

Красный волосяной лишай

В.П. Адаскевич✉

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Витебск, Республика Беларусь

Аннотация

Красный волосяной лишай (КВЛ, син.: болезнь Девержи, красный волосяной отрубевидный лишай, пситириаз красный волосяной отрубевидный, *pityriasis rubra pilaris*) – редкое идиопатическое папулезно-сквамозное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся фолликулярными роговыми папулами, ладонно-подошвенной кератодермией, шелушащимися бляшками оранжево-красного цвета с характерными очагами непораженной кожи. Гистологически чередующийся паттерн орто- и паракератоза считается отличительной чертой КВЛ (шахматный гиперкератоз). Нарушение регуляции врожденного иммунитета является компонентом патогенеза КВЛ. Врожденные мутации гена CARD14 или сопутствующие антигены, которые могут принимать форму ятрогенных поражений, инфекций или злокачественных новообразований, могут быть начальными пусковыми механизмами заболевания, хотя этиология часто идиопатическая. Классически подразделяют 5 подтипов заболевания в зависимости от возраста начала и клинической картины. КВЛ VI типа ассоциирован с инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека. CARD14-ассоциированная папулезно-сквамозная сыпь и дискоидный дерматит лица представляют собой новые клинические фенотипы КВЛ. Последний оказывает выраженное негативное влияние на качество жизни, а заболевшие подвержены повышенному риску депрессии и суициду. Иксекизумаб, метотрексат и секукинумаб могут рассматриваться как системные препараты 1-го выбора. При наличии противопоказания к иммуносупрессивной терапии рекомендуется прием высоких доз изотретиноина. В качестве дополнительной терапии применяются местные средства, включая кальципотриен, ингибиторы кальциневрина, смягчающие средства и топические кортикостероиды.

Ключевые слова: красный волосяной отрубевидный лишай, болезнь Девержи, патогенез, клиника, диагностика, терапия

Для цитирования: Адаскевич В.П. Красный волосяной лишай. Consilium Medicum. 2024;26(8):485–491. DOI: 10.26442/20751753.2024.8.202860

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Pityriasis rubra pilaris: A review

Vladimir P. Adaskevich✉

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic Belarus

Abstract

Pityriasis rubra pilaris (PRP, syn.: Devergie's disease) is a rare idiopathic papulo-squamous inflammatory skin disease characterized by follicular papules, palmar-plantar keratoderma, scaling plaques of orange-red color with characteristic foci of unaffected skin. Histologically, the alternating pattern of orthokeratosis and parakeratosis is considered a distinctive feature of PRP (staggered hyperkeratosis). A violation of the regulation of innate immunity is a component of the pathogenesis of PRP. Congenital mutations of CARD 14 or concomitant antigens, which can take the form of iatrogenic lesions, infections or malignant neoplasms, can be the initial triggers of the disease, although the etiology is often idiopathic. There are classically five subtypes of the disease, depending on the age of onset and clinical picture. Type VI PRP is associated with infection caused by the human immunodeficiency virus. CARD 14-associated papulosquamous rash and discoid dermatitis of the face represent new clinical phenotypes of PRP. Devergie's disease has a pronounced negative impact on the quality of life, and those who become ill are at increased risk of depression and suicide. Ixekizumab, methotrexate and secukinumab can be considered as systemic drugs of the first choice. If there is a contraindication to immunosuppressive therapy, high doses of isotretinoin are recommended. Topical agents, including calcipotriene, calcineurin inhibitors, emollients and topical corticosteroids, are used as additional therapy.

Keywords: pityriasis rubra pilaris, Devergie disease, pathogenesis, clinic, diagnosis, therapy

For citation: Adaskevich VP. Pityriasis rubra pilaris: A review. Consilium Medicum. 2024;26(8):485–491. DOI: 10.26442/20751753.2024.8.202860

Введение

Красный волосяной лишай (КВЛ, син.: болезнь Девержи, красный волосяной отрубевидный лишай, пситириаз красный волосяной отрубевидный, *pityriasis rubra pilaris*) – редкое идиопатическое папулезно-сквамозное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся фолликулярными роговыми папулами, ладонно-подошвенной кератодермией, шелушащимися бляшками оранжево-красного цвета с характерными очагами непораженной кожи [см. подробнее: 1].

Первый зарегистрированный случай данного заболевания датируется 1835 г. и установлен французским доктором Дж. Клавдием Тарралем, который считал КВЛ разновидностью псориаза [1]. В 1856 г. КВЛ признан отдельным заболеванием доктором Альфонсом Девержи, который назвал это состояние отрубевидным лишаем [1]. В 1889 г. доктор Эрнест Бенье ввел термин "*pityriasis rubra pilaris*", который будет использоваться впоследствии [1].

Эпидемиология

Заболеваемость КВЛ составляет 0,002% (Индия) и 0,02% (Великобритания) соответственно, гендерных различий не наблюдается [2, 3]. Доктор Э. Гриффитс в обращении к члену Британской ассоциации дерматологов в 2003 г. предположил, что распространенность КВЛ достигает 2,5 млн случаев, что в среднем составляет 1 случай на 400 тыс. населения [3]. КВЛ может поражать людей всех возрастов, с незначительными пиками в раннем детстве и у лиц в возрасте 50–60 лет [1–3].

Патогенез и провоцирующие факторы

В патогенезе КВЛ выявлены нарушения регуляции провоспалительных путей интерлейкина (ИЛ)-23/Т-хелперов 17 и нарушение барьерной функции эпидермиса и кожи [1]. Существуют доказательства значительного совпадения патогенеза псориаза и КВЛ, что подтверждается

Информация об авторе / Information about the author

✉ Адаскевич Владимир Петрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. дерматовенерологии и косметологии УО ВГМУ.
E-mail: vitebsk.derma@mail.ru

✉ Vladimir P. Adaskevich – D. Sci. (Med.), Prof., Vitebsk State Medical University. E-mail: vitebsk.derma@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-2680-8599

Рис. 1. Фолликулярные гиперкератотические папулы КВЛ.

успехом биологических агентов терапии псориаза при их использовании для лечения КВЛ [1, 4]. Проведенные генетические исследования предоставляют доказательства того, что мутации гена *CARD14* (caspase recruitment domain family member 14 – семейство доменов рекрутинга каспаз, член 14) связаны в первую очередь с семейным КВЛ (тип V). Показано, что *CARD14* играет роль в активации нуклеарного фактора каппа-би, провоспалительного медиатора [5, 6].

Предложен термин CAPE, или папулезно-сквамозные высыпания, связанные с *CARD14*, описывающим людей с мутациями *CARD14*, которые проявляют признаки псориаза и семейного КВЛ [7]. Перекрытие мутаций *CARD14* и клинических проявлений псориаза и семейного КВЛ предполагает общие пути патогенеза и может стать темой для будущих исследований.

Патофизиология КВЛ до сих пор полностью не изучена, что приводит к неопределенности в отношении того, что вызывает или запускает заболевание. Наиболее часто упоминаемыми провоцирующими факторами являлись бактериальные и вирусные инфекции, вакцинация против коронавирусной инфекции (COVID-19), злокачественные новообразования (ЗНО) и COVID-19 [4]. COVID-19 и вакцинация являются потенциальными причинами и должны учитываться врачами при возникновении КВЛ или КВЛ-подобных высыпаний [4].

Потенциальной причиной может быть ЗНО, что позволяет предположить: КВЛ может быть паранеопластической сылью. С возможной злокачественной опухолью связаны различные дерматологические высыпания или состояния [8]. Сопутствующие ЗНО наблюдались у 8,2–10% людей с КВЛ. Выявлено несколько типов рака: хронический лимфоцитарный лейкоз, холангиокарцинома, рак предстательной железы, миелодиспластический синдром, аденокарцинома легких, недифференцированный метастатический плоскоклеточный рак, рак толстой кишки, папиллярный уротелиальный рак и церебральная менигиома. Предполагается возможная связь между ЗНО и КВЛ, и клиницисты должны знать, что КВЛ или КВЛ-подобные высыпания могут быть связаны с неопознанным раком [1, 4].

Клиника

Классическое проявление КВЛ – фолликулярные гиперкератотические папулы, которые сливаются в распространенные бляшки лососевого цвета, и между этими бляшками обычно можно найти островки неповрежденной кожи (рис. 1). Кроме того, у пациентов с КВЛ часто обнаруживается ладонно-подошвенный гиперкератоз, а также может возникать распространенное поражение кожи с явлениями эритродермии. Однако клинические проявления КВЛ значительно варьируются, и для более точной оценки индивидуального прогноза и выбора лечения необходима клиническая стратификация заболевания [1–3].

Рис. 2. Генерализованный КВЛ с островками неповрежденной кожи.

В 1980 г. доктор W. Griffiths разработал схему классификации КВЛ на основе возраста начала и клинической картины [9]. Он выделил 5 вариантов КВЛ: тип I (классический взрослый), тип II (атипичный взрослый), тип III (классический ювенильный), тип IV (ограниченный ювенильный) и тип V (атипичный ювенильный) [9]. Более поздние исследования показали, что морфологический подтип не предсказывает ответ на терапию или вероятность ремиссии.

КВЛ I типа (классический у взрослых). Является наиболее распространенным подтипом, на долю которого приходится примерно 55% всех случаев КВЛ. Морфологически КВЛ I типа характеризуется папулами лососевого цвета, которые первоначально появляются в фолликулярном распределении, а затем сливаются в бляшки с характерными островками неповрежденной кожи (рис. 2). Заболевание обычно начинается на голове и шее, верхней части туловища с последующим распространением сверху вниз и может прогрессировать до эритродермии (рис. 3). Восковидная ладонно-подошвенная кератодермия вместе с фолликулярными папулами представляют собой важные отличительные признаки КВЛ (рис. 4, 5). Более чем у 80% пациентов могут наблюдаться изменения ногтей, которые могут проявляться в виде утолщения ногтевой пластины, кровоизлияний по типу занозы, подногтевого гиперкератоза или ксантоники [10, 11]. У некоторых больных отмечаются эктропион, боль в суставах, выпадение волос [10, 11]. Ла-

Рис. 3. Начало заболевания с головы и шеи и дальнейшее распространение сверху вниз (цефалокаудальное).



Рис. 4. Восковидная кератодермия ладоней при КВЛ.



бораторное обследование может выявить периферическую эозинофилию [12]. У 72% пациентов заболевание персистирует в среднем в течение 58 мес [10]. Сухость кожи, зуд, покраснение, шелушение, стянутость кожи являются характерными признаками.

КВЛ II типа (атипичный у взрослых). Более редкий подтип КВЛ у взрослых, на долю которого приходится примерно 5% случаев заболевания. КВЛ II типа характеризуется ихтиозоподобной чешуей и выраженным ладонно-подошвенным гиперкератозом. В отличие от КВЛ I типа

Рис. 5. Подошвенная эритема и восковидный гиперкератоз.



цефалокаудального распространения обычно не наблюдается, и поражения, как правило, затрагивают нижние конечности. У пациентов КВЛ II типа отмечается выраженная алопеция [9].

КВЛ III типа (классический юношеский). Составляет приблизительно 10% случаев КВЛ. Это заболевание встречается у детей и похоже на проявления КВЛ I типа, но значительно реже наблюдается эритродермия. При этом подтипе часто поражаются лицо и кисти с меньшим вовлечением туловища и конечностей [9, 13].

КВЛ IV типа (ограниченный ювенильный). Наиболее распространенный вариант КВЛ у детей: на его долю приходится 25% всех случаев заболевания. Он характеризуется очерченными розовыми папулами с преимущественным расположением на разгибательных поверхностях и ахилловом сухожилии. Естественная история КВЛ IV типа изучена недостаточно хорошо, хотя может характеризоваться рецидивирующим течением [9, 14].

КВЛ V типа (атипичный ювенильный). Самый редкий вариант КВЛ у детей, составляющий 5% всех случаев КВЛ. Он часто ассоциируется с мутациями в гене *CARD14* и может рассматриваться как генодерматоз. КВЛ V типа обычно проявляется в первые 2 года жизни и клинически характеризуется экзематозным дерматитом с ихтиозоподобной чешуей. Дополнительные проявления включают фолликулярный гиперкератоз, изменения ногтей (дистальный онихолизис и онихогрифоз) и склеродермоподобные изменения дистальных конечностей [9].

КВЛ VI типа. В 1991 г. A. Blauvelt и соавт. [15] впервые сообщили о 2 случаях КВЛ, возникших на фоне заражения ВИЧ. В 1995 г. E. Miralles и соавт. [16] предложили классифицировать КВЛ, ассоциированный с ВИЧ, как КВЛ VI типа. Этот КВЛ VI типа может быть связан с сопутствующими конглобатными угрями, гнойным гидраденитом или шиповатым лишаем – заболеваниями, которые образуют тетраду фолликулярной окклюзии. У пациентов с VI типом часто развивается эритродермия [17–19].

Таблица 1. Классификация КВЛ в модификации с учетом новых клинических фенотипов и дополнениями [1, 4, 7, 9, 11, 20, 23, 24]

Тип	Название	Клиническая характеристика
I	Классический взрослый	Самый частый тип (55% случаев), эритродермия, островки непораженной кожи, фолликулярный гиперкератоз, ладонно-подошвенная кератодермия с шелушащимися бляшками оранжево-розового цвета
II	Атипичный взрослый	Ихтиозиформные высыпания на голенях, ладонно-подошвенный кератоз, редкие волосы на голове
III	Классический ювенильный	Пожоже на I тип, поражает детей первого десятилетия жизни, генерализованные гиперкератотические фолликулярные папулы и бляшки
IV	Ограниченный ювенильный	Четко очерченные, шелушащиеся бляшки и фолликулярные гиперкератотические папулы, преимущественно на коленях и локтях, ладонях и подошвах
V	Атипичный ювенильный	Начало заболевания – в первые годы жизни и его хроническое течение, семейные случаи; склеродермоподобные поражения кистей и стоп; генерализованный ихтиозиформный дерматит; фолликулярный гиперкератоз
VI	ВИЧ-ассоциированный	Узловато-кистозные и пустулезные акнеформные высыпания. Шиповидные поражения с удлиненными фолликулярными пробками. Эритродермия как частое осложнение
VII	ДДЛ	Дискоидные, папулосквамозные высыпания с преимущественным поражением лица, резистентные к терапии
VIII*	Папулезно-сквамозная сыпь, ассоциированная с CARD14 (CAPE)	Ранний возраст начала заболевания (до 2 лет); хроническое течение; поражение лица с розово-красными пятнами на щеках и подбородке
IX*	Паранеопластический	Связан с гематологическими дисक्रазиями (острый недифференцированный лейкоз, хронический лимфолейкоз и миелодиспластический синдром) и ЗНО солидных органов
X*	Постинфекционный	Острое течение, которому предшествуют симптомы инфекции; нет клинических или лабораторных отклонений; фолликулярные папулы с появлением классического ювенильного КВЛ через несколько недель

*Указанные типы КВЛ еще не имеют четкой стратификации.

Совсем недавно описаны 2 новые формы, которые клинически и гистологически напоминают КВЛ, – папулезно-сквамозная сыпь, ассоциированная с CARD14 (CAPE), и дискоидный дерматит лица (ДДЛ, *facial discoid dermatitis*) [7, 20]. Предложен еще один подтип КВЛ – паранеопластический КВЛ – для описания случаев заболевания, связанных с ЗНО [1].

В 2018 г. В. Craighow и соавт. описали 15 пациентов с CAPE [7]. Разновидности идентифицированы с использованием секвенирования всего экзона для выявления патогенных вариантов в CARD14. Все пациенты были в возрасте до 2 лет, и у всех, кроме 1 больного, было выраженное поражение лица с розово-красными пятнами на щеках и подбородке, за исключением подгубной области. В то время как ранний возраст начала и хронический характер заболевания были совместимы с диагнозом КВЛ V типа, у большинства пациентов отсутствовали склеродермоподобные изменения кистей и стоп, которые классически ассоциируются с КВЛ V типа, хотя у 2 больных наблюдались изменения, похожие на склеродермию. Кроме того, у некоторых пациентов были генерализованные чешуйчатые бляшки, которые больше соответствовали обширному бляшечному псориазу. Таким образом, морфологические особенности CAPE могут сочетаться с псориазом и КВЛ, но они также могут быть классическими для того или иного заболевания (и не сочетаться ни с чем) [7]. Совсем недавно N. Li и соавт. [21] описали эктропион у пациента с CAPE, а T. Takeichi и соавт. [22] сообщили о случае КВЛ с признаками, подобными atopическому дерматиту, что еще больше расширило фенотипический спектр этого состояния.

Дискоидный дерматит лица. В 2010 г. С. Ко и соавт. описали 3 пациентов с дискоидно-папулезными поражениями, ограниченными лицом [23]. Поражения были невосприимчивы к некоторым местным методам лечения, включая противогрибковые препараты, кальципотриен, ретиноиды и местные кортикостероиды (КС). Гистопатология выявила неспецифические псориазоподобные изменения. Авторы предложили термин ДДЛ для определения этого нового клинического фенотипа [23]. После доклада С. Ко и соавт. добавлено несколько дополнительных случаев ДДЛ, подчеркивающих некоторое сходство с КВЛ [24]. В 2018 г. E. Gan и соавт. сообщили еще о 8 случаях ДДЛ – у 1 из этих пациентов развился КВЛ II типа, что позволяет предположить связь между этими 2 состояниями [25]. В 2022 г. K. Rурк и соавт. сообщили о случае ДДЛ со значительным улучшением после лечения устекинумабом,

двойным ингибитором ИЛ-12/23, обычно используемым при КВЛ [26]. Отличный ответ на лечение устекинумабом может указывать на общий патогенез между ДДЛ и КВЛ, что еще больше подтверждает предположение о том, что эти 2 заболевания относятся к одному спектру. Учитывая эти общие признаки, некоторые авторы предположили, что ДДЛ может быть классифицирован как новый вариант КВЛ (КВЛ типа VII) [20].

Паранеопластический КВЛ. Сообщалось о множестве новообразований, связанных с КВЛ, включая как гематологические дисক্রазии (острый недифференцированный лейкоз, хронический лимфолейкоз и миелодиспластический синдром), так и ЗНО солидных органов (карциноматоз брюшной полости, рак молочной железы, бронхогенную карциному, холангиокарциному, аденокарциному толстой кишки, гепатоцеллюлярную карциному, саркому Капоши, карциному гортани, карциному Меркеля, немелкоклеточный рак легкого, рак предстательной железы, аденокарциному легкого и почечно-клеточную карциному) [27]. Некоторые авторы предположили, что КВЛ может представлять собой паранеопластический феномен, и поэтому предложен паранеопластический КВЛ в качестве нового подтипа заболевания [1, 11].

Основные клинические особенности CAPE, ДДЛ, КВЛ VI типа и подтипов Гриффитс представлены в табл. 1.

Диагностика и дифференциальный диагноз

Диагноз КВЛ устанавливается на основании жалоб пациента, семейного анамнеза, характерной клинической картины заболевания, данных гистологического исследования (биопсии кожи). Исследования не выявили серологических или иммуногистохимических маркеров, которые могли бы помочь в диагностике [1, 4].

Гистология. КВЛ классически проявляется неравномерным псориазоформным акантозом эпидермиса и характерным расположенным выше «шахматным» рисунком паракератоза, чередующимся вертикальным и горизонтальным орто- и паракератозом. Может также наблюдаться закупорка фолликулов с паракератозом, расширяющим отверстие фолликула. Обнаружение толстых, а не тонких супрапиллярных пластинок и отсутствие нейтрофилов в роговом слое могут помочь отличить КВЛ от псориаза. Обычно при КВЛ зернистый слой нормальный или утолщен под участками паракератоза при гистологическом исследовании. Кроме того, сообщалось о вариабельном поверхностном периваскулярном лимфогистиоцитарном

инфильтрате, иногда о незначительном эпидермальном спонгиозе, эозинофилах и очаговом акантолитическом дискератозе, который гистопатологически напоминает болезнь Гровера, но они не обнаруживаются постоянно [10]. Хотя акантолиз можно наблюдать в более чем 25% случаев, это открытие может дополнительно помочь отличить КВЛ от псориаза [3, 11].

Дифференциальный диагноз КВЛ варьируется в зависимости от подтипа и прогрессирования заболевания. Клинические проявления КВЛ в наибольшей степени совпадают с псориазом. Псориаз может проявляться редким фолликулярным подтипом, но отличительным признаком которого является отсутствие ладонно-подошвенной кератодермии [2, 3]. Другими дополнительными дифференциальными отличиями могут быть те, которые приведены далее.

Поражение волосистой части головы. Раннее заболевание кожи головы, вызванное КВЛ, может варьировать от мелких до более крупных пластинчатых чешуек, обычно на эритематозном основании, и может быть похоже на проявления себорейного дерматита или аллергического контактного дерматита.

Ладонно-подошвенная кератодермия. Характерный красно-оранжевый цвет, вариабельный отек и восковидная поверхность классического КВЛ могут помочь отличить от псориаза, паранеопластического акрокератоза (синдрома Базекса), ихтиоза, наследственной ладонно-подошвенной кератодермии, эритрокератодермии и грибовидного микоза.

Эритродермия. Многие воспалительные заболевания трудно различить при генерализации в эритродермию, включая КВЛ, псориаз, грибовидный микоз, синдром Сезари, атопический дерматит, аллергический контактный дерматит, медикаментозную токсидермию, паранеопластическую эритродермию и идиопатическую эритродермию. Диагноз атипичного КВЛ, в частности, следует устанавливать с осторожностью, поскольку эритродермическая форма грибовидного микоза и синдром Сезари могут во многом имитировать КВЛ, иногда даже демонстрируя характерные островки непораженной кожи. Наличие воспалительного заболевания может помочь в постановке диагноза, хотя у некоторых пациентов с КВЛ имеется личный или семейный анамнез псориаза.

Поражения ногтей. Желто-коричневые гиперкератотические ногти с разнообразными подногтевыми налетами в сочетании с кожными изменениями часто можно принять за псориаз. При КВЛ не происходит изменений, затрагивающих проксимальный матрикс ногтя или ногтевое ложе, таких как ногтевые ямки или масляные пятна, что во многих случаях может помочь отличить от псориаза.

Боль в суставах или мышцах. При КВЛ у взрослых часто наблюдаются артралгии, а истинный воспалительный артрит встречается редко, но иногда присутствует [2]. Однако если пациенты сообщают о слабости, то следует предположить дерматомиозит типа Вонга. Дерматомиозит типа Вонга – редкий вариант, характеризующийся кератотическими фолликулярными папулами, которые могут имитировать КВЛ. Гистологическое исследование показывает фолликулярные и нефолликулярные разрастания эпидермиса, заполненные кератином [2, 3].

Атипичные варианты КВЛ, включая типы II и V, характеризуются ихтиозиформными изменениями, которые следует отличать от других форм приобретенных и врожденных ихтиозов [2, 3].

Терапия КВЛ

Установленного алгоритма лечения КВЛ не существует, поскольку не опубликовано рандомизированных контролируемых исследований, и предлагаемые методы терапии основаны на небольших сериях случаев и отдельных результатах клинических отчетов [28]. Почти все опубликованные данные относятся к КВЛ I типа, в то время как опыт

лечения других клинических типов КВЛ пока немногочисленный и его необходимо накопить. Поскольку КВЛ является редким заболеванием, и у пациентов может наступить спонтанная ремиссия, научно обоснованная оценка его терапевтической ценности затруднена и требует многоцентровых исследований [1, 4, 28].

Проблема местного лечения КВЛ заключается в том, что для получения устойчивых результатов потребуются длительное использование лекарственных средств, но в действительности их применение на больших участках поражения ограничено вследствие повышенной абсорбции, а некоторые местные препараты могут вызвать раздражение. Местные средства, которые оказались многообещающими, особенно при легком течении заболевания, включают эмоленты, кератолитические средства, такие как мочевины, салициловая кислота или препараты, содержащие α -гидроксикислоты, топические КС, тазаротен, кальципотриен и местные ингибиторы кальциневрина [2, 3, 28].

Монотерапия пероральными КС имеет очень ограниченную эффективность при КВЛ, несмотря на то что другие воспалительные дерматозы (например, атопический дерматит и красный плоский лишай) обычно уменьшаются при приеме пероральных КС, однако КВЛ представляет собой заметное исключение.

Наиболее часто используемыми системными методами лечения КВЛ являются ретиноиды, метотрексат и терапия ультрафиолетовым (УФ) облучением. Системный ретиноид ацитретин эффективен в сочетании с узкополосным УФБ, УФА1 и ПУВА/Re-ПУВА (PUVA, P – фотосенсибилизатор [псорален], UVA – длинноволновый спектр УФ). Вследствие возможного фотообострения КВЛ перед лечением рекомендуется провести фототестирование.

Среди системной терапии ретиноиды можно рассматривать как терапию 1-й линии для КВЛ. Дозировка изотретиноина составляла 40 мг 2 раза в день или 2 мг/кг в день. Системная терапия ацитретином (25–50 мг в день) привела к частичному или выраженному клиническому ответу [28, 29]. Отмечена высокая эффективность алитретиноина в дозе 30 мг в день, препарат может быть эффективным при лечении ювенильных форм КВЛ. В клинической практике рекомендуемая суточная доза изотретиноина для взрослых с КВЛ составляет 0,5–1 мг/кг в сутки и 0,3–0,5 мг/кг в сутки ацитретина и этретиноата. Соответствующий режим дозирования системных ретиноидов у детей установлен не так последовательно.

Для пациентов, которые не реагируют на системные ретиноиды или которым противопоказано использование ретиноидной терапии, метотрексат предложен в качестве системной терапии 2-й линии – по крайней мере, в период до эры биопрепаратов. Задокументированный ответ на метотрексат составил только 39%, но другие исследования показали лучшие результаты [9, 28]. Наряду с метотрексатом другие иммунодепрессанты, в частности циклоспорин и азатиоприн, были также эффективны для лечения КВЛ.

За последние 20 лет появление биологических методов лечения изменило терапевтический ландшафт КВЛ [1, 28]. Поскольку КВЛ и псориаз имеют некоторые общие клинические и гистологические характеристики, а биологические препараты, такие как антитела, ингибирующие фактор некроза опухоли α (ФНО- α), ИЛ-12/23p40 и 17A, одобрены для лечения псориаза, эти биологические агенты стали терапевтическим вариантом лечения КВЛ.

Инфликсимаб представляет собой химерное моноклональное антитело, которое связывает провоспалительный цитокин ФНО- α и также может играть решающую роль в развитии КВЛ [1, 28]. В тяжелых или резистентных случаях КВЛ инфликсимаб считается эффективным альтернативным лечением. Комбинация инфликсимаба с метотрексатом или ацитретином описаны как дополнительные возможности КВЛ-терапии [1, 28].

Этанерцепт является биологическим веществом, которое действует как рецептор и связывает как ФНО- α , так и ФНО- β , делая ФНО биологически неактивным [28–30]. Пациентам с КВЛ назначали этанерцепт в дозе 25–50 мг 2 раза в неделю, а некоторые из них получали комбинированную терапию этанерцептом и ацитретином, метотрексатом и УФА1 [28, 29].

Адалимумаб представляет собой моноклональное антитело иммуноглобулина класса G1 с высоким сродством к человеческому ФНО. Терапия адалимумабом была успешной, даже когда она проводилась вторично по сравнению с предыдущими неудачными местными и системными методами лечения (ретиноидами и УФ-терапией) [31].

Для лечения КВЛ использован другой биологический агент, называемый устекинумаб, который представляет собой человеческое моноклональное антитело, нацеленное на субъединицу p40 ИЛ-12 и 23. J. Wohlrab и соавт. впервые сообщили об успешном применении устекинумаба у пациента с КВЛ I типа, который был устойчив к предыдущей схеме (ацитретином и к ПУВА-ванна-терапии) [32]. M. Napolitano и соавт. отметили, что устекинумаб применяли у 18 пациентов, при этом у 14 (78%) из них достигнут выраженный полный ответ, у 2 (11%) – частичный ответ, а у 2 (11%) – отсутствие ответа на терапию [33].

Иксекизумаб, биологический ингибитор ИЛ-17A, назначали взрослым с КВЛ от умеренной до тяжелой степени, что приводило к улучшению клинической тяжести заболевания в среднем на 61,3% через 24 нед без каких-либо серьезных нежелательных явлений [34].

Секукинумаб – это ингибитор ИЛ-17A, который показал многообещающие результаты в лечении КВЛ. В 2022 г. V. Boudreaux и соавт. проведено однократное открытое исследование с участием 12 пациентов с КВЛ, получавших секукинумаб, у 6 из 11 больных индекс распространенности и тяжести псориаза уменьшился и составил ≥ 75 , а у 3 пациентов он достиг 90 [35].

Нужно отметить, что даже с учетом многочисленных опубликованных сообщений о случаях КВЛ их терапия остается сложной задачей, поскольку в настоящее время нет рандомизированных контролируемых исследований, которые бы определяли направление лечения. Согласно имеющейся на данный момент литературе, эффективность применения изотретиноина, иксекизумаба и секукинумаба подтверждается результатами одиночных проспективных исследований. Несмотря на то что метотрексат не изучался в проспективных исследованиях, он широко используется с хорошей выживаемостью пациентов.

В целом иксекизумаб, метотрексат и секукинумаб могут рассматриваться как системные препараты терапии КВЛ I-й линии [1]. Может быть также рекомендован прием высоких доз изотретиноина при наличии противопоказания к иммуносупрессивным препаратам. В качестве дополнительной терапии могут быть использованы местные средства, включая кальципотриен, ингибиторы кальциневрина, смягчающие средства и КС для местного применения. Более новые иммуномодуляторы, такие как апремиласт, бродалумаб, устекинумаб, блокаторы ИЛ-23 и ингибиторы янус-киназы, могут быть эффективны, особенно в резистентных случаях, хотя доказательства в поддержку их применения в основном содержатся в отчетах о случаях и сериях случаев. Лечение должно основываться на совместном принятии решений, с полным обсуждением рисков и преимуществ каждой терапевтической стратегии. Варианты терапии пациентов с КВЛ представлены в табл. 2.

Течение заболевания и прогноз

Течение заболевания хроническое, однако степень его интенсивности варьиабельна. Прогноз лечения КВЛ I типа хороший, поскольку 80% этих пациентов выздоравливают в течение 3 лет. КВЛ II типа – это атипичный вариант

Таблица 2. Возможные варианты терапии КВЛ

Системная терапия		Препарат/метод	Дозировка препарата/продолжительность лечения	
Лекарственная терапия	Базисный уход за кожей	Эмоленты (эмульсия «вода в масле»); кератолитики (мочевина, салициловая кислота)	–	
	Местная терапия	Глюкокортикоиды (средней и высокой степени активности); ингибиторы кальциневрина; аналоги витамина А (тазаротен); витамин D ₃ (кальципотриол)		
		Системные ретиноиды	Изотретиноин	1 мг/кг в день
			Алитретиноин	30 мг в день
	Иммуносупрессивная терапия	Ацитретин	25–50 мг в день	
		Метотрексат	7,5–25 мг в день	
		Азатиоприн	50–200 мг в день	
		Циклоспорин А	5 мг/кг в день	
	Биологические препараты	Инфликсимаб	5 мг/кг	
		Адалимумаб	40 мг/нед	
Устекинумаб		45–90 мг 12 нед		
Секукинумаб		300 мг/нед		
Фототерапия	УФ-терапия	Этанерцепт	50 мг/нед	
		УФБ узкополосный	...	
		УФБ 311 нм	...	
		УФА-1	...	
Дополнительная терапия	Малые молекулы*	ПУВА	...	
		Капсаицин; антигистаминные препараты	–	
		Апремиласт	30 мг 2 раза в день	

*ЗНО в анамнезе.

взрослых, который в 80% случаев имеет хроническое течение (свыше 20 лет). Предыдущие данные показали, что большинство пациентов с КВЛ III типа выздоравливают в течение 3 лет. Более поздние исследования поставили под сомнение это утверждение, ссылаясь на более длительное течение заболевания. У пациентов с КВЛ IV типа наблюдается переменное течение, которое может быть связано со спонтанными ремиссиями и обострениями. Острая форма разрешается через 6 мес; промежуточная форма разрешается через 12 мес; хроническая форма персистирует более 12 мес и может прогрессировать в эритродермию. КВЛ V типа – это наследственное заболевание с классическими характеристиками и без ремиссий. КВЛ VI типа встречается у пациентов с ВИЧ-инфекцией, имеет плохой прогноз и часто не поддается лечению.

Заключение

КВЛ, или болезнь Девержи, – редкое хроническое заболевание кожи, характеризующееся красновато-оранжевыми шелушащимися пятнами, кератотическими фолликулярными папулами и ладонно-подошвенной кератодермией. КВЛ обычно разделяют на 6 клинических подтипов у детей и взрослых, однако в последние годы описаны новые клинические фенотипы. Отличительными клиническими признаками заболевания являются ладонно-подошвенная кератодермия и фолликулярные папулы, сливающиеся в четко очерченные красновато-оранжевые бляшки. Генерализованные подтипы с эритродермией характеризуются очагами непораженной кожи. КВЛ оказывает выраженное негативное влияние на качество жизни, а заболевание подвержены повышенному риску депрессии и суициду [36]. Лечение КВЛ остается сложной задачей.

Хотя молекулярная характеристика КВЛ как заболевания, вызываемого ИЛ-23/Т-хелпером 17, открыла путь для биологического лечения, направленного на патогенез данной болезни, этиология гетерогенного ответа на ее лечение остается неясной.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that he has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации и фотографий.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература / References

- Joshi TP, Duvic M. Pityriasis rubra pilaris: An updated review of clinical presentation, etiopathogenesis, and treatment options. *Am J Clin Dermatol.* 2024;25(2):243-59. DOI:10.1007/s40257-023-00836-x
- Greiling TM, Brown F, Syed HA. Pityriasis rubra pilaris. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
- Brown F, Badri T. Pityriasis rubra pilaris. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482436>. Accessed: 23.05.2024.
- Zhou T, Al Muqrin A, Abu-Hilal M. Updates on pityriasis rubra pilaris: A scoping review. *J Cutan Med Surg.* 2024;28(2):158-66. DOI:10.1177/12034754231223159
- Bertin J, Wang L, Guo Y, et al. CARD11 and CARD14 are novel caspase recruitment domain (CARD)/membrane-associated guanylate kinase (MAGUK) family members that interact with BCL10 and activate NF-kappa B. *J Biol Chem.* 2001;276(15):11877-82. DOI:10.1074/jbc.M010512200
- Scudiero I, Zotti T, Ferravante A, et al. Alternative splicing of CARMA2/CARD14 transcripts generates protein variants with differential effect on NF-kB activation and endoplasmic reticulum stress-induced cell death. *J Cell Physiol.* 2011;226(12):3121-31. DOI:10.1002/jcp.22667
- Craiglow BG, Boyden LM, Hu R, et al. CARD14-associated papulosquamous eruption: A spectrum including features of psoriasis and pityriasis rubra pilaris. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(3):487-94. DOI:10.1016/j.jaad.2018.02.034
- Silva JA, de Carvalho Mesquita K, Igreja AC, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. *An Bras Dermatol.* 2013;88(1):9-22. DOI:10.1590/s0365-05962013000100001
- Griffiths WA. Pityriasis rubra pilaris. *Clin Exp Dermatol.* 1980;5:105-12. DOI:10.1111/j.1365-2230.1980.tb01676.x
- Ross NA, Chung HJ, Li Q, et al. Epidemiologic, clinicopathologic, diagnostic, and management challenges of pityriasis rubra pilaris: A case series of 100 patients. *JAMA Dermatol.* 2016;152(6):670-5. DOI:10.1001/jamadermatol.2016.0091
- Ji-Xu A, Lei DK, Maloney NJ, Worswick S. Clinical course, diagnostic patterns, and treatment outcomes in patients with pityriasis rubra pilaris. *J Am Acad Dermatol.* 2022;87(6):1450-1. DOI:10.1016/j.jaad.2022.07.039
- Ghatnekar S, Shah N, Min MS, et al. Clinical features and eosinophilia in pityriasis rubra pilaris: A multicenter cohort. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86:907-9. DOI:10.1016/j.jaad.2021.03.043
- Yang CC, Shih IH, Lin WL, et al. Juvenile pityriasis rubra pilaris: Report of 28 cases in Taiwan. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(6):943-8. DOI:10.1016/j.jaad.2008.07.054
- Allison DS, El-Azhary RA, Calobrisi SD, Dicken CH. Pityriasis rubra pilaris in children. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(3):386-9. DOI:10.1067/mjd.2002.124619
- Blauvelt A, Nahass GT, Pardo RJ, Kerdel FA. Pityriasis rubra pilaris and HIV infection. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24 24(5 Pt 1):703-5. DOI:10.1016/0190-9622(91)70106-c
- Miralles ES, Núñez M, De Las Heras ME, et al. Pityriasis rubra pilaris and human immunodeficiency virus infection. *Br J Dermatol.* 1995;133(6):990-3. DOI:10.1111/j.1365-2133.1995.tb06939.x
- Nair PA, Sheth N. Atypical adult-onset pityriasis rubra pilaris in an HIV-positive adult male. *Indian J Dermatol.* 2018;63(6):522-4. DOI:10.4103/ijid.IJD_141_18
- Kranyich A, Shuler M. Pityriasis rubra pilaris rapidly cleared with Ixekizumab in an HIV-positive patient. *JAAD Case Rep.* 2022;27:55-7. DOI:10.1016/j.jidcr.2022.07.015
- Williams A, George A, Thomas EA, Koshy JM. Pityriasis rubra pilaris type 6: A case report in an AIDS patient. *Indian J Sex Transm Dis AIDS.* 2020;41(1):100-1. DOI:10.4103/ijstd.IJSTD_120_15
- Allegue F, Fachal C, Iglesias B, Zulaica A. Facial discoid dermatosis: a new variant of pityriasis rubra pilaris? *Actas Dermosifiliogr.* 2022;113(7):728-31. DOI:10.1016/j.ad.2021.01.006
- Li N, Tao J, Zhang J, et al. A novel mutation in a CARD14-associated papulosquamous eruption. *Pediatr Dermatol.* 2023;40(4):706-9. DOI:10.1111/pde.15254
- Takeichi T, Terawaki S, Kubota Y, et al. A patient with CARD14-associated papulosquamous eruptions showing atopic dermatitis-like features. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(1):e58-9. DOI:10.1111/jdv.16799
- Ko CJ, Heald P, Antaya RJ, Bologna JL. Facial discoid dermatosis. *Int J Dermatol.* 2010;49(2):189-92. DOI:10.1111/j.1365-4632.2009.04206.x
- Salman A, Tekin B, Berenjian A, et al. Facial discoid dermatosis: A further case of a novel entity. *J Dermatol.* 2015;42(11):1132-3. DOI:10.1111/1346-8138.13045
- Gan EY, Ng SK, Goh CL, Lee SSJ. Recalcitrant psoriasisiform dermatosis of the face: is it related to pityriasis rubra pilaris? *J Cutan Pathol.* 2018;45(7):491-7. DOI:10.1111/cup.13148
- Rypka KJ, Fulk TS, Afsaneh A, et al. Improvement of facial discoid dermatosis with ustekinumab treatment. *JAMA Dermatol.* 2022;158(9):1079-80. DOI:10.1001/jamadermatol.2022.2478
- Davis AE, Raine BE, Swartzman I, et al. Rethinking pityriasis rubra pilaris as a paraneoplastic syndrome: two cases of pityriasis rubra pilaris with concomitant underlying malignancy. *JAAD Case Rep.* 2023;32:90-5. DOI:10.1016/j.jidcr.2022.12.007
- Roenneberg S, Biedermann T. Pityriasis rubra pilaris: algorithms for diagnosis and treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(6):889-98. DOI:10.1111/jdv.14761
- Naidoo A, Sibbald C, Fleming PJ, Piguat V. Use of biologics in pityriasis rubra pilaris refractory to first-line systemic therapy: A systematic review. *J Cutan Med Surg.* 2020;24(1):73-8. DOI:10.1177/1203475419887731
- Kromer C, Sabat R, Celis D, Mössner R. Systemic therapies of pityriasis rubra pilaris: A systematic review. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019;17(3):243-59. DOI:10.1111/ddg.13718
- Wassef C, Lombardi A, Rao BK. Adalimumab for the treatment of pityriasis rubra pilaris: A case report. *Cutis.* 2012;90(5):244-7.
- Wohlrab J, Krefl B. Treatment of pityriasis rubra pilaris with ustekinumab. *Br J Dermatol.* 2010;163(3):655-6. DOI:10.1111/j.1365-2133.2010.09855.x
- Napolitano M, Lembo L, Fania L, et al. Ustekinumab treatment of pityriasis rubra pilaris: A report of five cases. *J Dermatol.* 2018;45(2):202-6. DOI:10.1111/1346-8138.14114
- Haynes D, Strunck JL, Topham CA, et al. Evaluation of ixekizumab treatment for patients with pityriasis rubra pilaris: A single-arm trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156(6):668-75. DOI:10.1001/jamadermatol.2020.0932
- Boudreaux BW, Pincelli TP, Bhullar PK, et al. Secukinumab for the treatment of adult-onset pityriasis rubra pilaris: A single-arm clinical trial with transcriptomic analysis. *Br J Dermatol.* 2022;187(5):650-8. DOI:10.1111/bjd.21708
- Ji-Xu A, Lei DK, Worswick S, et al. Patient and disease characteristics associated with psychiatric symptoms and impaired quality of life in pityriasis rubra pilaris. *Br J Dermatol.* 2022;187(6):1024-6. DOI:10.1111/bjd.21792

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.06.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.09.2024



OMNIDOCTOR.RU