

Теплюк Н.П.¹, Шимановский Н.Л.², Рувинова П.М.¹

Болезнь Девержи: что нового? Обзор литературы

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Россия

В статье проанализированы научные публикации по этиологии и патогенезу красного отрубевидного волосяного лишая – болезни Девержи. Также представлена актуальная классификация и систематизированы современные методы фармакотерапии. Обозначены проблемные вопросы и обоснована необходимость проведения клинических исследований болезни Девержи.

Ключевые слова: болезнь Девержи; патогенез; диагностика; лечение; обзор литературы.

Для цитирования: Теплюк Н.П., Шимановский Н.Л., Рувинова П.М. Болезнь Девержи: что нового? Обзор литературы // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2020;23(4):238-45. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv48921>

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 25.09.2020

Принята к печати 12.10.2020

Tepluyuk N.P.¹, Shimanovskiy N.L.², Ruvanova P.M.¹

Devergie's disease: what's new? Review article

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation;

²N.I. Pirogov Russian Research Medical University, Moscow, Russian Federation

This literature review analyzed published articles that provide information about the etiology and pathogenesis of Devergie's disease. This paper also presents the current classification and systematization of modern methods of pharmacotherapy. In this review, treatment issues were identified, which highlights the need for further clinical studies of Devergie's disease.

Key words: Devergie's disease; pathogenesis; diagnostics, treatment.

For citation: Tepluyuk NP, Shimanovskiy NL, Ruvanova PM. Devergie's disease: what's new? Review article. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2020;23(4):238-45. (in Russian). DOI: <https://doi.org/10.17816/dv48921>

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

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

Received 25 Sept 2020

Accepted 12 Oct 2020

Болезнь Девержи (БД) (*син.*: красный отрубевидный волосяной лишай, pityriasis rubra pilaris) – редкий многофакторный воспалительный дерматоз, характеризующийся фолликулярными папулами и/или эритродермией с резко ограниченными островками видимо здоровой кожи, а также ладонно-подошвенным гиперкератозом.

Впервые пациентов с симптомами, напоминающими болезнь Девержи, описал француз-

ский учёный К. Таррал (Claudius Tarral) в 1835 г., классифицировав заболевание как разновидность псориаза [1]. В 1857 г. на основании анализа клинических случаев К. Таррала французский дерматолог А. Девержи (Marie-Guillaume-Alphonse Devergie) выделил патологию в новую нозологическую форму. Учёный отметил, что клинический случай К. Таррала был примером красного волосяного отрубевидного лишая. Заболевание получило

Для корреспонденции:

Рувинова Пурим Мишеевна, аспирант кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия. E-mail: purim91@mail.ru

For correspondence:

Purim M. Ruvanova, postgraduate of Department of Dermatology and Venereology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation. E-mail: purim91@mail.ru

Information about the authors:

Tepluyuk N.P., <https://orcid.org/0000-0002-5800-4800>; Shimanovsky N.L., <https://orcid.org/0000-0001-6927-7727>;

Ruvanova P.M., <https://orcid.org/0000-0002-3910-5710>

Классификация болезни Девержи, предложенная W. Griffiths в 1980 г. [3]

Тип	Частота встречаемости, %	Распространённость высыпаний	Клиническая характеристика	Течение и прогноз
I Классический взрослый	55	Генерализованные	Фолликулярные папулы, эритродермия с «островками видимо здоровой кожи», ладонно-подошвенный гиперкератоз, ониходистрофия (изменения ногтей); распространяется краникаудально	В большинстве случаев разрешается в течение 3 лет
II Взрослый атипичный	5	Генерализованные	Ихтиозиформные изменения на нижних конечностях, экземоподобные высыпания и появление диффузной нерубцовой алопеции	Хроническое
III Ювенильный классический	10	Генерализованные	Схож с типом I, развивается у детей в 1–2-й год жизни или в подростковом возрасте	В большинстве случаев разрешается в течение 3 лет
IV Ювенильный очерченный	25	Локализованные	Хорошо очерченные бляшки с гиперемией, участки фолликулярного кератоза с чёткими границами, локализованные на коже локтей и стоп; развивается в раннем детстве	Разрешается в позднем подростковом возрасте
V Ювенильный атипичный	5	Генерализованные	Фолликулярный гиперкератоз в сочетании со склероподобными изменениями кистей и стоп; развивается в раннем детстве	Хроническое
VI ВИЧ-ассоциированный	< 5	Генерализованные	Типичные фолликулярные папулы с узеловато-кистозными и пустулёзными акнеформными элементами, ассоциирован с ВИЧ-инфекцией. Отмечается регресс элементов при антивирусном лечении	Хроническое, прогноз неблагоприятный

название «pityriasis rubra pilaris». Термин «болезнь Девержи» был введён в 1889 г. французским дерматологом Э. Бенье (Ernest Henri Besnier) [2]. По данным литературы, в Европе и Азии частота заболеваемости БД различна: так, в Великобритании она составляет 1 к 5000 [3], а в Индии – 1 к 50 000 среди всех дерматологических пациентов [4]. Болезнь развивается одинаково часто у мужчин и женщин старше 50 лет или в первое десятилетие жизни.

Классификация

В настоящее время сохраняет актуальность классификация, предложенная в 1980 г. W. Griffiths, который выделяет пять типов БД (см. таблицу) [3]. Определяющими являются возраст, распространённость заболевания, частота, прогноз и клиническое течение. В практике дерматолога более 50% всех случаев БД представлены классическим взрослым типом (I тип по W. Griffiths) [3]. Отдельно необходимо выделить VI тип, который был добавлен в классификацию в связи с ассоциацией с ВИЧ-инфекцией и имеет свои клинические особенности.

T. Piamphongsant и R. Akaraphant [5] на основании обследования 168 пациентов с БД (64 взрослых и 104 ребёнка) предложили новый вариант классификации и выделили четыре типа БД:

- тип I – ладонно-подошвенная кератодермия, без фолликулярных папул;

- тип II (соответствует IV типу по W. Griffiths) – ладонно-подошвенная кератодермия, эритема на локтях и коленях;
- тип III (соответствует II типу по W. Griffiths) – ладонно-подошвенная кератодермия, эритема с выраженным шелушением на лице, туловище, конечностях; фолликулярные папулы;
- тип IV (соответствует I и III типам по W. Griffiths) – ладонно-подошвенная кератодермия, эритродермия с «островками» нормальной кожи, генерализованные фолликулярные папулы.

Предложенная классификация имеет ряд недостатков, объединяя детей и взрослых в одну группу, так как течение заболевания и прогноз у данных возрастных групп часто различается. Кроме того, диагноз БД у пациентов, объединённых в тип I, не был подтверждён гистологически [5]. В связи с перечисленными недостатками классификация T. Piamphongsant и R. Akaraphant [5] не получила широкого распространения, а классификация W. Griffiths [3] сохраняет свою актуальность до сих пор.

Этиопатогенез

До настоящего времени этиопатогенез БД неясен. Существуют различные теории развития заболевания. Более ранние теории основаны на возможной роли дефицита витамина А. Вместе с тем исследование, построенное на соблюдении питания с дефицитом витамина А в течение 2 лет, не продемонстриро-

вали развития БД. Не совпадает также и клиническая картина БД при дефиците витамина А [6]. Таким образом, на сегодняшний день доказательства патогенетической связи БД и витамина А отсутствуют. Вместе с тем, изучая роль ретинола, в плазме крови больных БД было обнаружено изменение уровня ретинолсвязывающего белка (РСБ), участвующего в процессе переноса ретинола из плазмы в эпидермис [7, 8]. В своем исследовании А. Finzi и соавт. [9] анализировали содержание РСБ у 11 пациентов с БД. Диагноз гистологически был подтвержден у всех пациентов. Контрольная группа состояла из 50 здоровых человек, среди которых были и родственники пациентов, не имеющие проявлений БД. Снижение показателей РСБ выявлялось не только у всех пациентов с БД, но и у 12 здоровых родственников пациентов (общее число родственников, участвовавших в исследовании, не указано). При пероральном приёме ретиноида 2-го поколения (ацитретин) концентрации РСБ оставались неизменными, несмотря на высокие дозы препарата. Положительный эффект отмечался лишь при использовании местных ретиноидов на коже. Авторы также предположили, что в этих случаях РСБ не связывается с ретинолом, а соответственно, и ретиноидами в плазме крови, и выводится из организма почками, а поступление ретинола и ретиноидов в эпидермис уменьшается. Это в некоторой степени объясняет отсутствие положительной клинической динамики БД при лечении системными ретиноидами у некоторых пациентов. В заключении исследователи пришли к выводу, что РСБ можно назвать биохимическим маркером генетического дефекта при БД.

Л. Канерва и соавт. [10] проводили исследование содержания сывороточного витамина А (ретинола) и РСБ до и во время лечения пациентов с БД ретиноидом 2-го поколения (этретинат). Показатели РСБ и ретинола были в пределах нормы у 3 из 5 анализируемых пациентов во время лечения этретинатом (в начальной дозе 75–100 мг/кг в сутки, далее 50–90 мг/кг). Нормальные значения РСБ у пациентов с БД свидетельствуют о том, что низкие показатели РСБ не являются специфическим маркером для всех пациентов с БД, т.е. проведенные в 1980-е годы исследования носят противоречивый характер.

В настоящее время считается, что патогенетической основой БД является генетическая предрасположенность.

D. Fuchs-Telem и соавт. [11] обнаружили экспрессию гена *CARD14* в коже как при БД, так и при псориазе, что послужило основанием для возникновения теории об аутосомно-доминантной форме БД как проявлении семейной формы псориаза.

К настоящему времени идентифицированы три гетерозиготные мутации *CARD14*, которые специфически экспрессируются в коже при БД. При сек-

венировании кодирующих областей *CARD14* у 22 пациентов с БД проведен корреляционный анализ мутаций с клиническими типами заболевания, который продемонстрировал их патогенетическую связь. В процессе исследования у 3 больных с семейной формой (V тип) БД были обнаружены две новые мутации *CARD14* (p.Cys127Ser и p.Gln136Leu) и одна ранее известная (p.Gly117Ser) [12].

J. Danis и соавт. [13] при изучении изменения значений ядерного фактора каппа В (NF-κB) у пациента с семейной формой (V тип) БД выявили четыре новых мутации миссенс-варианта (мутационные изменения в нуклеотидной последовательности ДНК) гена *CARD14*.

Мутация *CARD14* влияет на активацию передачи сигналов NF-κB. Семейство транскрипционных факторов NF-κB/Rel состоит из нескольких родственных белков, которые образуют гомодимеры и гетеродимеры и включают в себя p50/p105, p52/p100, RelA (p65) и c-Rel/NF-κB. Они ответственны за регуляцию генов-мишеней, экспрессию воспалительных цитокинов, иммунорецепторов и молекул клеточной адгезии. В процессе исследования J. Danis и соавт. [13] выявили в коже больных БД и псориазом активацию белка p65, приводящую к развитию воспалительной реакции в эпидермисе, что позволило авторам назвать NF-κB центральным медиатором иммунной системы человека. При других заболеваниях, а именно при истинной акантолитической пузырьчатке, бронхиальной астме и лейкозе, ранее проведенные исследования выявили ассоциацию повышения значений NF-κB со стероидной резистентностью, что объясняет неэффективность терапии пациентов с БД системными глюкокортикостероидами [14–16].

В одном из исследований продемонстрировано повышение показателей мРНК фактора некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha, TNFα) в поражённой ткани по сравнению с непоражённой кожей у 2 пациентов с БД I и V типа [17]. Степень активации мРНК была сопоставима с таковой у 1 больного псориазом (контроль). Выявленные изменения позволили авторам предположить, что TNFα может быть одним из ключевых медиаторов в патофизиологическом механизме, как при псориазе, так и при БД. Однако в данном случае выборка пациентов по количеству была недостаточной для объективной оценки патогенетических факторов.

В последние годы были выявлены значительные иммунные нарушения при БД, в первую очередь речь идёт об активации Т-лимфоцитов [18].

А. Jha и соавт. [19] экспрессии провоспалительных цитокинов определяли с помощью мессенджерной РНК (мРНК) и сравнивали с образцами кожи больных псориазом и здоровых доноров. Образцы биоптатов поражённой кожи были взяты у 3 больных. В результате исследования было обнаружено

повышение значений экспрессии большинства провоспалительных цитокинов, таких как TNF α , IL-6, IL-12, IL-23, IL-1 β , IL-17A, IL-17F и IL-22. Выявление роли IL-23 и Th17 в патогенезе БД позволило выдвинуть предположение об общих звеньях в формировании воспаления при БД и псориазе, несмотря на клинические и гистопатологические различия при этих заболеваниях.

Представлено описание клинического случая БД [20] в сочетании с повышением содержания эозинофилов до $2,17 \times 10^9/\text{л}$ (при норме $0-0,7 \times 10^9/\text{л}$). После достижения ремиссии в результате проведённого лечения показатели эозинофилов снизились до нормы, что может свидетельствовать о возможной токсико-аллергической этиологии данного заболевания.

Дифференциальный диагноз

БД в зависимости от типа дифференцируют с такими заболеваниями, как псориаз, Т-клеточная лимфома, атопический дерматит, фолликулярный ихтиоз, болезнь Гровера [21].

Особенно много общего выявляется в этиопатогенезе и клинических проявлениях эритродермических форм БД и псориаза. При обоих заболеваниях можно отметить первичные морфологические элементы, представленные папулами и бляшками, имеющими схожие клинические признаки, что зачастую приводит к диагностическим ошибкам. Однако при БД будут наблюдаться очаги резко отграниченной здоровой кожи, «лососёвый» оттенок сыпи и фолликулярные папулы. Немаловажный фактор – ответ на терапию: к примеру, при псориазе чаще всего наблюдается положительный эффект на фототерапию, что несвойственно БД. Псориаз является хроническим заболеванием, в то время как при некоторых формах БД возможно спонтанное выздоровление.

Диагностика

Патогномоничных признаков БД не имеет, поэтому диагноз может быть подтверждён только на основании клинической картины и результатов гистологического исследования.

Гистологически выявляются неравномерный гиперкератоз, акантоз, наличие в устьях волосяных фолликулов ортокератотических роговых пробок, скрытый диффузный и очаговый паракератоз. Умеренный внутри- и межклеточный отёк отмечается в шиповатом слое, в дерме – лимфогистиоцитарный инфильтрат, отёк сосочковой зоны. При проведении электронной микроскопии выявлены расширение межклеточных промежутков, уменьшение количества тонофиламентов и десмосом [22].

А. Zauack и соавт. [23] при помощи автордиографического метода меченым НЗ-тимидином было установлено усиление клеточной пролиферации эпидермиса у больных БД по сравнению с нормой.

Системная терапия

Основной целью лечения БД является достижение стойкой ремиссии и предотвращение рецидивов, что является сложной задачей в связи с резистентностью к различным видам терапии. Согласно многочисленным клиническим наблюдениям, препаратами первой линии рассматриваются системные ретиноиды и метотрексат. Далее, по частоте применения в настоящее время, можно выделить биологические препараты. Системные глюкокортикостероиды как правило, не оказывают положительного эффекта, а иногда могут вызывать и обострение заболевания. Возможно, причиной резистентности является повышение содержания транскрипционного фактора NF- κ B, который блокирует их транспорт. Однако исследования, посвящённые этой проблеме, отсутствуют [14–16].

Другие методы терапии, такие как UV-терапия, топические стероиды, кальципотриол и кератолитики чаще всего применяются в качестве сопутствующей терапии. В доступной литературе представлено описание случаев достижения полной ремиссии при лечении БД биологическими препаратами, а именно инфликсимабом, устекинумабом и секукинумабом [24].

Системные ретиноиды

Ретиноиды являются классом химических соединений, которые относятся к структурным аналогам витамина А, имеют схожую биологическую активность и обладают антипролиферативным (уменьшение гиперкератоза и нормализация дифференцировки кератиноцитов), противовоспалительным и иммуномодулирующим действием.

В терапии БД используют системные ретиноиды 1-го и 2-го поколения. Такие препараты, как изотретиноин (ретиноид 1-го поколения по 1 мг/кг массы тела в сутки в течение 12–26 нед), этретиноин и ацитретиноин (ретиноиды 2-го поколения по 0,5 мг/кг массы тела), в литературе упоминались чаще остальных и показали свою эффективность в исследованиях. Высокая терапевтическая активность изотретиноина была продемонстрирована у 43 из 45 пациентов, принимавших высокие дозы препарата (2,13 мг/кг в день) [25].

В другом исследовании у 4 из 5 пациентов с БД при применении изотретиноина в дозе от 1 до 1,5 мг/кг также была достигнута клиническая ремиссия [26]. Хороший ответ на терапию наблюдался также у 5 пациентов с БД типа I при применении ацитретиноина [27].

Алитретиноин показал свою эффективность при лечении БД в 4 из 5 случаев, что может служить в качестве одного из дополнительных эффективных вариантов системного лечения БД [28].

При отсутствии эффекта от применения ретиноидов в качестве 2-й линии терапии назначаются препараты из группы антиметаболитов, а именно метотрексат [29].

Метотрексат

С. Dicken [30] отмечал положительный результат у всех больных БП, получавших метотрексат. Метотрексат оказывает антипролиферативное действие, снижая митотическую скорость кератиноцитов посредством индукции апоптоза и окислительного стресса пролиферирующих кератиноцитов [31]. Несмотря на то, что время дифференцировки эпидермиса при БД выше, чем в нормальной коже, скорость деления клеток в сравнении с псориазом медленнее [32]. Возможно, поэтому при псориазе ответ на терапию метотрексатом быстрее, чем при БД [33]. Метотрексат также обладает противовоспалительными и иммунодепрессивными свойствами, снижая действие противовоспалительных цитокинов, таких как IL-1 и TNF α [34].

В литературе имеется публикация о способности метотрексата подавлять активацию транскрипционного фактора NF- κ B посредством высвобождения аденозина, что является одним из ключевых моментов: если у некоторых пациентов фактор NF- κ B повышен, то это может объяснить успешные случаи терапии метотрексатом, а соответственно, транскрипционный фактор NF- κ B играет важную роль в патогенезе БД [35].

Азатиоприн

Иммунодепрессант из группы антиметаболитов, блокирует клеточное деление и пролиферацию тканей, подавляет реакцию тканевой несовместимости и оказывает миелодепрессивное действие. Существует несколько публикаций о положительном эффекте азатиоприна в лечении БД [36]. Однако в настоящий момент азатиоприн применяются не так часто, несмотря на оказываемый положительный эффект [37].

Циклоспорин

Иммунодепрессивный препарат, оказывающий избирательное действие на Т-лимфоциты, активацию лимфоцитов в фазах G0 или G1 клеточного цикла, синтез и высвобождение цитокинов, включая IL-2 (фактор роста Т-лимфоцитов), также ингибирующий пролиферацию кератиноцитов [38]. На сегодняшний день данные об эффективности циклоспорина при БД немногочисленны и противоречивы.

В исследовании К. Usuki и соавт. [39] достигнут устойчивый клинический ответ в течение 2–4 нед терапии при приёме 5 мг/кг в сутки, однако при снижении дозы циклоспорина до 1,2 мг/кг в сутки отмечалось ухудшение кожного процесса. А. Rosenbach и N. Lowe [40] применяли циклоспорин у больной БД, которая до этого получала ретиноиды, однако из-за быстро развивающихся побочных эффектов препарат был заменён на низкие дозы циклоспорина с хорошим терапевтическим эффектом. А. Ghazi и

F. Laso-Dosal [41] отмечали значительное улучшение при приёме циклоспорина, но Р. Mayer и Р. van Voorst Vader [42], наоборот, наблюдали отсутствие эффекта от проводимой терапии.

Биологические препараты

В последние годы стали появляться публикации о применении биологических препаратов при БД. Большое число научных работ посвящено терапии БД ингибиторами TNF α . Чаще всего в представленных клинических случаях применяли инфликсимаб, который является химерным мышшино-человеческим моноклональным антителом (75% человеческого белка, 25% мышшиного белка). В 2013 г. исследователи провели систематический обзор терапии БД ингибиторами TNF α , включающий в себя анализ различных клинических случаев. Было установлено, что у 12 из 15 пациентов на терапию ингибиторами TNF α отмечался регресс высыпаний на 80%, у 2 пациентов было достигнуто очищение кожных покровов от высыпаний на 50%, у 1 пациента лечение оказалось неэффективным. Следует отметить, что часто хорошие результаты в лечении БД достигались при комбинированной терапии инфликсимабом с ацитретином [43]. Имеются и другие исследования, подтверждающие положительный эффект инфликсимаба у пациентов с БД [43–45].

Проанализировав публикации по лечению БД инфликсимабом, можно сделать вывод, что применение ингибиторов TNF α оправдано, особенно у пациентов, резистентных к ретиноидам и другим системным препаратам. Но, несмотря на положительные результаты, в литературе также имеются публикации о рецидивах после инфликсимаба [46, 47]. Такие же результаты были получены при лечении БД другим биологическим препаратом – ингибитором TNF α адалимумабом (полностью идентичные человеческим моноклональные антитела): после достижения значительного улучшения или клинического излечения также отмечались рецидивы [48].

Успешно применяются и другие биологические препараты, в частности устекинумаб, секукинумаб и др. В 2017 г. было проведено исследование, основной целью которого являлось определение эффективности устекинумаба – ингибитора IL-12/IL-23 при лечении БД. Положительная динамика кожного процесса наблюдалась через 2 нед, а через 1 мес – почти полный регресс высыпаний [18].

Секукинумаб (ингибитор IL-17A) успешно применялся исследователями в 2016 г. у пациента с БД I типа, который получал подкожно секукинумаб 300 мг еженедельно в течение 5 нед, а затем ежемесячно. Улучшение клинической картины наблюдалось в течение 3 нед и почти полное разрешение через 6 мес [49].

На сегодняшний день в терапии БД биологические препараты являются наиболее перспективными.

UV-терапия

Ультрафиолетовая терапия используется достаточно часто при различных дерматозах, в том числе и при БД. UV-излучение имеет иммуносупрессивную функцию, влияет на изменение количества цитокинов и апоптоз Т-клеток. В ретроспективном исследовании отмечали отсутствие положительной динамики у 5 пациентов, получавших фотохимиотерапию (ПУВА) [50]. Вместе с тем в литературе имеются публикации других авторов [51, 52], успешно применявших ПУВА и РеПУВА (комбинированный метод – ПУВА + приём ретиноидов внутрь) терапию для лечения БД.

Важно отметить, что ответ на лечение с помощью Ре-ПУВА был намного медленнее у пациентов с БД, чем у больных псориазом [27].

Разрешение клинических проявлений до 90% отмечали авторы после курса комбинированной терапии изотретиноином и UVB 311 нм в течение 5 мес. Но, несмотря на положительные результаты некоторых исследований, эффективность фототерапии остаётся сомнительной и противоречивой, т.к. нередко после прекращения лечения наступали рецидивы, а в некоторых случаях – обострение на фоне лечения [51].

Местное лечение

Местная терапия включает глюкокортикостероиды, кальципотриол, кератолитики, смягчающие средства [53, 54], которые применяют обычно в сочетании с системной терапией с целью уменьшения побочных эффектов и увеличения эффективности терапии в целом. Отмечается хорошая динамика при использовании топического крема третиноина, однако при генерализованных эритродермических формах применения только местной терапии недостаточно.

Заключение

БД является редким дерматозом, поражающим в равной степени мужчин, женщин и детей. Диагностика заболевания до настоящего времени затруднена и неоднозначна, а патогенез остаётся неясным. Периодические спонтанные ремиссии позволяют предполагать присутствие токсического триггерного фактора в развитии заболевания у некоторых пациентов.

В источниках литературы не найдены двойные слепые плацебоконтролируемые рандомизированные исследования по терапии БД, а представленные описания методов лечения и их результаты у различных больных демонстрировали противоречивые данные.

Таким образом, необходимо дальнейшее изучение вопросов этиопатогенеза БД для разработки алгоритма обследования и назначения пациентам адекватной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

- Tarral C. General psoriasis-desquamation from the parts covered by hair. In: Rayer P., ed. *A theoretical and practical treatise on the diseases of the skin*. London: Printed for J.B. Baillere; 1835.
- Besnier E. Observation pour servir a historic clinique du, pityriasis rubra pilaris. *Am Dermatol Syphil*. (Paris) 1889;10:253-87.
- Griffiths W.A. Pityriasis rubra pilaris. *Clin Exp Dermatol*. 1980;5(1):105-12.
- Sehgal V.N., Jain M.K., Mathur R.P. Pityriasis rubra pilaris in Indians. *Br J Dermatol*. 1989;121(6):821-2.
- Piamphongsant T., Akaraphant R. Pityriasis rubra pilaris: a new proposed classification. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(2):134-8.
- Griffiths W.A. Vitamin A and pityriasis rubra pilaris. *J Am Acad Dermatol*. 1982;7(4):555.
- Wang D., Chong V., Chong W.S., Oon H.H. A review on pityriasis rubra pilaris. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(3):377-90.
- Khalil S., Bardawil T., Stephan C., Darwiche N., Abbas O., Kibbi A., et al. Retinoids: a journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects. *J Dermatolog Treat*. 2017;28(8):684-96.
- Finzi A.F., Altomare G., Bergamaschini L., Tucci A. Pityriasis rubra pilaris and retinol-binding protein. *Br J Dermatol*. 1981;104(3):253-6.
- Kanerva L., Lauharanta J., Niemi K.M., Lassus A. Ultrastructure of pityriasis rubra pilaris with observations during retinoid (etretinate) treatment. *Br J Dermatol*. 1983;108(6):653-63.
- Fuchs-Telem D., Sarig O., Van Steensel M., Isakov O., Israeli S., Noursbeck J., et al. Familial pityriasis rubra pilaris is caused by mutations in CARD14. *Am J Hum Genet*. 2012;91(1):163-70.
- Takeichi T., Sugiura K., Nomura T., Sakamoto T., Ogawa Y., Oiso N., et al. Pityriasis rubra pilaris type V as an autoinflammatory disease by CARD14 mutations. *JAMA Dermatol*. 2017;153(1):66-70.
- Danis J., Goblos A., Gal B., Sulak A., Farkas K., Torok D., et al. Nuclear factor κB activation in a type V pityriasis rubra pilaris patient harboring multiple CARD14 variants. *Front Immunol*. 2018;9:1564. doi: 10.3389/fimmu.2018.01564.
- Лепехова А.А. *Стероидрезистентная форма истинной акантолитической пузырьчатки, разработка и обоснование рациональной фармакотерапии*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2015. Доступно на: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_005559981/L. Дата обращения: 11.09.2020
- Сергеев П.В., Духанин А.С., Кушлинский Н.Е. Сравнительный анализ влияния глюкокортикоидов на пуринергическую рецепторную систему в лимфоцитах периферической крови и лимфоцитах костного мозга // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 1997;8(4):18-24.
- Духанин А.С. *Мембранные механизмы фармакологических эффектов глюкокортикоидов*: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.; 2001. Доступно на: https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_RU_NLR_bibl_296927/. Дата обращения: 11.09.2020
- Zhang Y., Zhou Y., Ball N., Su M., Xu J., Zheng Z. Type I pityriasis rubra pilaris: upregulation of tumor necrosis factor alpha and response to adalimumab therapy. *J Cutan Med Surg*. 2010;14(4):185-8.
- Feldmeyer L., Mylonas A., Demaria O., Mennella A., Yawalkar N., Laffitte E., et al. Interleukin 23-helper T cell 17 axis as a treatment target for pityriasis rubra pilaris. *JAMA Dermatol*. 2017;153(4):304-8. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.5384.
- Jha A.K., Lallas A., Sonthalia S., Jhakar D., Udayan U.K., Chaudhary R. Differentiation of pityriasis rubra pilaris from plaque psoriasis by dermoscopy. *Dermatol Pract Concept*. 2018;8(4):299-302.
- Price L., Lesesky E. Pityriasis rubra pilaris and severe hyper eosinophilia. *Cutis*. 2017;100(3):E6-7.
- Klein A., Landthaler M., Karrer S. Pityriasis rubra pilaris: a review of diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2010;11(3):157-70.

22. Заварина И.В. *Клинико-морфологическая характеристика красного волосяного отрубевидного лишая Девержи у детей*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2003. Доступно на: https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_RU_NLR_bibl_499700/. Дата обращения: 11.09.2020
23. Zaouak A., Chamli A., Koubaa W., Hammami H., Fenniche S. Pityriasis rubra pilaris. *Presse Med.* 2019;48(6):730-1. doi: 10.1016/j.lpm.2019.05.009.
24. 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.
25. Goldsmith L., Weinrich A., Shupack J. Pityriasis rubra pilaris response to 13-cis-retinoic acid (isotretinoin). *J Am Acad Dermatol.* 1982;6(4):710-5.
26. Dicken C. Isotretinoin treatment of pityriasis rubra pilaris. *J Am Acad Dermatol.* 1987;16(2):297-301.
27. Gemmeke A., Schonlebe J., Koch A., Wollina U. Pityriasis rubra pilaris – a retrospective single center analysis over eight years. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8(6):439-44.
28. Amann P., Susic M., Gluder F., Berger H., Krapf W., Löffler H. Alitretinoin (9-cis retinoic acid) is effective against pityriasis rubra pilaris: a retrospective clinical study. *Acta Derm Venereol.* 2015;95(3):329-31.
29. Moretta G., De Luca E., Di Stefani A. Management of refractory pityriasis rubra pilaris: challenges and solutions. *Clin Cosmetol Invest Dermatol.* 2017;10:451-7.
30. Dicken C.H. Treatment of classic pityriasis rubra pilaris. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31(6):997-9.
31. Elango T., Dayalan H., Gnanaraj P., Malligarjunan H., Subramanian S. Impact of methotrexate on oxidative stress and apoptosis markers in psoriatic patients. *Clin Exp Med.* 2014;14(4):431-7.
32. Porter D., Shuster S. Epidermal renewal and amino acids in psoriasis and pityriasis rubra pilaris. *Arch Dermatol.* 1968;98(4):339-43.
33. Brown J., Perry H.O. Pityriasis rubra pilaris. Treatment with folic acid antagonists. *Arch Dermatol.* 1966;94(5):636-38.
34. Cutolo M., Sulli A., Pizzorni C., Seriolo B., Straub R.H. Anti-inflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(8):729-35.
35. Koch L., Schoffl C., Aberer W., Massone C. Methotrexate treatment for pityriasis rubra pilaris: A case series and literature review. *Acta Dermatol Venereol.* 2018;98(5):501-5.
36. Hunter G.A., Forbes I.J. Treatment of pityriasis rubra pilaris with azathioprine. *Br J Dermatol.* 1972;87(1):42-5.
37. Schram M., Borgonjen R., Bik C., van der Schroeff J., van Everdingen J., Spuls P.; off-Label Working and Project Group of Dutch Society of Dermatology and Venereology. Off-label use of azathioprine in dermatology: a systematic review. *Arch Dermatol.* 2011;147(4):474-88. doi: 10.1001/archdermatol.2011.79.
38. Gupta A.K., Ellis C.N., Nickoloff B.J., Goldfarb M.T., Ho V.C., Rocher L.L., et al. Oral cyclosporin in the treatment of inflammatory and noninflammatory dermatoses: A clinical and immunopathologic analysis. *Arch Dermatol* 1990;126(3):339-50.
39. Usuki K., Sekiyama M., Shimada T., Shimada S., Kanzaki T. Three cases of pityriasis rubra pilaris successfully treated with cyclosporin A. *Dermatology.* 2000;200(4):324-7.
40. Rosenbach A., Lowe N. Pityriasis rubra pilaris and cyclosporine. *Arch Dermatol.* 1993;129(10):1346-8.
41. Ghazi A., Laso-Dosal F. Cyclosporin A and pityriasis rubra pilaris. *Acta Derm Venereol.* 1990;70(2):181.
42. Mayer P., van Voorst Vader P.C. Lack of effect of cyclosporin A in pityriasis rubra pilaris. *Acta Derm Venereol.* 1989;69(3):272.
43. Muller H., Gattringer C., Zelger B., Hopfl R., Eisendle K. Infliximab monotherapy as first-line treatment for adult-onset pityriasis rubra pilaris: case report and review of the literature on biologic therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(5):65-70.
44. Petrof G., Almaani N., Archer C., Griffiths W., Smith C. A systematic review of the literature on the treatment of pityriasis rubra pilaris type 1 with TNF-antagonists. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(1):131-5.
45. Karadag A., Kavala M., Ozlu E., Ozkanli S., Zindanci I., Turkoglu Z. Erythrodermic pityriasis rubra pilaris: Dramatic response to infliximab therapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2016;82(1):112. doi: 10.4103/0378-6323.157457.
46. Garcovich S., Di Giampetruzzi A., Antonelli G., Garcovich A., Didona B. Treatment of refractory adult-onset pityriasis rubra pilaris with TNF-alpha antagonists: a case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(8):881-4.
47. Eastham A., Femia A., Qureshi A., Vleugels R. Treatment options for pityriasis rubra pilaris including biologic agents: a retrospective analysis from an academic medical center. *JAMA Dermatol.* 2014;150(1):92-4.
48. Schreml S., Zeller V., Babilas P., Karrer S., Landthaler M., Szeimies R. Pityriasis rubra pilaris successfully treated with adalimumab. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35(7):792-3.
49. Schuster D., Pfister-Wartha A., Bruckner-Tuderman L., Schempp C.M. Successful treatment of refractory pityriasis rubra pilaris with Secukinumab. *JAMA Dermatol.* 2016;152(11):1278-80.
50. Chapalain V., Beylot-Barry M., Doutre M.S., Beylot C. Treatment of pityriasis rubra pilaris: a retrospective study of 14 patients. *J Dermatol Treat.* 1999;10:113-7.
51. Neess C., Hinrichs R., Dissemmond J., Herrmann G., Poswig A., Servera-Llanas M., et al. Treatment of pruritus by capsaicin in a patient with pityriasis rubra pilaris receiving RE-PUVA therapy. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25(3):209-11.
52. Iredale H., Meggitt S. Photosensitive pityriasis rubra pilaris. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31(1):36-8.
53. Van de Kerkhof P.C., Steijlen P.M. Topical treatment of pityriasis rubra pilaris with calcipotriol. *Br J Dermatol.* 1994;130(5):675-8.
54. Fraiture A.L., Braham C., Pierard-Franchimont C., Pierard G.E. How I treat pityriasis rubra pilaris. *Rev Med Liege.* 2002;57(6):363-5.

REFERENCES

- Tarral C. General psoriasis-desquamation from the parts covered by hair. In: Rayer P, ed. *A theoretical and practical treatise on the diseases of the skin*. London: Printed for JB Baillere; 1835.
- Besnier E. Observation pour server a historic clinique du, pityriasis rubra pilaris. *Am Dermatol Syphil. (Paris)* 1889;10:253-87.
- Griffiths WA. Pityriasis rubra pilaris. *Clin Exp Dermatol.* 1980;5(1):105-12.
- Sehgal VN, Jain MK, Mathur RP. Pityriasisrubra pilarisin Indians. *Br J Dermatol.* 1989;121(6):821-2.
- Piamphongsant T, Akaraphant R. Pityriasis rubra pilaris: a new proposed classification. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19(2):134-8.
- Griffiths WA. Vitamin A and pityriasis rubra pilaris. *J Am Acad Dermatol.* 1982;7(4):555.
- Wang D, Chong V, Chong WS, Oon HH. A review on pityriasis rubra pilaris. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(3):377-90.
- Khalil S, Bardawil T, Stephan C, Darwiche N, Abbas O, Kibbi A, et al. Retinoids: a journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects. *J Dermatolog Treat.* 2017;28(8):684-96.
- Finzi AF, Altomare G, Bergamaschini L, Tucci A. Pityriasis rubra pilaris and retinol-binding protein. *Br J Dermatol.* 1981;104(3):253-6.
- Kanerva L, Lauharanta J, Niemi KM, Lassus A. Ultrastructure of pityriasis rubra pilaris with observations during retinoid (etretinate) treatment. *Br J Dermatol.* 1983;108(6):653-63.
- Fuchs-Telem D, Sarig O, Van Steensel M, Isakov O, Israeli S, Nousbeck J, et al. Familial pityriasis rubra pilaris is caused by mutations in CARD14. *Am J Hum Genet.* 2012;91(1):163-70.
- Takeichi T, Sugiura K, Nomura T, Sakamoto T, Ogawa Y, Oiso N, et al. Pityriasis rubra pilaris type V as an autoinflammatory disease by CARD14 mutations. *JAMA Dermatol.* 2017;153(1):66-70.
- Danis J, Goblos A, Gal B, Sulak A, Farkas K, Torok D, et al. Nuclear factor κB activation in a type V pityriasis rubra pilaris patient harboring multiple CARD14 variants. *Front Immunol.* 2018;9:1564. doi: 10.3389/fimmu.2018.01564.

14. Lepekhova AA. *Steroid-resistant acantholytic pemphigus, development and justification of therapy*. Dis. Moscow; 2015. (in Russian). Available at: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_005559981/. Access 11 Sept 2020
15. Sergeev PV, Dukhanin AS, Kushlinsky NE. Comparative analysis of glucocorticoids effects on purinergic receptor in peripheral lymphocytes and bone marrow lymphoblasts. *Bulletin of the NN Blokhin Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences. Russian Journal*. 1997;8(4):18-24. (in Russian)
16. Dukhanin AS. *Membrane mechanisms of glucocorticosteroids' pharmacological effects*. Dis. Moscow; 2001. (in Russian). Available at: https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_RU_NLR_bibl_296927/. Access 11 Sept 2020
17. Zhang Y, Zhou Y, Ball N, Su M, Xu J, Zheng Z. Type I pityriasis rubra pilaris: upregulation of tumor necrosis factor alpha and response to adalimumab therapy. *J Cutan Med Surg*. 2010;14(4):185-8.
18. Feldmeyer L, Mylonas A, Demaria O, Mennella A, Yawalkar N, Laffitte E, et al. Interleukin 23-helper T cell 17 axis as a treatment target for pityriasis rubra pilaris. *JAMA Dermatol*. 2017;153(4):304-8. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.5384.
19. Jha AK, Lallas A, Sonthalia S, Jhakar D, Udayan UK, Chaudhary R. Differentiation of pityriasis rubra pilaris from plaque psoriasis by dermoscopy. *Dermatol Pract Concept*. 2018;8(4):299-302.
20. Price L, Lesesky E. Pityriasis rubra pilaris and severe hypereosinophilia. *Cutis*. 2017;100(3):E6-7.
21. Klein A, Landthaler M, Karrer S. Pityriasis rubra pilaris: a review of diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2010;11(3):157-70.
22. Zavarina IV. Clinical and morphological characteristics of pityriasis rubra pilaris in children. Dis. Moscow; 2003. (in Russian). Available at: https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_RU_NLR_bibl_499700/. Access 11 Sept 2020
23. Zaouak A, Chamli A, Koubaa W, Hammami H, Fenniche S. Pityriasis rubra pilaris. *Presse Med*. 2019;48(6):730-1. doi: 10.1016/j.lpm.2019.05.009.
24. 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.
25. Goldsmith L, Weinrich A, Shupack J. Pityriasis rubra pilaris response to 13-cis-retinoic acid (isotretinoin). *J Am Acad Dermatol*. 1982;6(4):710-5.
26. Dicken C. Isotretinoin treatment of pityriasis rubra pilaris. *J Am Acad Dermatol*. 1987;16(2):297-301.
27. Gemmeke A, Schonlebe J, Koch A, Wollina U. Pityriasis rubra pilaris – a retrospective single center analysis over eight years. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010;8(6):439-44.
28. Amann P, Susic M, Gluder F, Berger H, Krapf W, Löffler H. Alitretinoin (9-cis retinoic acid) is effective against pityriasis rubra pilaris: a retrospective clinical study. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(3):329-31.
29. Moretta G, De Luca E, Di Stefani A. Management of refractory pityriasis rubra pilaris: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017;10:451-7.
30. Dicken CH. Treatment of classic pityriasis rubra pilaris. *J Am Acad Dermatol*. 1994;31(6):997-9.
31. Elango T, Dayalan H, Gnanaraj P, Malligarjunan H, Subramanian S. Impact of methotrexate on oxidative stress and apoptosis markers in psoriatic patients. *Clin Exp Med*. 2014;14(4):431-7.
32. Porter D, Shuster S. Epidermal renewal and amino acids in psoriasis and pityriasis rubra pilaris. *Arch Dermatol*. 1968;98(4):339-43.
33. Brown J, Perry HO. Pityriasis rubra pilaris. Treatment with folic acid antagonists. *Arch Dermatol*. 1966;94(5):636-38.
34. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Serio B, Straub RH. Anti-inflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(8):729-35.
35. Koch L, Schoffl C, Aberer W, Massone C. Methotrexate treatment for pityriasis rubra pilaris: A case series and literature review. *Acta Dermatol Venereol*. 2018;98(5):501-5.
36. Hunter GA, Forbes IJ. Treatment of pityriasis rubra pilaris with azathioprine. *Br J Dermatol*. 1972;87(1):42-5.
37. Schram M, Borgonjen R, Bik C, van der Schroeff J, van Everdingen J, Spuls P; Off-Label Working and Project Group of Dutch Society of Dermatology and Venereology. Off-label use of azathioprine in dermatology: a systematic review. *Arch Dermatol*. 2011;147(4):474-88. doi: 10.1001/archdermatol.2011.79.
38. Gupta AK, Ellis CN, Nickoloff BJ, Goldfarb MT, Ho VC, Rocher LL, et al. Oral cyclosporin in the treatment of inflammatory and noninflammatory dermatoses: A clinical and immunopathologic analysis. *Arch Dermatol* 1990;126(3):339-50.
39. Usuki K, Sekiyama M, Shimada T, Shimada S, Kanzaki T. Three cases of pityriasis rubra pilaris successfully treated with cyclosporin A. *Dermatology*. 2000;200(4):324-7.
40. Rosenbach A, Lowe N. Pityriasis rubra pilaris and cyclosporine. *Arch Dermatol*. 1993;129(10):1346-8.
41. Ghazi A, Laso-Dosal F. Cyclosporin A and pityriasis rubra pilaris. *Acta Derm Venereol*. 1990;70(2):181.
42. Mayer P, van Voorst Vader PC. Lack of effect of cyclosporin A in pityriasis rubra pilaris. *Acta Derm Venereol*. 1989;69(3):272.
43. Muller H, Gattringer C, Zelger B, Hopfl R, Eisendle K. Infliximab monotherapy as first-line treatment for adult-onset pityriasis rubra pilaris: case report and review of the literature on biologic therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(5):65-70.
44. Petrof G, Almaani N, Archer C, Griffiths W, Smith C. A systematic review of the literature on the treatment of pityriasis rubra pilaris type 1 with TNF-antagonists. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(1):131-5.
45. Karadag A, Kavala M, Ozlu E, Ozkanlı S, Zindancı İ, Turkoglu Z. Erythrodermic pityriasis rubra pilaris: Dramatic response to infliximab therapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016;82(1):112. doi: 10.4103/0378-6323.157457.
46. Garcovich S, Di Giampetruzzi A, Antonelli G, Garcovich A, Didona B. Treatment of refractory adult-onset pityriasis rubra pilaris with TNF-alpha antagonists: a case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(8):881-4.
47. Eastham A, Femia A, Qureshi A, Vleugels R. Treatment options for pityriasis rubra pilaris including biologic agents: a retrospective analysis from an academic medical center. *JAMA Dermatol*. 2014;150(1):92-4.
48. Schreml S, Zeller V, Babilas P, Karrer S, Landthaler M, Szeimies R. Pityriasis rubra pilaris successfully treated with adalimumab. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(7):792-3.
49. Schuster D, Pfister-Wartha A, Bruckner-Tuderman L, Schempp CM. Successful treatment of refractory pityriasis rubra pilaris with Secukinumab. *JAMA Dermatol*. 2016;152(11):1278-80.
50. Chapalain V, Beylot-Barry M, Doutre MS, Beylot C. Treatment of pityriasis rubra pilaris: a retrospective study of 14 patients. *J Dermatol Treat*. 1999;10:113-7.
51. Neess C, Hinrichs R, Dissemmond J, Herrmann G, Poswig A, Servera-Llanas M, et al. Treatment of pruritus by capsaicin in a patient with pityriasis rubra pilaris receiving RE-PUVA therapy. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25(3):209-11.
52. Iredale H, Meggitt S. Photosensitive pityriasis rubra pilaris. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31(1):36-8.
53. Van de Kerkhof PC, Steijlen PM. Topical treatment of pityriasis rubra pilaris with calcipotriol. *Br J Dermatol*. 1994;130(5):675-8.
54. Fraiture AL, Braham C, Pierard-Franchimont C, Pierard GE. How I treat pityriasis rubra pilaris. *Rev Med Liege*. 2002;57(6):363-5.