.jaad.2014.12.023

46. Ruiz-Rodriguez R, Alvarez JG, Jaén P, Acevedo A, Córdoba S. Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for recalcitrant familial benign pemphigus (Hailey–Hailey disease). J Am Acad Dermatol. 2002;47(5):740–742. doi: 10.1067/mjd.2002.124802

47. Fernández Guarino M, Ryan AM, Harto A, Pérez-García B, Arrázola JM, Jaén P. Experience with photodynamic therapy in Hailey–Hailey disease. J Dermatolog Treat. 2008;19(5):288–290. doi: 10.1080/09546630801958220

48. Wulf HC, Wiegell SR. Treatment of Familial Benign Chronic Pemphigus with Superficial Radiotherapy. JAMA Dermatol. 2022;158(3):283–287. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.5491

**Участие авторов:** все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Анализ литературы, сбор и обработка материала, обследование пациентов и назначение терапии, написание текста статьи — М.Б. Дрождина; концепция и дизайн статьи, обследование пациентов и назначение терапии, редактирование текста, одобрение окончательной версии статьи — С.В. Кошкин.

**Authors' participation:** all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Literature analysis, collection and processing of material, diagnostic and treatment, research, text writing — Marianna B. Drozhkina; concept and design of the article, diagnostic and treatment, editing, approval of the final version of the article — Sergey V. Koshkin.

## Информация об авторах

**\*Дрождина Марианна Борисовна** — к.м.н., доцент; адрес: Россия, 610027, Киров, ул. К. Маркса, д. 112; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7689-8350>; eLibrary SPIN: 6938-4768; e-mail: [drozhkina@yandex.ru](mailto:drozhkina@yandex.ru)

**Кошкин Сергей Владимирович** — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6220-8304>; eLibrary SPIN: 6321-0197; e-mail: [koshkin\\_sergei@mail.ru](mailto:koshkin_sergei@mail.ru)

## Information about the authors

**\*Marianna B. Drozhkina** — MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor; address: 112 K. Marks street, 610027 Kirov, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7689-8350>; eLibrary SPIN: 6938-4768; e-mail: [drozhkina@yandex.ru](mailto:drozhkina@yandex.ru)

**Sergey V. Koshkin** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6220-8304>; eLibrary SPIN: 6321-0197; e-mail: [koshkin\\_sergei@mail.ru](mailto:koshkin_sergei@mail.ru)

Статья поступила в редакцию: 09.05.2024

Принята к публикации: 19.11.2024

Опубликована онлайн: 25.11.2024

Submitted: 09.05.2024

Accepted: 19.11.2024

Published online: 25.11.2024