

Современные представления о пустулёзном псориазе: патогенез, диагностика, лечение

Е. А. Шатохина^{1,2}, И. Г. Егошина³, А. С. Бридан-Ростовская¹, Л. С. Круглова¹

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

²ФГБУ «Медицинский научно-образовательный институт Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова», Москва

³ГУ «Кузбасский клинический кожно-венерологический диспансер», Кемерово

РЕЗЮМЕ

Псориаз – хроническое заболевание кожи, имеющее разнообразные клинические формы. Редкие варианты пустулёзного псориаза связаны с доминированием в патогенезе врожденных и аутовоспалительных иммунных реакций, ведущую роль в которых играет цитокин IL-36. Перспективы терапии генерализованного пустулёзного псориаза связаны с использованием ингибиторов активности этого цитокина. Данные по эффективности лечения генерализованного пустулёзного псориаза ингибиторами IL-17A ограничены, хотя препараты более доступны для практической деятельности. Продемонстрирована серия клинических случаев успешного использования нетакимаба в терапии генерализованного пустулёзного псориаза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пустулёзный псориаз, генетика, IL-36, IL-17A, интерлейкин 36, интерлейкин 17A, аутовоспаление, генно-инженерная биологическая терапия, нетакимаб

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Current concepts of pustular psoriasis: pathogenesis, diagnosis, treatment

E. A. Shatokhina^{1,2}, I. G. Egoshina³, A. S. Bridan-Rostovskaya¹, L. S. Kruglova¹

¹Central State Medical Academy» Department of Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow, Russian

²Medical Research and Educational Institute of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

³Kuzbass Clinical Dermatovenerological Dispensary, Kemerovo, Russia

SUMMARY

Psoriasis is a chronic skin disease with a variety of clinical forms. Rare variants of pustular psoriasis are associated with the dominance in the pathogenesis of innate and autoinflammatory immune reactions, the leading role in which is played by the cytokine IL-36. Prospects for therapy of generalized pustular psoriasis are associated with the use of inhibitors of the activity of this cytokine. Data on the efficacy of treatment of generalized pustular psoriasis with IL-17A inhibitors are limited, although the drugs are more readily available in practice. A series of clinical cases of successful use of netakimab in the therapy of generalized pustular psoriasis is demonstrated.

KEYWORDS: pustular psoriasis, genetics, IL-36, IL-17A, interleukin 36, interleukin 17A, autoinflammation, biological drugs, netakimab

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Псориаз – хроническое заболевание кожи, которым страдают до 3 % населения. С клинической точки зрения псориаз можно разделить на пустулёзный и непустулёзный [1], между этими двумя крайними проявлениями существует широкий спектр клинических вариантов псориаза. Наиболее распространенной формой псориаза является обыкновенный бляшечный псориаз, который составляет подавляющее большинство случаев или до 90 % от общего числа и характеризуется шелушащимися бляшками, чаще расположенными симметрично на коже разгибательных поверхностей локтей, коленей, волосистой части головы и пояснично-крестцовой области [2–4].

Пустулёзный псориаз характеризуется богатыми нейтрофилами стерильными пустулами, составляет малую часть от общего числа случаев псориаза, может проявляться как локализованным поражением кожи, так

и генерализованными распространенными высыпаниями. Локализованные формы включают ладонно-подошвенный пустулёз, при котором пустулы появляются на подошвах и ладонях, и акродерматит Аллопо, при котором пустулы поражают ногтевой аппарат. Когда ладонно-подошвенный пустулёзный псориаз присутствует наряду с бляшечным псориазом, его называют ладонно-подошвенным пустулёзным псориазом. Генерализованный пустулёзный псориаз (ГПП) имеет несколько вариантов: острая форма, вариант Цумбуша, который связан с системными симптомами; импетиго герпетическое, возникает во время беременности; менее распространенные пустулёзные подтипы: аннулярный пустулёзный псориаз и ювенильный пустулёзный псориаз. Связь с пустулёзным псориазом субкорнеального пустулёзного дерматоза, также известного как болезнь Снеддона-Уилкинсона, еще является предметом дискуссий [1, 3, 5–11].



Рисунок 1. Генерализованный пустулезный псориаз

В то время как патогенез бляшечного псориаза достаточно хорошо изучен, гораздо меньше известно о пустулезных формах псориаза. С иммунологической точки зрения существуют различия: IL-17 играет одну из ведущих ролей в бляшечном псориазе, тогда как цитокиновая ось IL-36 доминирует в пустулезных формах псориаза [12–14]. Генетические исследования показали, что бляшечный и пустулезные формы псориаза различаются по своей этиологии: HLA-Cw6, основной фактор риска бляшечного псориаза, не связан с пустулезными формами псориаза, а мутации в гене, кодирующем антагонист рецептора IL-36 (IL36RN), предрасполагает к пустулезному псориазу, но не к бляшечному псориазу. На сегодняшний день мутации в шести генах (*IL36RN*, *CARD14*, *AP1S3*, *MPO*, *SERPINA3*, *IL1RN*) были определены как генетические предрасполагающие факторы пустулезного псориаза [1, 12, 14, 17, 18].

Клиническая картина часто демонстрирует острую воспалительную реакцию кожи с выраженной эритемой, отеком, множественными пустулами и умеренным шелушением. Возможны кольцевидные и серпигиозные очаги с пустулами, расположенными по периферии воспаленных участков, характерные для аннулярного пустулезного псориаза. Часто пустулы при локализации на ладонях и подошвенных поверхностях имеют коричневый оттенок. Роговой слой отслаивается с характерными тянущимися чешуйками. В стадии разрешения пустулезные поражения трансформируются в эритематозные пятна и бляшки с мелким поверхностным шелушением (рис. 1). При распространенной форме это будет соответствовать эритродермическому псориазу, – состоянию, которое часто следует за распространенным пустулезным псориазом. ГПП имеет высокую тенденцию к переходу в эритродермический

псориаз. Эта тяжелая форма псориаза характеризуется диффузным покраснением, охватывающим не менее 75% площади поверхности тела, мелкопластинчатым шелушением, что уже более характерно для псориаза обыкновенного, но в отличие от него ГПП может быть жизнеугрожающим [1, 3–5, 12, 15].

Диагностика как бляшечного, так и пустулезного псориаза чаще проводится клинически при оценке состояния кожных покровов (табл. 1). При более тяжелом ГПП могут наблюдаться дополнительные клинические проявления, как конъюнктивит, нарушения функции печени, отеки, лихорадка и лейкоцитоз. Такая клиника может привести к ошибочному диагнозу системной инфекции и прекращению иммуносупрессивного лечения. Пустулезный псориаз возникает как осложнение бляшечного псориаза или спонтанно на ранее неизменной коже, что можно подтвердить гистологически.

Гистологические изменения при пустулезном псориазе, развившемся при предшествующем бляшечном, демонстрируют нейтрофильные микроабсцессы в шиповатом и роговом слоях на фоне выраженного акантоза и удлинённых сосочков дермы, характерных для бляшечного псориаза при сочетании двух форм. Пустулезный первичный псориаз патоморфологически представлен содержащими нейтрофилы крупными пустулами под роговым слоем на фоне почти неизменной кожи.

Таблица 1
Клинические формы пустулезного псориаза [12, 19–22]

Тип пустулезного псориаза	Генерализованный пустулезный псориаз Цумбуша	Импетиго герпетиформное (пустулезный псориаз беременных)	Аннулярный пустулезный псориаз	Ювенильный пустулезный псориаз	Ладонно-подошвенный пустулезный псориаз	Акродерматит Аллопо
Клиническая картина	Стерильные субкорнеальные пустулы, которые разрастаются в гнойные озера и связаны с системными симптомами	Субкорнеальные пустулы на эритематозном фоне	Полициклические эритематозные поражения с пустулами по периферии очагов	Представлены в виде кольцевидных поражений с пустулами, похожими на ГПП у взрослых	Стерильные пустулы примерно одинакового диаметра желто-коричневого оттенка на ладонях и подошвах	Образование стерильных пустул, поражающих кончики пальцев рук и ног
Диагностика	Макроскопически видимые пустулы с признаками системного воспаления или без них (лихорадка, повышение уровня воспалительных маркеров, лейкоцитоз)	Возникает во время беременности, также может иметь послеродовые обострения. Типично для третьего триместра беременности. Лихорадка, недомогание, тошнота, диарея, повышение уровня воспалительных маркеров, лейкоцитоз	Более мягкие системные симптомы, чем у ГПП. Часто нет истории псориаза	У больных детей наблюдаются системные изменения, схожие с таковыми у взрослых пациентов с ГПП.	Пустулы на руках и ногах с сопутствующим классическим бляшечным псориазом или без него	Гнойное поражение ногтевого аппарата, часто одностороннее

Примечание: ГПП – генерализованный пустулезный псориаз.

В настоящее время нет достаточных данных о развитии и течении пустулезных форм псориаза. ГПП, наиболее описанный подтип, характеризуется развитием генерализованных стерильных пустул, которые могут иметь острое, подострое и иногда хроническое течение. У пациентов могут быть фазы типичного бляшечного псориаза до или после ГПП [23, 24]. Примерно 65% случаев ГПП возникают у пациентов с предшествующим диагнозом псориаза обыкновенного, однако несмотря на это совпадение, патогенетическая связь между этими состояниями все еще не полностью ясна. Частота рецидивов неизвестна, и существует мало данных о долгосрочном прогнозе ГПП. Процент летальных случаев снижается при анализе публикаций в хронологическом порядке с 30% до 3% [25–27]. Ограничением этих исследований является включение более легких, локализованных подтипов пустулезного псориаза, тем самым недооценивая тяжесть и осложнения ГПП.

Обнаружено, что пустулезный псориаз чаще встречается у женщин, средний возраст начала ГПП составляет 31 год [7]. Начало бляшечного псориаза чаще всего происходит в возрасте 15–22 лет, со вторым, но меньшим пиком начала в возрасте 55–70 лет [28].

Факторы риска

Данные генетических исследований пустулезного псориаза предоставили некоторую основу для понимания возникновения пустулезного псориаза. Дисбиоз микробиоты или воздействие провоцирующих препаратов при наличии генетических предрасполагающих факторов лежит в основе его развития, хотя большая часть доказательств основана на публикациях клинических случаев. Есть о данных о лекарственной провокации: пустулезный псориаз может быть вызван тербинафином, пенициллином, литием, йодом, гидроксихлорохином [29–30]. Нерациональное использование или отмена глюкокортикостероидов является известным провоцирующим фактором, также пустулезный псориаз может возникнуть как парадоксальная реакция на длительное лечение ингибиторами ФНО-альфа. Обнаружена связь бактериальных и вирусных инфекций (*Staphylococcus aureus*, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус) с обострениями ГПП [34, 36]. Курение является известным фактором риска развития ладонно-подошвенного пустулезного псориаза [31–38].

Патогенез

Значительный прогресс продемонстрировали исследования последних лет в прояснении некоторых генетических и иммунологических факторов, вовлеченных в развитие пустулезного псориаза. Патогенетической основой является взаимосвязь цитокинов семейств IL-36 и IL-1 [16]. Цитокины семейства IL-36 являются активаторами аутовоспалительных реакций, которые лежат в основе пустулезного псориаза, о чем свидетельствует быстрый и выраженный клинический ответ, наблюдаемый при ингибировании рецептора IL-36 [39]. В отличие от аутоиммунитета (адаптивного иммунного процесса) аутовоспаление является процессом, при котором клетки

врожденного иммунитета наносят повреждение тканям при отсутствии внешнего стимула. Аутовоспаление может быть инициировано aberrантной продукцией воспалительных цитокинов и/или изменениями в сигнальной системе цитокинов. Аутовоспалительные заболевания вызываются генетическими мутациями в молекулах и путях, которые участвуют во врожденных иммунных реакциях [40, 41].

Продукция IL-1 и IL-36 увеличивается при бляшечных формах псориаза, но она примерно в десять раз выше при пустулезных формах. Терапевтическая блокада ИЛ-1 при ГПП показало некоторую эффективность [42], но ответ значительно более скромный, чем тот, который наблюдается при ингибировании ИЛ-36 [39].

Кератиноциты являются основным источником IL-36 в коже, экспрессия IL-36 активируется другими провоспалительными цитокинами: IL-1, TNF и IL-17A, при этом IL-36 секретируется как полноразмерный «pro-IL-36». При воздействии протеаз, полученных из нейтрофилов, включая эластазу, катепсин G или протеазу 3, цитокины IL-36 расщепляются до укороченную формы, которая имеет более чем в 500 раз большую биологическую активность. Этот усеченный IL-36 вновь воздействует может на кератиноциты через рецептор IL-36 (IL-36R), вызывая еще большую экспрессию IL-36, усиливая порочный круг, а также экспрессию нейтрофильных хемокинов (CXCL1, CXCL2, CXCL6 и CXCL8 (IL-8)), которые привлекают все большее количество нейтрофилов в кожу [12].

Основные протеазы, которые вовлечены в обработку цитокинов IL-36, включают нейтрофильные протеазы катепсин G, эластазу, протеиназу-3 нейтрофильные внеклеточные ловушки, которые в избытке присутствуют в пустулезных псориазических поражениях кожи, служащими платформами для их обработки и активации. Такая обработка увеличивает биологическую активность цитокинов IL-36 примерно в 500 раз (рис. 2) [14, 43, 44].

IL-36 активно экспрессируется кератиноцитами кожи, экспрессия может быть усилена провоспалительными цитокинами IL-1, TNFα и IL-17A других иммунных клеток (DC-дендритных клеток; CD4+ Т-клеток). Связывание IL36 стимулирует сигнальные пути ядерного фактора каппа b (NF-κB) и митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK). Отрицательные регуляторы цепи – ингибиторы сериновой протеазы, SERPINA1 и SERPINA3, подавляют активность протеазы (рис. 2) [12].

IL-36 также действует на Т-клетки и на дендритные. В последних клетках активация IL-36 способствует созреванию и увеличивает экспрессию главного комплекса гистосовместимости МНС класса II вместе с костимулирующими молекулами CD80 и CD86 в дополнение к стимулированию секреции провоспалительных цитокинов, включая IL-1, IL-23, TNF и IL-6 [45, 46]. IL-36 приводит к индукции IFN-γ, IL-4 и IL-17 Т-клетками и способствует увеличению Т-клеток CD4 и продукции IL-17A при ГПП [45,47,48]. Эта активация и вклад как Т-клеток, так и дендритных клеток в реакции, опосредованные IL-36, могут объяснить терапевтическую эффективность ингибиторов TNF или IL-17A у многих пациентов с ГПП [45, 48, 49].

Лечение

Пустулезный псориаз трудно поддается лечению, и пока нет одобренных препаратов специально для терапии этого заболевания. Ранее терапевтические возможности были ограничены циклоспорином, метотрексатом и ацитретином в качестве терапии первой линии, часто с различными ответами на лечение [51]. За последние два десятилетия многие из существующих биологических препаратов, одобренных для бляшечного псориаза, использовались для лечения пациентов с пустулезным псориазом. Было показано, что ингибитор ФНО-альфа инфликсимаб эффективен в случаях и небольших сериях случаев пациентов с острым ГПП [52]. Однако следует отметить, что парадоксальный псориаз может возникнуть после лечения ингибиторами ФНО-альфа, и они часто имеют пустулезную природу, проявляясь чаще всего как ладонно-подошвенный пустулёз [53, 54]. Было обнаружено, что устекинумаб, который нацелен на общую субъединицу р40 ИЛ-12 и ИЛ-23, показывает эффективность у четырех пациентов с ГПП; но у троих из них уже был бляшечный псориаз, что затрудняло интерпретацию результатов [55]. Устекинумаб также продемонстрировал умеренную терапевтическую эффективность при ладонно-подошвенном пустулёзе [56, 57]. Анакинра – блокатор

ИЛ-1, рекомбинантный ингибитор ИЛ-1РА, показал свою эффективность у одного пациента с анамнезом бляшечного псориаза и ГПП [42]. Аналогичным образом, гевокизумаб, новый ингибитор ИЛ-1β, продемонстрировал эффект у двух пациентов с ГПП без предшествующего анамнеза бляшечного псориаза [59]. Другой ингибитор ИЛ-1β, канакинумаб, показал успешные результаты лечения у пациента с тяжелой формой ГПП и частичный ответ у двух пациентов с тяжелой формой ладонно-подошвенного пустулёза [60, 61]. Совсем недавно было показано, что моноклональное антитело, нацеленное на рецептор ИЛ-36 (спесолимаб), эффективно по данным исследований у пациентов с ГПП, причем у всех пациентов наблюдалось быстрое улучшение состояния кожи в течение 4 недель после введения однократной дозы спесолимаба [39]. Терапевтический ответ на ингибитор ИЛ-17А секукинумаб был показан в открытом однокрупном исследовании 12 японских пациентов с ГПП в течение 16 недель [49]. Другое исследование, изучающее клинический ответ на лечение екукинумабом при ладонно-подошвенном пустулёзе, показало скромное улучшение на 16 неделе, при этом 27% пациентов достигли 75% улучшения по сравнению с исходным уровнем [58].

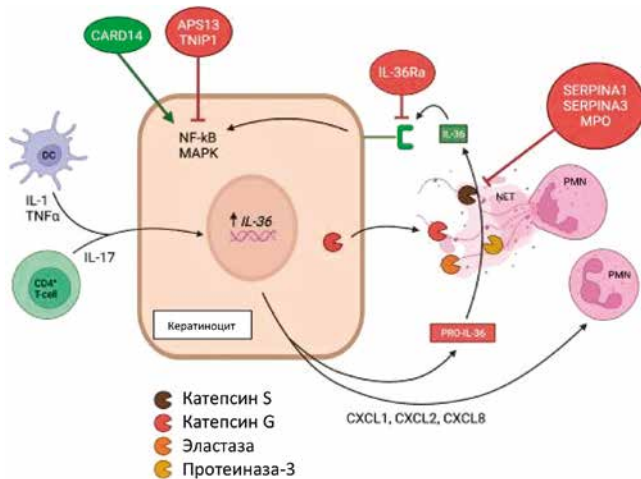


Рисунок 2. Патогенез пустулёзного псориаза (адаптировано из Young K.Z. с соавт. [50])

Нетакимаб в терапии ГПП

Нетакимаб – оригинальное моноклональное антитело, блокирующее ИЛ-17А, разработанное российской биотехнологической компанией «БИОКАД». Препарат зарегистрирован для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза, псориазического артрита и анкилозирующего спондилита [62]. Учитывая знания о патогенезе ГПП и результаты успешного использования препаратов из группы ингибиторов ИЛ-17А, эффективность нетакимаба у данной категории пациентов прогнозируема, что доказывает следующая серия клинических случаев.

Ответ на лечение генерализованного пустулезного псориаза оценивается с помощью индекса GPPASI (General Pustular Psoriasis Area and Severity Index). Это модифицированная версия шкалы площади и тяжести псориаза (PASI), в которой оценка инфильтрации заменена оценкой пустулизации.

Обобщив результаты 4 случаев лечения нетакимабом пациентов с ГПП отмечено, что у всех четырех пациентов наблюдалось выраженное очищение и снижение показателя площади и тяжести генерализованного пустулезного псориаза (GPPASI) в течение первой недели после первой инъекции с последующим значительным улучшением к 1 месяцу наблюдения и почти полным или полным очищением кожи к 10 неделе терапии (рис. 3) Было обнаружено, что нетакимаб успешно приводит к ремиссии пациентов, демонстрируя быстрое очищение и далее обеспечивает длительную ремиссию кожного процесса. Особенно важно, что при развитии ГПП на фоне предшествующего псориаза бляшечного и псориазического артрита продолжение поддерживающей терапии нетакимабом соответствует показаниям и оказывает лечебное стойкое воздействие на все проявления осложненной формы псориаза.

Динамика индекса GPPASI
(Generalized Pustular Psoriasis Area and Severity Index)

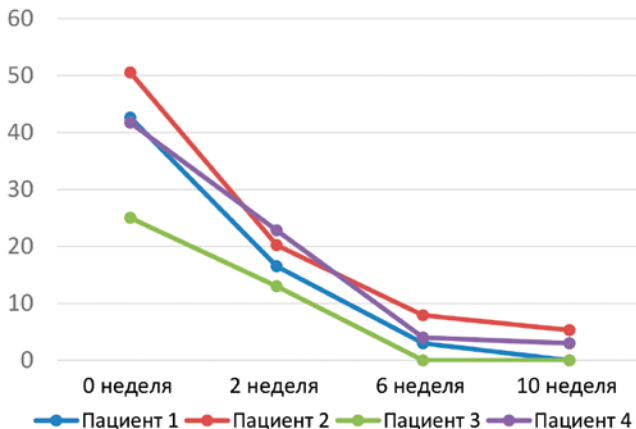


Рисунок 3. Динамика индекса GPPASI у пациентов с генерализованным пустулёзным псориазом на фоне терапии нетакимабом

Клинический пример

Пациент М.: молодая женщина 32 лет обратилась с жалобами на приступообразное появление красных пятен и «гнойничков», сопровождающиеся жжением и болезненностью; недомогание, повышение температуры в вечернее время до 37.5 градусов Цельсия.

Anamnesis morbi: считает себя больной с 13-летнего возраста, когда впервые появились высыпания на волосистой части головы, начало заболевания ни с чем не связывает. Наблюдалась у дерматолога с диагнозом псориаз обыкновенный, для контроля над высыпаниями использовала топические стероиды с хорошим эффектом.

С 2020 года после родов и сильного стресса высыпания приобрели распространенный характер, и впервые появились пустулезные элементы. Получала амбулаторное лечение в частной клинике с назначением системных стероидов, – высыпания регрессировали на фоне лечения и появлялись снова после отмены терапии. В 2021 году на фоне наступления следующей беременности отметила, что высыпания стали появляться реже, контролировала их возникновение наружными стероидами. В конце 2022 года на фоне родов и эмоционального потрясения – обострение псориаза с появлением пустулизации. В период кормления грудью назначение системной базисной иммуносупрессивной терапии не было возможным, прошла курс фототерапии, использовала наружные препараты. На фоне лечения высыпания постоянно рецидивировали, самостоятельно делала инъекции дексаметазона. Осенью 2023 года появились вышперечисленные жалобы, патологический процесс стал носить прогрессирующий характер (рис. 4). В январе 2024 года пациентке была назначена генно-инженерная биологическая терапия: натакимаб 120 мг (60мг+60мг) подкожно согласно стандартной схеме 0, 1, 2 недели лечения, далее каждые 4 недели поддерживающие инъекции по 120 мг.

Динамика клинических проявлений отражена на рисунках, демонстрирующих выраженный эффект натакимаба при лечении ГПП уже в первые недели терапии в виде регресса высыпаний,

эритемы, отечности, шелушения (рис. 5). Субъективно пациентка отмечала значительное облегчение состояния – уменьшение боли, зуда, отсутствие повышения температуры в первую неделю терапии, далее улучшение состояния кожи позволило нормализовать образ жизни, определенно повысив её качество. Регресс высыпаний был еще более активный к 4-й неделе терапии натакимабом (рис. 6), к 10 неделе кожный процесс полностью разрешился. Поддерживающая терапия натакимабом в дальнейшем дала возможность поддерживать стойкую ремиссию.

В настоящее время пациентка продолжает терапию натакимабом, обеспечивающего полный контроль над псориазом и состояние чистой кожи.

Заключение

В последние годы был достигнут огромный прогресс в расширении понимания патогенеза пустулезного псориаза: идентификация предрасполагающих генетических факторов и определение новых терапевтических мишеней, таких как IL-36. Однако известные генетические маркеры объясняют не все случаи пустулезного псориаза, необходимы исследования, которые помогут выявить другие предрасполагающие генетические варианты, взаимосвязь между формами пустулезного псориаза, их течение и прогноз, а также исследование сложных взаимодействий между различными протеазами и их ингибиторами.



Рисунок 4. Прогрессирующий генерализованный пустулезный псориаз до начала терапии натакимабом



Рисунок 5. Клиническая картка после 1-й инъекции натакимаба (120 мг) через 1 неделю



Рисунок 6. Клиническое картка после 3-х инъекций нетакимаба (по 120 мг) – 3 недели терапии



Рисунок 7. Клиническое картка после 13-й инъекции нетакимаба (по 120 мг) – 39 недель терапии

Генерализованный пустулезный псориаз является тяжелым кожным процессом, сопровождающимся лихорадкой, нарушением общего состояния, значительно нарушающим качество жизни, возможным летальным исходом. Лечение ГПП остается сложной задачей. Клинические данные и исследования подтверждают низкую эффективность стандартной терапии псориаза (ацитретина, метотрексата, циклоспорина) [4, 7, 8, 11]. Тяжесть общего состояния в ряде случаев требует одномоментного назначения двух системных препаратов, в том числе и системных глюкокортикостероидов, что связано с высоким риском токсичности и развитием резистентности. Биологические препараты, нацеленные на ИЛ-36, пока остаются недоступными для практической деятельности.

Продемонстрированная в данной статье эффективность терапии нетакимаба в лечении ГПП дает возможность рассмотреть его использование в практике дерматолога при лечении этой тяжелой формы псориаза. Лечение ингибитором ИЛ17 нетакимабом во всех случаях позволило добиться выраженного клинического эффекта: купирование субъективных ощущений, нормализация общего состояния, разрешение кожного процесса и достижение ремиссии. Ни у одного из пациентов не было отмечено побочных реакций, – не наблюдалось токсических изменений печени и кровяной системы, характерных для ретиноидов и цитостатиков.

Терапия блокатором интерлейкина-17А нетакимабом демонстрирует быстрое начало действия, высокую эффективность и безопасность в лечении всех форм псориазической болезни, в том числе не вызывает сомнений и при генерализованном пустулезном псориазе по данным наших наблюдений.

Список литературы / References

1. Sarac G, Koca IT, Baglan T. A brief summary of clinical types of psoriasis. *North Clin. Istanbul*. 2016;3:79–82.
2. Rendon A, Schakel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:1475.
3. Круглова Л.С., Бакулев Л.А., Коротаева Т.В. и др. «Псориаз», 2022 г. Kruglova L.S., Bakulev L.A., Korotaeva T.V., et al., "Psoriasis", 2022. (In Russ.).
4. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clin. Dermatol.* 2007;25:535–546.
5. Gooderham MJ, Van Voorhees AS, Lebwohl MG. An update on generalized pustular psoriasis. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2019;15:907–919.
6. Bissonnette R, et al. Palmoplantar pustular psoriasis (PPPP) is characterized by activation of the IL-17A pathway. *J. Dermatol. Sci.* 2017;85:20–26.
7. Twelves S, et al. Clinical and genetic differences between pustular psoriasis subtypes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019;143:1021–1026.
8. Bangale-Daflapurkar S, Danve A. Pustular psoriasis of pregnancy successfully treated with cyclosporine. *Am. J. Ther.* 2016;23: e1250–e1252.
9. Owczarczyk-Saczonek A, Znajewska-Pander A, Owczarek W, Maciejewska-Radomska A, Placek W. Clinicopathologic retrospective analysis of annular pustular psoriasis. *Acta Dermatovenerol. Alp. Pannonica Adriat.* 2018;27:215–219.
10. Huang YW, Tsai TF. Juvenile-onset pustular psoriasis: case series and literature review. *Br. J. Dermatol.* 2020;182:816–817.
11. Sanchez NP, Pery HO, Muller SA, Winkelmann RK. Subcorneal pustular dermatosis and pustular psoriasis. A clinicopathologic correlation. *Arch. Dermatol.* 1983;119:715–721.
12. Uppala R, Tsai LC, Harms PW, Wang B, Billi AC, Maverakis E, Michelle Kahlenberg J, Ward NL, Gudjonsson JE. «Autoinflammatory psoriasis»-genetics and biology of pustular psoriasis. *Cell Mol Immunol.* 2021;18(2):307–317.
13. Круглова Л.С., Моисеев С.В. Блокада интерлейкина-17 – новые горизонты эффективности и безопасности в лечении псориаза. *Клиническая фармакология и терапия.* 2017;2:5–12.
14. Kruglova L.S., Moiseev S.V. Blockade of interleukin-17 – new horizons of efficacy and safety in the treatment of psoriasis. *Clinical pharmacology and therapy.* 2017;2:5–12. (In Russ.). Johnston A, et al. IL-1 and IL-36 are dominant cytokines in generalized pustular psoriasis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017;140:109–120.
15. Navarini AA, et al. European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2017;31:1792–1799.
16. Onoufriou A, et al. Mutations in IL36RN/IL1F5 are associated with the severe episodic inflammatory skin disease known as generalized pustular psoriasis. *Am. J. Hum. Genet.* 2011;89:432–437.

17. Boutef MA, et al. Distinct expression of interleukin (IL)-36alpha, beta and gamma, their antagonist IL-36Ra and IL-38 in psoriasis, rheumatoid arthritis and Crohn's disease. *Clin. Exp. Immunol.* 2016;184:159–173.
18. Aksenitjevich I, et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N. Engl. J. Med.* 2009;360:2426–2437.
19. Liang Y, Sarkar MK, Tsoi LC, Gudjonsson JE. Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease. *Curr. Opin. Immunol.* 2017;49:1–8.
20. Trivedi MK, Vaughn AR, Murase JE. Pustular psoriasis of pregnancy: current perspectives. *Int J. Women's Health.* 2018;10:109–115.
21. Ross MG, Tucker DC, Hayashi RH. Impetigo herpeticiformis as a cause of postpartum fever. *Obstet. Gynecol.* 1984;64:495–515.
22. Yamashita T, et al. An effective and promising treatment with adalimumab for impetigo herpeticiformis with postpartum flare-up. *Int J. Dermatol.* 2019;58:350–353.
23. Choon SE, et al. Clinical profile, morbidity, and outcome of adult-onset generalized pustular psoriasis: analysis of 102 cases seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *Int J. Dermatol.* 2014;53:676–684.
24. Baker H, Ryan TJ. Generalized pustular psoriasis. A clinical and epidemiological study of 104 cases. *Br. J. Dermatol.* 1968;80:771–793.
25. Ryan TJ, Baker H. The prognosis of generalized pustular psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 1971;85:407–411.
26. Zelicson BD, Muller SA. Generalized pustular psoriasis. A review of 63 cases. *Arch. Dermatol.* 1991;127:1339–1345.
27. Feldmeyer L, Heidemeyer K, Yawalkar N. Acute generalized exanthematous pustulosis: pathogenesis, genetic background, clinical variants and therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17:1214.
28. Larsabal M, et al. GENIPSO: a French prospective study assessing instantaneous prevalence, clinical features and impact on quality of life of genital psoriasis among patients consulting for psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2019;180:647–656.
29. Ozturk G, et al. Generalized pustular eruptions due to terbinafine. *Cutan. Ocul. Toxicol.* 2012;31:81–84.
30. Gammoudi R, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by oxacillin confirmed by patch testing. *Contact Dermatol.* 2018;79:108–110. 31. Webster GF. Pustular drug reactions. *Clin. Dermatol.* 1993;11:541–543.
31. Абдулганиева Д. И., Бакуев А. А., Белоусова Е. А., Знаменская Л. Ф., Коротаева Т. В., Круглова Л. С., Кокхан М. М., Лила А. М., Хайрутдинов В. Р., Халиф И. Л., Хобеиш М. М. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методикам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуно-воспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона). *Современная ревматология.* 2018;3:4–18.
- Abdulganieva D. I., Bakuev A. A., Belousova E. A., Znamenskaya L. F., Korotaeva T. V., Kruglova L. S., Kokhan M. M., Lila A. M., Khairutdinov V. R., Khalif I. L., Khibeish M. M. Draft interdisciplinary recommendations for diagnostics, methods for assessing the degree of activity, therapeutic efficacy and the use of genetically engineered biological drugs in patients with combined immunoinflammatory diseases (psoriasis, psoriatic arthritis, Crohn's disease). *Modern Rheumatology.* 2018;3:4–18. (In Russ.).
32. Saeki H, et al. Juvenile pustular psoriasis associated with steroid withdrawal syndrome due to topical corticosteroid. *J. Dermatol.* 2008;35:601–603. 33. Vasconcellos JB, et al. Paradoxical psoriasis after the use of anti-TNF in a patient with rheumatoid arthritis. *Braz. Dermatol.* 2016;91:137–139.
33. Соколовский Е. В., Круглова Л. С., Понич Е. С. "Болевые" точки системной терапии биологическими препаратами при псориазе. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2015; 6:32–38.
- Sokolovsky E. V., Kruglova L. S., Ponich E. S. "Pain" points of systemic therapy with biological drugs for psoriasis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2015; 6:32–38. (In Russ.).
34. Jiyad Z, Moriarty B, Creamer D, Higgins E. Generalized pustular psoriasis associated with Epstein-Barr virus. *Clin. Exp. Dermatol.* 2015; 40: 146–148.
35. Yoneda K, Matsuoka-Shirahige Y, Demitsu T, Kubota Y. Pustular psoriasis precipitated by cytomegalovirus infection. *Br. J. Dermatol.* 2012; 167: 1186–1189.
36. Pouessel G, et al. Childhood pustular psoriasis associated with Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus*. *Pediatr. Dermatol.* 2007; 24: 401–404.
37. Miot HA, Miot LD, Lopes PS, Haddad GR, Marques SA. Association between palmoplantar pustulosis and cigarette smoking in Brazil: a case-control study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2009; 23: 1173–1177.
38. Wilmann-Theis, D. et al. Palmoplantar pustulosis – a cross-sectional analysis in Germany. *Dermatol. Online J.* 23 (2017).
39. Bachelez H, et al. Inhibition of the interleukin-36 pathway for the treatment of generalized pustular psoriasis. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380: 981–983. doi: 10.1056/NEJM1811317. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
40. McDermott MF, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell.* 1999; 97: 133–144.
41. Brydges S, Kastner DL. The systemic autoinflammatory diseases: inborn errors of the innate immune system. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2006; 305: 127–160.
42. Huffmeier U, Watzold M, Mohr J, Schon MP, Mossner R. Successful therapy with anakinra in a patient with generalized pustular psoriasis carrying IL36RN mutations. *Br. J. Dermatol.* 2014; 170: 202–204.
43. Henry CM, et al. Neutrophil-derived proteases escalate inflammation through activation of IL-36 family cytokines. *Cell Rep.* 2016; 14: 708–722.
44. Clancy DM, Henry CM, Sullivan GP, Martin SJ. Neutrophil extracellular traps can serve as platforms for processing and activation of IL-1 family cytokines. *FEBS J.* 2017; 284: 1712–1725.
45. Vigne S, et al. IL-36R ligands are potent regulators of dendritic and T cells. *Blood.* 2011; 118: 5813–5823.
46. Mutamba S, Allison A, Mahida Y, Barrow P, Foster N. Expression of IL-1Rrp2 by human myelomonocytic cells is unique to DCs and facilitates DC maturation by IL-1F8 and IL-1F9. *Eur. J. Immunol.* 2012; 42: 607–617.
47. Arakawa A, et al. Unopposed IL-36 activity promotes clonal CD4(+) T-cell responses with IL-17A production in generalized pustular psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* 2018; 138: 1338–1347.
48. Benoit S, Toksoy A, Brocker EB, Gillitzer R, Goebeler M. Treatment of recalcitrant pustular psoriasis with infliximab: effective reduction of chemokine expression. *Br. J. Dermatol.* 2004; 150: 1009–1012.
49. Imafuku S, et al. Efficacy and safety of secukinumab in patients with generalized pustular psoriasis: a 52-week analysis from phase III open-label multicenter Japanese study. *J. Dermatol.* 2016; 43: 1011–1017.
50. Young K. Z. Sarkar MK, Gudjonsson JE. Pathophysiology of generalized pustular psoriasis. *Exp Dermatol.* 2023 Aug;32(8):1194–1203.
51. Robinson A, et al. Treatment of pustular psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012; 67: 279–288.
52. Torii H, Nakagawa H. Japanese Infliximab Study Investigators Long-term study of infliximab in Japanese patients with plaque psoriasis, psoriatic arthritis, pustular psoriasis and psoriatic erythroderma. *J. Dermatol.* 2011; 38: 321–334.
53. Kimura U, et al. Generalized pustular psoriasis-like eruptions induced after the first use of adalimumab in the treatment of psoriatic arthritis. *J. Dermatol.* 2012; 39: 286–287.
54. Wendling D, et al. Onset or exacerbation of cutaneous psoriasis during TNFalpha antagonist therapy. *Jt. Bone Spine.* 2008; 75: 315–318.
55. Arakawa A, Ruzicka T, Prinz JC. Therapeutic efficacy of interleukin 12/interleukin 23 blockade in generalized pustular psoriasis regardless of IL36RN mutation status. *JAMA Dermatol.* 2016; 152: 825–828.
56. Bissonnette R, et al. Increased expression of IL-17A and limited involvement of IL-23 in patients with palmo-plantar (PP) pustular psoriasis or PP pustulosis; results from a randomised controlled trial. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2014; 28: 1298–1305.
57. Husson B, et al. Efficacy and safety of TNF blockers and of ustekinumab in palmoplantar pustulosis and in acrodermatitis continua of Hallopeau. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 10.1111/jdv.16265 (2020).
58. Mrowietz U, et al. Secukinumab for moderate-to-severe palmoplantar pustular psoriasis: results of the 2PRECISE study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019; 80:1344–1352.
59. Mansouri B, Richards L, Menter A. Treatment of two patients with generalized pustular psoriasis with the interleukin-1beta inhibitor gevokizumab. *Br. J. Dermatol.* 2015; 173: 239–241.
60. Skendros P, et al. Successful response in a case of severe pustular psoriasis after interleukin-1beta inhibition. *Br. J. Dermatol.* 2017; 176: 212–215.
61. Mansouri B, Kivelevitch D, Campa M, Menter A. Palmoplantar pustular psoriasis unresponsive to the interleukin-1beta antagonist canakinumab. *Clin. Exp. Dermatol.* 2016; 41: 324–326.
62. Инструкция к препарату Эфлейра (нетакимаб), <https://www.rlsnet.ru/drugs/efleira-80199>
- Instructions for the drug Efeira (netakimab), <https://www.rlsnet.ru/drugs/efleira-80199>

Статья поступила / Received 21.10.2024

Получена после рецензирования / Revised 26.10.2024

Принята в печать / Accepted 28.10.2024

Сведения об авторах

Шатохина Евгения Афанасьевна, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии¹, ведущий научный сотрудник². E-mail: e.a.shatokhina@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0238-6563

Егошина Ирина Геннадьевна, врач-дерматовенеролог, заведующая отделением³. E-mail: gratis72@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5313-0624

Бридан-Ростовская Анна Сергеевна, ординатор кафедры дерматовенерологии и косметологии¹. E-mail: abridan@bk.ru. ORCID: 0009-0004-3764-4034

Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии¹. E-mail: kruglovals@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5044-5265

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

²ФГБУ «Медицинский научно-образовательный институт Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова», Москва

³ГУ «Кубасский клинический кожно-венерологический диспансер», Кемерово

Автор для переписки: Шатохина Евгения Афанасьевна. E-mail: e.a.shatokhina@gmail.com

Для цитирования: Шатохина Е. А., Егошина И. Г., Бридан-Ростовская А. С., Круглова Л. С. Современные представления о пустулезном псориазе: патогенез, диагностика, лечение. *Медицинский алфавит.* 2024; (25): 73–79. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-25-73-79>

About authors

Shatokhina Evgeniya A., DM Sci (habil.), professor at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology¹, leading researcher². E-mail: e.a.shatokhina@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0238-6563

Egoshina Irina G., dermatovenereologist, head of Dept³. E-mail: gratis72@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5313-0624

Bridan-Rostovskaya Anna S., resident at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology¹. E-mail: abridan@bk.ru. ORCID: 0009-0004-3764-4034

Kruglova Larisa S., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology¹. E-mail: kruglovals@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5044-5265

¹Central State Medical Academy) Department of Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow, Russian

²Medical Research and Educational Institute of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

³Kuzbass Clinical Dermatovenereological Dispensary, Kemerovo, Russia

Corresponding author: Shatokhina Evgeniya A. E-mail: e.a.shatokhina@gmail.com

For citation: Shatokhina E. A., Egoshina I. G., Bridan-Rostovskaya A. S., Kruglova L. S. Current concepts of pustular psoriasis: pathogenesis, diagnosis, treatment. *Medical alphabet.* 2024; (25): 73–79. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-25-73-79>