

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv637126>

Научный обзор



Кольцевидная гранулёма: современные представления о патогенезе и патогенетически обоснованная терапия (обзор литературы)

Ч.А. Пахалаге^{1, 2}, И.О. Смирнова^{1, 3}, П.Д. Пташникова¹¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;² Ленинградский областной Центр специализированных видов медицинской помощи, Санкт-Петербург, Россия;³ Городской кожно-венерологический диспансер, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Кольцевидная гранулёма — хроническое доброкачественное неинфекционное заболевание кожи, проявляющееся кольцевидными папулами, чаще всего на руках и ногах. Заболевание считают редким: по некоторым данным, им поражено менее 0,04% населения. Однако в последние годы отмечается рост заболеваемости дерматозом, что связывают с высокой распространённостью инфекционных заболеваний, в том числе инфекции, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2. Патогенез кольцевидной гранулёмы до конца не расшифрован, тем не менее в ходе сравнительного анализа широкого спектра биомаркеров в биоптатах поражённой кожи констатированы различия в экспрессии генов, участвующих в регуляции врождённого иммунитета, Th1 и Th2 лимфоцитов, янус-киназ. Ассоциации кольцевидной гранулёмы с эндокринными, иммунными и аутоиммунными болезнями, злокачественными новообразованиями, а также триггерная роль инфекций и вакцинации являются предметом обсуждения, несмотря на достижения в понимании молекулярных механизмов развития болезни.

Лечение кольцевидной гранулёмы представляет собою довольно сложную задачу. Топические кортикостероиды могут быть эффективны при ограниченных формах заболевания. В комбинации с ними возможно использование ингибиторов кальциневрина. При диссеминированных формах дерматоза назначают узкополосную средневолновую ультрафиолетовую терапию 311 нм, ПУВА, терапию эксимерным ультрафиолетовым светом 308 нм. Имеются описания эффективности антибактериальных препаратов. В настоящее время в качестве таргетной терапии кольцевидной гранулёмы предлагают использовать ингибиторы фактора некроза опухоли (TNF- α), янус-киназ (JAK) и интерлейкина-23 (IL-23). Основанием для такой рекомендации являются новые сведения о патогенезе кольцевидной гранулёмы.

Представленный обзор литературы систематизирует современные представления о молекулярных и клеточных механизмах развития заболевания, инфекционных и неинфекционных триггерах воспаления, роли эндокринной, иммунной и онкологической патологии как предрасполагающих факторов. Существенное значение уделяется анализу методов терапии заболевания.

Ключевые слова: кольцевидная гранулёма; патогенез; триггеры; предрасполагающие факторы; наружная терапия; системная терапия.

Как цитировать:

Пахалаге Ч.А., Смирнова И.О., Пташникова П.Д. Кольцевидная гранулёма: современные представления о патогенезе и патогенетически обоснованная терапия (обзор литературы) // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2025. Т. 28, № 1. С. 27–40. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv637126>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv637126>

Review

Granuloma annulare: modern concepts of pathogenesis and pathogenetically based therapy (literature review)

Chanilka A. Pahalage^{1,2}, Irina O. Smirnova^{1,3}, Polina D. Ptashnikova¹¹ Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;² Leningrad Regional Center for Specialized Types of Medical Care, Saint Petersburg, Russia;³ City Dermatological and Venereological Dispensary, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Granuloma annulare is a chronic, benign, non-infectious skin disorder that causes ring-shaped papules, most commonly on the hands and feet. The condition is considered rare, according to some data, it affects less than 0.04% of the population. However, in recent years there has been an increase in the incidence of dermatosis, which is associated with the high prevalence of infectious diseases, including infections caused by the SARS-CoV-2 coronavirus. The pathogenesis of granuloma annulare has not been fully deciphered; nevertheless, comparative analysis of a wide range of biomarkers in biopsies of affected skin has shown differences in the expression of genes involved in regulation of innate immunity, Th1 and Th2 lymphocytes, and Janus kinases. Associations of granuloma annulare with endocrine, immune, and autoimmune diseases, malignant neoplasms, as well as the triggering role of infections and vaccinations, are subjects of discussion, despite advances in understanding the molecular mechanisms of disease development.

The treatment of granuloma annulare presents quite complex challenge. Topical corticosteroids can be effective in localized forms of the disease. Calcineurin inhibitors can be used in combination with them. For disseminated forms of the dermatosis, narrowband medium wave ultraviolet therapy at 311 nm, PUVA, and 308 nm excimer ultraviolet light therapy are prescribed. There are descriptions of the effectiveness of antibacterial drugs.

Currently, TNF- α inhibitors, JAK inhibitors and IL-23 inhibitors are proposed as targeted therapy for granuloma annulare. The basis for this recommendation is the latest information about the pathogenesis of granuloma annulare.

The presented literature review systematizes modern concepts of molecular and cellular mechanisms of granuloma annulare development, infectious and non-infectious triggers of inflammation, the role of endocrine, immune and oncological pathology as predisposing factors. Significant importance is given to the analysis of treatment methods of the disease.

Keywords: granuloma annulare; pathogenesis; triggers; predisposing factors; external therapy; systemic therapy.

To cite this article:

Pahalage ChA, Smirnova IO, Ptashnikova PD. Granuloma annulare: modern concepts of pathogenesis and pathogenetically based therapy (literature review). *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2025;28(1):27–40. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv637126>

Submitted: 16.10.2024

Accepted: 31.01.2025

Published online: 28.02.2025

ВВЕДЕНИЕ

Кольцевидная гранулёма (КГ, *granuloma annulare*) — доброкачественное заболевание кожи, характеризующееся возникновением папул цвета кожи или розоватого оттенка, нередко расположенных кольцевидно [1]. Морфологической основой папул является гранулематозное воспаление с деградацией коллагена, отложением муцина и формированием инфильтрата из гистиоцитов [1].

Заболевание впервые было описано в 1895 году Томасом Фоксом (Thomas Colcott Fox) под названием «кольцевидные высыпания» [2], а термин «кольцевидная гранулёма» стал общепринятым после публикаций Генри Крокера (Henry Radcliffe Crocker) и Эрнеста Грэма-Литтла (Sir Ernest Graham-Little) в первом десятилетии XX века [3, 4].

Высыпания КГ чаще располагаются на латеральных и тыльных поверхностях кистей и стоп, и в 75% случаев процесс носит локализованный характер [5]. Распространённые формы дерматоза включают генерализованную, диссеминированную папулёзную и атипичную генерализованную КГ [6], при этом клинические и морфологические проявления заболевания вариabельны. Помимо типичных форм, КГ может быть представлена ладонно-подошвенными, подкожными и перфоративными, пятнистыми или бляшечными вариантами [7]. Описаны также редкие формы КГ, протекающие, например, с поражением глаз [8, 9].

Морфологически заболевание может отличаться выраженностью некробиоза коллагена, расположением гистиоцитов (палисадообразный или интерстициальный паттерн), наличием эластофагоцитоза, составом инфильтрата, в котором нередко обнаруживаются гигантские клетки, а в ряде случаев эозинофильные и нейтрофильные гранулоциты [10, 11].

Кольцевидную гранулёму считают относительно редким дерматозом: заболевание диагностируется у 0,04% населения, несколько чаще у женщин [1]. Кольцевидная гранулёма возникает, как правило, у пациентов на пятом десятилетии жизни [12], хотя, по некоторым данным, более 2/3 больных составляют лица до 30 лет [5].

В последние годы отмечается рост заболеваемости КГ, что может быть связано с высокой распространённостью инфекционных заболеваний [13, 14], в том числе инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 [15]. Кроме того, пусковым фактором для КГ может стать вакцинация. Среди неинфекционных триггеров КГ указывают некоторые биологически активные добавки и лекарственные препараты [16–18], а среди предрасполагающих факторов — иммунные и воспалительные заболевания, такие как сахарный диабет и дислипидемия, красная волчанка, болезнь Шегрена [12, 19], гипотиреозидизм [20] и др.

Рост заболеваемости КГ, ассоциации дерматоза с другими заболеваниями стимулирует интерес к особенностям его патогенеза и принципам терапии [1, 21, 22]. В последние годы появились новые сведения о механизмах развития КГ, роли Т-хелперов 1-го и 2-го типа (Т-helper cells, Th1 и Th2), а также роли различных субпопуляций макрофагов [21, 22].

Новые сведения о патогенезе КГ послужили предпосылкой для расширения стратегий лечения дерматоза [1]. В 2018 и 2022 годах были опубликованы два обзора, в которых анализировали эффективность терапии заболевания [1, 23]. Авторы констатировали, с одной стороны, отсутствие единого подхода к лечению КГ и малое количество публикаций о результатах терапии с позиций доказательной медицины, с другой — предложили последовательный алгоритм действий с применением средств для наружного и системного лечения в зависимости от формы и распространённости заболевания, а также наметили перспективы для дальнейшей разработки терапии дерматоза.

Целью данного обзора являлась систематизация современных представлений о молекулярных и клеточных механизмах КГ, её инфекционных и неинфекционных триггерах, роли эндокринной, иммунной и онкологической патологии как предрасполагающих факторов, а также методах таргетной терапии заболевания.

ПАТОГЕНЕЗ КОЛЬЦЕВИДНОЙ ГРАНУЛЁМЫ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

Патогенез КГ оставался нерасшифрованным на протяжении длительного времени. Определённый прогресс был сделан в последние несколько лет, когда были получены результаты современных исследований, направленных на изучение особенностей клеточных и молекулярных механизмов формирования КГ.

В ходе сравнительного анализа широкого спектра биомаркеров в биоптатах кожи, поражённой КГ, были констатированы различия в экспрессии генов, участвующих в регуляции врождённого иммунитета, Th1 и Th2 лимфоцитов, а также янус-киназа (Janus kinase, JAK) [21]. При этом КГ характеризовалась повышением активности сигнальных путей с участием Th1/TNF- α (фактор некроза опухолей α ; $p < 0,01$) и IFN- γ (интерферон γ ; $p < 0,01$), Th2/IL-4 (интерлейкин; $p < 0,001$) и JAK3 ($p < 0,001$). Таким образом, авторы подчеркнули участие как Th1, так Th2 лимфоцитов в патогенезе дерматоза, в то время как предшествующие исследователи делали акцент на механизмах формирования заболевания, опосредованных только Th1 клетками [1]. Исследователи обратили внимание на повышение экспрессии мессенджерных РНК целого ряда цитокинов, соответствующих обеим Т-клеточным осям (TNF- α , IL-1 β , IFN- γ и IL-12/23p4, IL-4 и IL-31), Th17 и Th22 лимфоцитов, а также активатора транскрипции сигнального трансдуктора JAK (JAK-STAT). Полученные данные, с одной стороны, объясняли высокую эффективность адалимумаба у больных диссеминированной КГ [24], с другой — создавали предпосылки для применения дупилумаба и тофацитиниба при устойчивых формах заболевания.

Кольцевидная гранулёма характеризуется инфильтрацией клеток иммунной системы, в том числе макрофагов

и лимфоцитов. Однако характер межклеточных взаимодействий Т-лимфоцитов, макрофагов и фибробластов, лежащий в основе этих изменений, стал понятен в 2021 году. Используя метод одноклеточного секвенирования (scRNAseq) и модели экспрессии цитокинов/хемокинов/рецепторов, A. Wang и соавт. [22] сочли, что наиболее значимая роль в формировании этих изменений принадлежит JAK-STAT-зависимым цитокинам — IFN- γ и онкостатину М, а также IL-21 и IL-15. Источником IFN- γ и IL-21 являются Th1, которые также секретируют хемокиновый (С-С) лиганд 3 (CCL3, или воспалительный белок макрофагов 1 α) и CCL4 (воспалительный белок макрофагов 1 β), привлекающие в кожу моноциты. Авторы исследования считают, что Th1-клетки являются источником хемокинов CCL3 и CCL4, способствующих привлечению циркулирующих моноцитов в очаги поражения, а также IFN- γ , под влиянием которого в тканях происходит поляризация моноцитов в активированные макрофаги (Мф). При этом для КГ характерна поляризация макрофагов как в направлении провоспалительного (M1), так и противовоспалительного (M2) фенотипа [25]. Кажущееся противоречие объясняют двухфазным течением процесса, когда этап деградации коллагена, опосредованный макрофагом с фенотипом M1, сменяется этапом ремоделирования ткани и отложением муцина при участии макрофагов с фенотипом M2. Помимо этого, IFN- γ и онкостатин М, вероятнее всего, инициируют поляризацию фибробластов в провоспалительное состояние с секрецией матриксных металлопротеиназ, их ингибитора, неканонического коллагена и периостина, которые вносят существенный вклад в изменения внеклеточного матрикса. Наконец, активированные макрофаги, особенно M1, и фибробласты вырабатывают IL-15 и хемокиновые (С-Х-С) лиганды 9, 10 и 11 (CXCL9, CXCL10 и CXCL11), которые способствуют поддержанию активности Т-лимфоцитов и хемотаксису провоспалительных клеток в очаг поражения. Очевидная зависимость воспаления при КГ от Т-клеток даёт основания A. Wang и соавт. [22] предполагать, что оно имеет аутоиммунный характер.

Установить конкретный антиген ещё предстоит, однако, возможно, что он экспрессируется фибробластами. Так, относительно недавно в качестве потенциальных аутоантигенов стали рассматривать некоторые эпителиальные виментина, которые распознаются CD4⁺ лимфоцитами при другом гранулематозном процессе — саркоидозе, поражающем в том числе и кожу [26]. Как бы то ни было, исследования последних лет создают предпосылки для более глубокого понимания патогенеза КГ и разработки таргетной терапии заболевания.

ФАКТОРЫ РИСКА КОЛЬЦЕВИДНОЙ ГРАНУЛЁМЫ

Несмотря на достижения в понимании молекулярных механизмов развития КГ, её причина остаётся

неизвестной. В большинстве случаев заболевание представляется спорадическим. Однако ассоциации КГ с эндокринными, иммунными и аутоиммунными болезнями, злокачественными новообразованиями, а также триггерная роль инфекций и вакцинации являются предметом обсуждения и изучения на протяжении многих лет [5].

Кольцевидная гранулёма, сахарный диабет и дислипидемия

Связь КГ и сахарного диабета исследуется довольно давно [27–30]. Однако когортные исследования выполнялись на небольших выборках пациентов, и их результаты часто имели противоречивый характер [31]. В ходе недавно проведённого ретроспективного когортного исследования с участием 5137 пациентов с КГ и группы контроля из 51 169 добровольцев без КГ установлено, что сахарным диабетом на момент возникновения высыпаний страдали 21,1% (13,3% в группе контроля), а отношение шансов (ОШ) для выявления диабета у больных КГ составило 1,75 [12]. Помимо этого, у пациентов с КГ несколько чаще, чем в контроле, определялась гиперлипидемия (32,5% по сравнению с 28,4%; ОШ=1,21). При этом авторы особо подчёркивают, что как сахарный диабет, так и дислипидемия в большинстве случаев предшествовали поражению кожи, а не развивались в процессе наблюдения за больными КГ, и считают эти данные косвенным свидетельством того, что оба состояния являются предрасполагающим фактором к развитию дерматоза. Патогенетической основой такой ассоциации, по мнению авторов, может быть активация общих сигнальных путей с участием цитокинов, в частности IL-6, дисрегуляцией Т-клеток и активацией макрофагов [21, 32].

Связь между КГ, сахарным диабетом и дислипидемией также обнаружена в ходе исследования случай-контроль, в которое вошли 177 пациентов с КГ (708 человек составили группу контроля) из базы данных Национального института здравоохранения США [20]. По результатам анализа, вероятность наличия гиперлипидемии у лиц с КГ увеличена на 63%. Авторы подчёркивают, что в ходе анализа электронной базы данных у них не было возможности оценить особенности клинических проявлений КГ и других заболеваний, однако установленная ассоциация подтверждает и дополняет представления о связи КГ с сахарным диабетом и дислипидемией.

Кольцевидная гранулёма и аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования

Частота КГ у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, синдром Шегрена, болезнь Крона и др., может быть выше, чем в общей популяции. В пользу этой ассоциации свидетельствуют описания соответствующих клинических случаев [19, 33–37] и результаты когортных исследований [12]. Однако сведения о частоте

и особенностях клинических проявлений КГ у данной категории больных малочисленны и не позволяют сделать однозначного заключения.

Невозможно сделать определённый вывод и о связи КГ со злокачественными новообразованиями. Несмотря на наличие публикаций, в которых представлены отдельные пациенты или небольшие выборки больных КГ, ассоциирующейся с гематологическими онкологическими заболеваниями или солидными опухолями внутренних органов [38–43], когортные исследования такой связи не обнаруживают [12, 44, 45] и ставят под сомнение наличие ассоциации. В то же время одно из последних крупных многоцентровых исследований не исключает связи КГ с гематологическими онкологическими процессами [46]. Таким образом, точка в данной дискуссии не поставлена, и для подтверждения таких ассоциаций требуется больше масштабных наблюдений.

Кольцевидная гранулёма и лекарственные препараты

Среди лекарственных препаратов, которые могут быть триггерами КГ, указывают достаточно широкий спектр средств, включая гидроксихлорохин, аллопуринол, амлодипин, препараты интерферона, интраназальный кальцитонин, леветирацетам, пароксетин, талидомид, ингибиторы контрольных точек и многие другие [5, 47]. Непосредственные механизмы, лежащие в основе такой связи, остаются нерасшифрованными.

В последние годы появились публикации о возникновении КГ у пациентов, получающих лечение генно-инженерными биологическими препаратами или ингибиторами фосфодиэстеразы-4 в связи с другими заболеваниями. В частности, в литературе представлены немногочисленные случаи дерматоза, развивающегося на фоне лечения TNF- α инфликсимабом, адалимумабом и этанерцептом [48, 49], ингибиторами IL-17 иксекизумабом и секукинумабом [50, 51], ингибитором IL-4 дупилумабом [52]. Представляет интерес один из случаев, когда КГ возникла у пациента с псориазом на фоне терапии апремиластом, а распространение высыпаний было отмечено после назначения секукинумаба [18]. Авторы наблюдения предполагают, что связь между КГ и препаратами, воздействующими на сигнальные пути, опосредованные IL-17, может быть обусловлена усилением активности Th1 клеток на фоне блокады Th17 [53]. Именно с активацией Th1 лимфоцитов и связывают формирование КГ у предрасположенных лиц.

Инфекции как триггер кольцевидной гранулёмы

Инфекции традиционно считают фактором риска КГ. Действительно, дерматоз может возникать у больных после перенесённого туберкулёза, лепры, грибковых заболеваний, бактериальных и вирусных инфекций, вакцинации [5, 54]. Например, среди последних указывают вирус

Эпштейна–Барр [13], вирус иммунодефицита человека [55], вирус ветряной оспы [56]. Триггерами дерматоза могут быть вакцины против гепатита В, кори–краснухи–паротита, столбняка, пневмококка и другие [5, 57], а также иммунотерапия [58].

В последние годы всеобщее внимание привлекает связь КГ с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) или SARS-CoV-2-вакцинацией. Так, уже во время эпидемии были опубликованы случаи заболевания КГ после перенесённого COVID-19 или SARS-CoV-2-вакцинации [15, 59–62], при этом авторы отмечали, что КГ, возникшая после вакцинации, в 76,92% случаев была представлена генерализованными формами, которые развивались в течение 8 недель после введения вакцины [59]. Публикации о возникновении КГ после SARS-CoV-2-вакцинации появляются и в последние два года [63–65]: считают, что запускаемый SARS-CoV-2 каскад цитокинов может индуцировать КГ, в том числе генерализованную подкожную, либо как проявление реактивного воспаления, либо через отложения иммунных комплексов в повреждённых сосудах [61].

Кольцевидная гранулёма и значение генетической предрасположенности

Считают, что формирование КГ под действием перенесённых триггерных факторов наблюдается на фоне генетической предрасположенности, характер которой пока не установлен. В 1987 году S.J. Friedman и соавт. [27] представили публикацию, где описали 11 семей, в каждой из которых КГ была диагностирована как минимум у двух ближайших родственников. Семейные случаи дерматоза описаны и другими авторами [66].

Постулируется связь КГ с некоторыми антигенами гистосовместимости, в том числе HLA-B35 и HLA-AH8.1 [27, 67], причём с HLA-B35 может быть связан и аутоиммунный тиреоидит, который указывают среди заболеваний, ассоциированных с КГ [68]. В свою очередь, HLA-AH8.1 является маркером повышенной секреции TNF- α . Наличие этого антигена было продемонстрировано у сестёр-близнецов, которые с хорошим эффектом получали лечение адалимумабом в связи с генерализованной КГ.

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ КОЛЬЦЕВИДНОЙ ГРАНУЛЁМЫ

Лечение КГ, особенно её глубоких и диссеминированных форм, представляет довольно сложную задачу. Традиционно топические кортикостероиды считают препаратами первого выбора [69], они могут быть эффективны при ограниченных формах заболевания. В целом при их применении улучшение наступает у 41%, а разрешение — у 24% больных [70]. В комбинации с топическими кортикостероидами возможно использование ингибиторов кальциневрина, в первую очередь такролимуса

[69, 71]. При отсутствии эффекта от наружной терапии или при диссеминированных формах дерматоза назначают узкополосную средневолновую ультрафиолетовую терапию с длиной волны 311 нм, ПУВА-терапию с пероральным применением фотосенсибилизаторов и терапию эксимерным ультрафиолетовым светом с длиной волны 308 нм [69, 72, 73]. В литературе имеются также описания эффективности антибактериальных препаратов, в частности дапсона, и противомаларийных средств. В ходе ретроспективного анализа эффективности дапсона (100 мг в сутки на протяжении 9,8 месяца) у 26 пациентов с генерализованной КГ регресс высыпаний отмечен в 54% случаев [74]. Несмотря на то, что сходная эффективность терапии была продемонстрирована и другими специалистами [75], применение препарата ограничено его потенциальными нежелательными реакциями. Так, миелосупрессия, диагностированная в ходе лечения у 31% пациентов, нередко служит причиной отмены дапсона [74]. При этом эффект терапии, по некоторым данным, носит нестойкий характер, процесс рецидивирует по окончании лечения в 57% случаев. Что касается гидроксихлорохина, то анализ данных о его эффективности, представленный в 2020 году, показал многообещающие результаты: улучшение или разрешение высыпаний наблюдалось в 79,6% случаев [76], однако более поздние клинические и ретроспективные публикации не подтвердили такую высокую эффективность средства [1].

Таким образом, разработка подходов к терапии КГ, особенно её диссеминированных и устойчивых к традиционному лечению форм, остаётся актуальной задачей. С учётом последних достижений в направлении расшифровки патогенеза дерматоза авторы предлагают решать этот вопрос путём назначения таргетных препаратов, в том числе ингибиторов JAK (тофацитиниб, барицитиниб, упадацитиниб), апремиласта, дупилумаба и ингибиторов TNF- α (адалимуаб, этанерцепт, инфликсимаб). Необходимо учитывать, что КГ в показаниях к назначению этих препаратов нет, поэтому включение их в терапевтические алгоритмы заболевания требует обоснования. Чаще всего таргетные препараты назначаются пациентам с распространёнными и устойчивыми к традиционной терапии формами КГ.

Ингибиторы JAK в лечении кольцевидной гранулёмы

Применение ингибиторов JAK может быть весьма перспективным у пациентов с гранулематозными заболеваниями [77, 78]. Наиболее часто для лечения пациентов с генерализованными, тяжёлыми и устойчивыми к лечению формами КГ применяли тофацитиниб (табл. 1 [22, 77–81]). Высокая клиническая эффективность препарата сопровождалась разрешением характерных гистологических изменений, уменьшением выраженности воспалительного инфильтрата, а также снижением экспрессии генов, регулируемых JAK-STAT-зависимыми цитокинами

(IFN- γ , TNF- α , IL-6) и JAK-STAT-независимыми цитокинами (TNF- α и mTORC1), и онкостатина M [22, 78].

Упадацитиниб [82–85], барицитиниб [86–88] и руксолитиниб [89] применяли для лечения КГ у несколько меньшего числа пациентов, однако первые результаты наблюдений также позволяют ждать высокой клинической эффективности препаратов. Интересно, что в одном из представленных случаев упадицитиниб назначался пациентке с ревматоидным артритом в сочетании с метотрексатом, который она получала по поводу основного заболевания [90]. Помимо этого, упадацитиниб продемонстрировал также хорошую эффективность при саркоидозе кожи [78]. Эти данные, с одной стороны, подтверждают значимость сигнальных путей, инициируемых JAK, в патогенезе гранулематозных заболеваний, с другой — подчёркивают потенциал ингибиторов JAK при лечении таких процессов.

Дупилумаб в лечении кольцевидной гранулёмы

Дупилумаб представляет собой моноклональное антитело, специфически связывающее α -цепь рецептора IL-4 (IL-4R α), общую субъединицу гетеродимерных рецепторов IL-4 и IL-13 и блокирующее эффекты соответствующих цитокинов [91]. Предпосылками для применения дупилумаба при КГ послужили два обстоятельства. Во-первых, секреция IL-4 и IL-13 может индуцировать поляризацию макрофагов в направлении фенотипа M2 [92], во-вторых, в ходе недавнего ретроспективного исследования с анализом данных 47 детей с КГ [93] и исследования случай-контроль [94] обнаружена потенциальная ассоциация дерматоза с атопией.

На сегодняшний день в литературе имеются три публикации, представляющие эффекты дупилумаба у трёх пациентов с генерализованной КГ, устойчивой к другим видам терапии [95–97]. Первая из них была сделана в 2020 году [95]. В одном из представленных случаев генерализованная КГ сформировалась у пациента с длительным течением сахарного диабета 2-го типа [96]. При этом в литературе имеется описание пациента, у которого дупилумаб, назначенный в связи с тяжёлым течением атопического дерматита, явился триггером распространённой КГ [52]. Таким образом, заключение о месте дупилумаба в терапии пациентов с КГ делать пока преждевременно: требуется больше данных о его эффективности у данной категории больных.

Апремиласт в лечении кольцевидной гранулёмы

Апремиласт — ингибитор фосфодиэстеразы 4 — показан для лечения псориаза, псориатического артрита, болезни Бехчета [26]. Препарат подавляет выработку провоспалительных цитокинов Th1 лимфоцитами и макрофагами [98], что и послужило основанием для назначения его пациентам с генерализованной КГ.

Таблица 1. Эффективность препаратов различных групп у пациентов с кольцевидной гранулёмой по данным разных авторов
Table 1. Effectiveness of different groups of drugs in patients with annular granuloma according to the data of different authors

Автор, год	КГ, форма	Пациенты, n	Предшествующая терапия	Лечение	Результаты наблюдения
<i>Ингибиторы JAK в лечении КГ</i>					
Damsky и соавт., 2020	Генерализованная	1	Гидроксихлорохин, фототерапия, сГКС, доксициклин, циклоспорин, изотретиноин	Тофацитиниб, 5 мг 2 раза/день	Клинически — полное разрешение высыпаний. Гистологически — разрешение гранулематозного воспаления. РНК-секвенирование — снижение экспрессии генов, регулируемых JAK-STAT-зависимыми цитокинами (IFN-γ, TNF-α, IL-6) и JAK-STAT-независимыми цитокинами (TNF-α и mTORC1)
Damsky и соавт., 2019	Локализованная	1	Нет	Тофацитиниб, 2% мазь 2 раза/день	Почти полное разрешение высыпаний, на которые наносили мазь, на 15-й нед. лечения (один очаг без лечения — без положительной динамики)
Durgin и соавт., 2020	Генерализованная	1	Гидроксихлорохин, дапсон	Тофацитиниб, 2% мазь 2 раза/день	Полное разрешение высыпаний на конечностях, почти полное разрешение высыпаний на коже туловища (с 10% поверхности поражения до 1%) на 12-й нед. терапии. Без рецидивов в течение 2 мес наблюдения
Wang и соавт., 2021	Генерализованная	5	сГКС, пентоксифиллин	Тофацитиниб, 5 мг 2 раза/день	Клинически — полное разрешение процесса у 3 пациентов к 6-му мес терапии, значительное улучшение (снижение BSA на 70%) у 2 пациентов. Гистологически — разрешение гранулематозного воспаления, значимое снижение CD3 ⁺ лимфоцитов и CD68 ⁺ макрофагов. РНК секвенирование — подавление экспрессии IFN-γ, онкостатина M, IL-15 и IL-21
McPhie и соавт., 2021	Генерализованная	2	Внутриочаговые ГКС, топические ингибиторы кальциневрина, метотрексат, фототерапия, устекинумаб	Тофацитиниб, 5 мг 2 раза/день	Первая пациентка — улучшение через 4 нед. лечения, практически полное разрешение высыпаний через 9 мес терапии. Вторая пациентка — улучшение через 4 нед. терапии, прекращение лечения по другим причинам
Bosch-Amate и соавт., 2022	Генерализованная	3	Пероральные ГКС, гидроксихлорохин, ретиноиды, пентоксифиллин, дапсон, фототерапия, метотрексат, адалимумаб	Тофацитиниб, 5 мг 2 раза/день (1 пациент); тофацитиниб, 2% мазь 2 раза/день (2 пациента)	Полное разрешение процесса через 4, 6 и 8 мес лечения
De Greef и соавт., 2024	Диссеминированная	1	тГКС, гидроксихлорохин, доксициклин, метотрексат, витамин E	Упадацитиниб, 30 мг/сут	Значительное улучшение через 2 мес терапии, полное разрешение высыпаний через 6 мес лечения
Slater и соавт., 2023	Диссеминированная	1	тГКС, внутриочаговые ГКС, узкополосная фототерапия, рифампицин, офлоксацин, миноциклин, руксолитиниб 2%	Упадацитиниб, 15 мг/сут	Практически полное разрешение высыпаний через 4 мес лечения, на момент публикации планируется продолжение терапии до 1 года
Sondermann и соавт., 2022	Бляшечная	1 (пациент с РА)	тГКС. Лечение РА: метотрексат 15 мг в нед., преднизолон 2 мг/сут перорально, далее этанерцепт	Упадацитиниб, 15 мг/сут Метотрексат, 7,5 мг в нед.	Значительное улучшение через 6 нед. терапии, полное разрешение высыпаний через 4 мес лечения
Zheng и соавт., 2023	Генерализованная	2	тГКС, такролимус, узкополосная фототерапия, дапсон	Упадацитиниб, 30 мг/сут начальная доза, далее по 15 мг/сут	Значительное улучшение кожного процесса. У 1 пациента нежелательные явления в виде акнеформных высыпаний
Coican и соавт., 2024	Генерализованная	2	тГКС, пероральные ГКС, метотрексат, гидроксихлорохин, апремиласт	Упадацитиниб, 15 мг/сут	Полное разрешение высыпаний через 2 мес у первой пациентки и через 4 мес — у второй. Отсутствие рецидивов после 6 мес наблюдения
Yan и соавт., 2022	Генерализованная	1	Гидроксихлорохин, тГКС, узкополосная фототерапия	Барицитиниб, 4 мг/день	Положительная динамика через 2 мес терапии, почти полное разрешение через 5 мес лечения. В течение 4 мес после отмены барицитиниба рецидивов не наблюдалось
Jadoul и соавт., 2023	Генерализованная	1	Нет ответа на стандартное лечение (названия используемых лекарств отсутствуют)	Барицитиниб, 4 мг/день	Положительная динамика через 12 нед. Улучшение состояния пациента сохранялось в течение 12 нед. наблюдения

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continuation

Автор, год	КГ, форма	Пациенты, <i>n</i>	Предшествующая терапия	Лечение	Результаты наблюдения
Kim и соавт., 2023	Генерализованная	2	тГКС, пероральные ГКС, метотрексат	Барицитиниб, 4 мг/день	Значимое улучшение в течение 2 нед. Отсутствие рецидива на протяжении 6 мес наблюдения
Piontkowski и соавт., 2024	Генерализованная	1	тГКС, внутривенные ГКС, такролимус, гидроксихлорохин	Руксолитиниб, 1,5% крем 2 раза/день	Полное очищение кожи к 12-й нед. терапии
<i>Дупилумаб в лечении КГ</i>					
Song и соавт., 2023	Генерализованная	1 (пациент с СД)	тГКС, антигистаминные, глицеризин, узкополосная фототерапия, внутримышечные ГКС	Дупилумаб, 600 мг, далее по 300 мг каждую вторую неделю	До лечения — зуд, множественные гистиоциты в составе инфильтрата. Снижение интенсивности зуда через 4 нед. лечения. Значительное улучшение состояния через 2 нед. лечения, дальнейшая положительная динамика на протяжении 16 нед. наблюдения
Song и соавт., 2020	Генерализованная	1	тГКС, рифампицин, офлоксацин, миноциклин, гидроксихлорохин, метотрексат, адалимумаб	Дупилумаб, 600 мг, далее по 300 мг каждую вторую неделю	Полное разрешение процесса через 4 нед. терапии в области большинства высыпаний. Некоторые высыпания на конечностях без полного регресса, но со значительным улучшением. Отсутствие рецидива на протяжении 12 нед. наблюдения
Paganini и соавт., 2023	Генерализованная	1	Инфликсимаб, доксициклин, метотрексат	Дупилумаб, 600 мг, далее по 300 мг каждую вторую неделю	Значительное улучшение через 4 нед. терапии, полное разрешение с незначительной остаточной гиперпигментацией через 24 нед. лечения
<i>Апремиласт в лечении КГ</i>					
Blum и соавт., 2019	Генерализованная	1	тГКС, внутривенные ГКС	Апремиласт, 10 мг/сут	Заметное улучшение эритемы и уплотнение поражений через 3 мес наблюдения
Bishnoi и соавт., 2019	Генерализованная	4 (из них 2 пациента после лечения РМЖ, 1 — с биполярным расстройством личности)	тГКС, гидроксихлорохин, изотретиноин, дапсон	Апремиласт, начальная доза 30 мг 2 раза/сут, далее снижение дозы до 30 мг/сут	Значимое улучшение через 6–8 нед. лечения. У 1 пациента — нежелательные явления в виде тошноты, миалгии (купированы лекарственными препаратами)
Joshi и соавт., 2023	Генерализованная	8	Не указано	Апремиласт, 30 мг 2 раза/сут	У 3 пациентов — полное разрешение процесса; у 1 — на 90% в течение 6 мес лечения, стойкая ремиссия на протяжении 2 лет. У 1 пациента разрешение высыпаний, но при снижении дозы препарата возобновление сыпи.
Hansel и соавт., 2021	Генерализованная	2 (первый пациент с псориазом + состояние после лечения РМЖ, у второго — состояние после лечения РМЖ)	тГКС, сГКС	Апремиласт, начальная доза 10 мг/сут с повышением до 30 мг 2 раза/сут	У 3 пациентов без значимого эффекта: сначала улучшение процесса, далее — свежие высыпания. У 1 пациента без динамики.
Joshi и соавт., 2021	Генерализованная	1 (пациентка с псориазом и артритом)	Не указано	Апремиласт, 30 мг 2 раза/сут	У 1 пациентки — нежелательные явления в виде диареи, послужившие поводом к прекращению лечения
					Полное разрешение высыпаний на коже туловища, улучшение процесса на коже конечностей. У пациента с сопутствующим псориазом — снижение PASI на 75% (PASI75) через 8 нед. лечения
					Полное разрешение высыпаний на коже туловища и конечностей через 6 мес терапии, высыпания на стопах с улучшением. Незначительные свежие высыпания на протяжении 7 мес наблюдения

Таблица 1. Окончание
Table 1. Ending

Автор, год	КГ, форма	Пациенты, <i>n</i>	Предшествующая терапия	Лечение	Результаты наблюдения
<i>Ингибиторы TNF-α в лечении КГ</i>					
Chen и соавт., 2019	Генерализованная	27 (22 исследования)	тГКС, сГКС, ПУВА, узкополосная фототерапия, метотрексат, микофенолата мофетил, гидроксихлорохин, миноциклин, дапсон, клофазамин	Адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб, комбинация адалимумаба и инфликсимаба	Значительное улучшение кожного процесса у подавляющего большинства больных: у 14/16 пациентов, получавших адалимумаб, 1/5 пациентов, получавших этанерцепт, у 3 больных, получавших инфликсимаб. Остаточные явления в виде пигментации менее чем у 11 пациентов, у 1 — эритема. Нежелательные явления: слабость у пациента на фоне адалимумаба
Antoñanzas и соавт., 2020	Генерализованная	1 (пациентка с хроническим аутоиммунным гастритом)	Циклоспорин	Этанерцепт, 50 мг 2 раза/нед.	Полное разрешение высыпаний через 2 мес лечения
Kozic и соавт., 2011	Генерализованная	1	Преднизолон, доксициклин, метотрексат	Адалимумаб, начальная доза 40 мг, далее по 40 мг каждую вторую неделю в сочетании с метотрексатом 15 мг/нед.	Полное разрешение высыпаний через 6 нед. лечения. Адалимумаб был продолжен ещё 1 мес, метотрексат отменён. Отсутствие рецидива через 2 мес наблюдения
Hogoub и соавт., 2024	Генерализованная	1	Гидроксихлорохин, метотрексат, внутриочаговые ГКС, узкополосная фототерапия	Адалимумаб, 40 мг каждую вторую неделю, внутривенные инъекции кеналога. В связи с появлением свежих высыпаний — метотрексат по 20 мг еженедельно	Значительное улучшение через 2 мес от начала лечения. Свежие высыпания — через 10 мес терапии. После включения в комплексную терапию метотрексата — разрешение высыпаний с остаточной пигментацией
Bürgler и соавт., 2019	Диссеминированная	1	тГКС, гидроксихлорохин, доксициклин, ПУВА	Инфликсимаб, 5 мг/кг, далее введение препарата на 2, 6, 14 и 24-й нед.	Клинические — значительное улучшение ко 2-й нед. терапии, полное разрешение процесса к 24-й нед. лечения. Отсутствие рецидивов на протяжении 23 мес наблюдения. Гистологически — уменьшение выраженности воспалительного инфильтрата, снижение количества миелоидных (CD11c) дендритных клеток, снижение числа макрофагов, включая M1 (CD68, CD32) и M2 (CD163) клетки, уменьшение CD1a ⁺ дендритных клеток и CD8 ⁺ лимфоцитов. Заметное снижение количества CD183 ⁺ клеток, несущих CXCR3
<i>Ингибиторы IL-23 в лечении КГ</i>					
Awad и соавт., 2022	Генерализованная	1	Не указано	Тилдакизумаб, 100 мг подкожно	Значительное улучшение. Нежелательные явления не наблюдались

Примечание. КГ — кольцевидная гранулёма; УФ — ультрафиолет; ГКС — глюкокортикоиды; сГКС/тГКС — системные/топические глюкокортикоиды; РА — ревматоидный артрит; СД — сахарный диабет; РМЖ — рак молочной железы.

Note. КГ — annular granuloma; УФ — ultraviolet; ГКС — glucocorticoids; сГКС/тГКС — systemic/topical glucocorticoids; РА — rheumatoid arthritis; СД — diabetes mellitus; РМЖ — breast cancer.

На сегодняшний день имеются публикации, содержащие сведения о применении апремиласта у 16 пациентов (см. табл. 1 [99–102]), в том числе у пациентов с сопутствующим псориазом и псориатическим артритом [100, 101], у больных после лечения рака молочной железы [101, 102] и у пациента с биполярным расстройством, принимающим препараты лития [102]. Авторы представляют весьма гетерогенные результаты: у одних пациентов эффект лечения был весьма высоким и сопровождался стойкой ремиссией, у других отмечались рецидивы высыпаний, у третьих процесс был вообще без динамики. В основе такой неоднозначности эффектов препарата могут быть активация Th2, которую считают компонентом патогенеза

КГ [21, 94], и формирующийся дисбаланс конкурирующих цитокиновых путей у некоторых пациентов [1].

Ингибиторы TNF-α в лечении кольцевидной гранулёмы

В 2019 году А. Chen и соавт. [103] провели анализ эффективности лечения распространённых форм КГ ингибиторами TNF-α. Авторы продемонстрировали эффективность препаратов данной группы у больных с диссеминированными и устойчивыми к другим методам терапии формами заболевания (см. табл. 1). К настоящему времени появились новые публикации, в которых представлены случаи эффективного применения

адалимумаба [18, 104], этанерцепта [105] и инфликсимаба [106] у пациентов с КГ. Авторы продемонстрировали, что основой долгосрочных клинических эффектов инфликсимаба может быть значимое подавление иммунного воспаления: установлено снижение в коже миелоидных дендритных клеток, различных популяций макрофагов, а также CXCR3⁺ Т-клеток.

Однако необходимо отметить, что в литературе имеются описания возникновения КГ у пациентов, получающих лечение адалимумабом в связи с псориазом [17] и ревматоидным артритом [107].

Ингибиторы IL-23 в лечении кольцевидной гранулёмы

Среди генно-инженерных препаратов для лечения диссеминированной КГ применялся тилдракизумаб — ингибитор IL-23 [21, 22]. Авторы отметили хороший эффект терапии у одного пациента [108] и отсутствие положительной динамики — у другого [109]. С точки зрения исследователей, неэффективность данной группы препаратов у пациентов с КГ, как и способность ингибиторов IL-17 провоцировать КГ [50, 51], не вызывает удивления. Механизмы повреждения кожи при дерматозе связаны прежде всего с цитокинами Th1, IFN- γ или TNF- α , а значит, селективное подавление сигнального пути IL-23/Th17 может не сопровождаться подавлением воспалительного процесса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ АЛГОРИТМЫ ЛЕЧЕНИЯ КОЛЬЦЕВИДНОЙ ГРАНУЛЁМЫ

На основании анализа данных авторы предлагают различные алгоритмы действия при ведении пациентов с КГ. Так, один из таких алгоритмов на первом этапе предусматривает сочетанное воздействие узкополосной фототерапии или противомаларийных препаратов с топическими глюкокортикоидами или их внутриочаговое введение, на втором этапе — добавить доксициклин или пентоксифиллин, а при их неэффективности рассмотреть целесообразность назначения ингибиторов TNF- α [110]. Такой последовательный алгоритм действий, по результатам наблюдения за пациентами, даёт эффект более чем у 80% пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённый анализ литературы показал, что многое в этиопатогенезе КГ и подходах к её терапии до сих пор остаётся неизвестным, несмотря на определённые достижения в этом направлении. В последние годы стало ясно, что патогенез КГ представляется комплексным и связан с активацией не только Th1 клеток и их сигнальных путей, но и Th2 лимфоцитов, при этом лимфоциты

через секрецию хемокинов CCL3 и CCL4, а также IFN- γ запускают ряд событий, результатом которых является аккумуляция моноцитов в дерме и их поляризация в активированные макрофаги (M ϕ) как провоспалительного (M1), так и противовоспалительного (M2) фенотипа. Результатом этих событий являются воспаление, дегградация коллагена, отложения муцина. Однако характер межклеточных взаимодействий Т-лимфоцитов, макрофагов и фибробластов, лежащий в основе этих изменений, расшифрован неполностью. Неясным остаётся и характер антигена, инициирующего процесс. Некоторые авторы полагают, что это может быть аутоантиген, например некоторые эпителиальные виментина, и тогда заболевание следует считать аутоиммунным.

Противоречивыми остаются данные и о предрасполагающих факторах и триггерах КГ. На сегодняшний день не исключается инициирующая роль сахарного диабета и гипертриглицеридемии, инфекционных агентов, особенно COVID-19 или SARS-CoV-2-вакцинации, также предполагается значение генно-инженерных биологических препаратов, прежде всего ингибиторов TNF- α , ингибиторов IL-17, IL-4 и IL-23, однако истинная роль перечисленных триггеров и предрасполагающих факторов продолжает изучаться.

Не решены до конца и вопросы, связанные с выбором терапии для пациентов с распространёнными формами заболевания, резистентными к традиционной терапии топическими глюкокортикоидами, узкополосной фототерапии или противомаларийными препаратами. Анализ публикаций, посвящённых оценке эффектов таргетной терапии у таких больных, позволяет считать, что альтернативой могут быть ингибиторы JAK (тофацитиниб) и ингибиторы TNF- α (адалимумаб), однако публикации, посвящённые эффектам этих групп препаратов, пока малочисленны, а их применение в широкой клинической практике ограничено отсутствием КГ среди показаний и потенциальными нежелательными явлениями.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. И.О. Смирнова — разработка концепции, рецензирование, одобрение окончательной версии статьи; Ч.А. Пахалаге — систематизация сведений, сбор и анализ литературных источников, написание первой версии статьи, редактирование статьи; П.Д. Пташникова — сбор и анализ литературных источников, написание первой версии статьи, редактирование статьи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три

года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При проведении исследования и создании настоящей работы, которая является оригинальным текстом, авторы не использовали ранее опубликованные сведения или искусственный интеллект (текст, иллюстрации, данные).

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contributions. I.O. Smirnova — development of the publication concept, reviewing, approving the final version of the article before submitting it for publication; C.A. Pahalage — systematization of information, collection and analysis of

literary sources, writing the first version of the article, editing the article; P.D. Ptashnikova — collection and analysis of literary sources, writing the first version of the article, editing the article. Thereby, all authors provided approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Funding sources. No funding.

Disclosure of interests. The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Statement of originality. The authors did not use previously published information (text, illustrations, data) in conducting the research and creating this paper.

Generative AI. Generative AI technologies were not used of this article creation.

Provenance and peer-review. This paper was submitted to the journal on an unsolicited basis and reviewed according to the usual procedure. Two external reviewers and the scientific editor of the publication participated in the review.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Joshi TP, Tschen J. Apremilast for the treatment of generalized granuloma annulare: A case series of 8 patients. *JAAD Case Rep.* 2023;38:59–60. doi: 10.1016/j.jidcr.2023.06.011 EDN: FVTVUA
- Fox TC. Ringed eruption of the fingers. *Br J Dermatol.* 1895;7:91.
- Radcliffe-Crocker H. Granuloma annulare. *Br J Dermatol.* 1902;14:1–9.
- Little EG. Granuloma annulare. *Proc R Soc Med.* 1908;1(Dermatol Sect):33–34.
- Schmieder SJ, Harper CD, Schmieder GJ. *Granuloma annulare.* 2023 Jun 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
- Garg S, Baveja S. Generalized granuloma annulare treated with monthly rifampicin, ofloxacin, and minocycline combination therapy. *Indian J Dermatol.* 2013;58(3):197–199. doi: 10.4103/0019-5154.110828
- Corrà A, Quintarelli L, Verdelli A, et al. Granulomatous dermatitis and systemic disease: An association to consider. *Biomed Res Int.* 2020;2020:3281380. doi: 10.1155/2020/3281380
- Bari A, Namdev V, Virani BR, et al. Inflammatory granulomatous corneal disease: Ocular granuloma annulare. *Cureus.* 2024;16(6):e62582. doi: 10.7759/cureus.62582 EDN: DRNUCA
- Cojocar A, Dorobanțu AM, Bălăceanu B, et al. A Rare association of disseminated granuloma annulare with recurrent uveitis. *Cureus.* 2024;16(2):e53570. doi: 10.7759/cureus.53570 EDN: BOEIID
- Chatterjee D, Kaur M, Punia RP, et al. Evaluating the unusual histological aspects of granuloma annulare: A study of 30 cases. *Indian Dermatol Online J.* 2018;9(6):409–413. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_75_18
- Piette EW, Rosenbach M. Granuloma annulare: Clinical and histologic variants, epidemiology and genetics. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(3):457–465. doi: 10.1016/j.jaad.2015.03.054
- Barbieri JS, Rosenbach M, Rodriguez O, Margolis DJ. Association of granuloma annulare with type 2 diabetes, hyperlipidemia, autoimmune disorders, and hematologic malignant neoplasms. *JAMA Dermatol.* 2021;157(7):817–823. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.1805 EDN: XFHPRD
- Guglielmo A, Viridi A, Misciali C, et al. Generalized granuloma annulare-like eruption secondary to acute Epstein-Barr virus infection. *Int J Dermatol.* 2021;60(3):e110–e112. doi: 10.1111/ijd.15274 EDN: QLSKUB
- Mann E, Maruthi R, Friedland MH, et al. Case of post-herpetic, isotopic granuloma annulare (GA), followed by generalized GA. *J Dermatol.* 2019;46(12):e476–e477. doi: 10.1111/1346-8138.15088
- García-Gil MF, Monte Serrano J, García García M, et al. Granuloma annulare triggered by SARS-CoV-2 infection: The first reported case. *J Dermatol.* 2021;48(1):e1–e2. doi: 10.1111/1346-8138.15594 EDN: QBHNCU
- Lee EC, Steffen CA, Carroz ME, et al. Granuloma annulare and possible relation to purified protein derivative administration: A case report. *J Med Case Rep.* 2024;18(1):299. doi: 10.1186/s13256-024-04598-w EDN: UTPNTR
- Mărculescu F, Pătrașcu V, Tutunaru CV, Ochiana L. Granuloma annulare, a possible paradoxical reaction of the adalimumab treatment in a severe case of psoriasis vulgaris. *Curr Health Sci J.* 2020;46(2):203–206. doi: 10.12865/CHSJ.46.02.16
- Fässler M, Schlapbach C. Granuloma annulare arising under systemic psoriasis therapy successfully treated with adalimumab. *JAAD Case Rep.* 2020;6(9):832–834. doi: 10.1016/j.jidcr.2020.07.013 EDN: VDHPEH
- Matsuo M, Niwa H, Iwata H. Papular umbilicated granuloma annulare in a patient with systemic lupus erythematosus. *Cureus.* 2023;15(10):e47600. doi: 10.7759/cureus.47600 EDN: LQKSHT

20. Leasure AC, Damsky W, Cohen JM. Comorbidities associated with granuloma annulare: A case-control study in the all of us research program. *J Am Acad Dermatol.* 2022;87(1):197–199. doi: 10.1016/j.jaad.2021.07.033 EDN: ASHTRA
21. Min MS, Wu J, He H, et al. Granuloma annulare skin profile shows activation of T-helper cell type 1, T-helper cell type 2, and Janus kinase pathways. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(1):63–70. doi: 10.1016/j.jaad.2019.12.028
22. Wang A, Rahman NT, McGeary MK, et al. Treatment of granuloma annulare and suppression of proinflammatory cytokine activity with tofacitinib. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(5):1795–1809. doi: 10.1016/j.jaci.2020.10.012 EDN: BJDWJE
23. Wang J, Khachemoune A. Granuloma annulare: A focused review of therapeutic options. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(3):333–344. doi: 10.1007/s40257-017-0334-5 EDN: TJNPBD
24. Min MS, Lebwohl M. Treatment of recalcitrant granuloma annulare (GA) with adalimumab: A single-center, observational study. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(1):127–133. doi: 10.1016/j.jaad.2015.09.015
25. Zhguleva AS, Zementova MS, Selkov SA, Sokolov DI. M1/M2 macrophages: Origin, phenotype, methods of production, interaction with natural killer cells and trophoblast. *Medical Immunology.* 2024;26(3):425–448. doi: 10.15789/1563-0625-MMO-2877 EDN: LYFSSE
26. Grunewald J, Kaiser Y, Ostadkarampour M, et al. T-cell receptor–HLA-DRB1 associations suggest specific antigens in pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2016;47(3):898–909. doi: 10.1183/13993003.01209-2015
27. Friedman SJ, Winkelmann RK. Familial granuloma annulare: Report of two cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 1987;16(3 Pt 1):600–605. doi: 10.1016/s0190-9622(87)70080-2
28. Agrawal P, Pursnani N, Jose R, Farooqui M. Granuloma annulare: A rare dermatological manifestation of diabetes mellitus. *J Family Med Prim Care.* 2019;8(10):3419–3421. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_616_19
29. Al Ameer MA, Al-Natour SH, Alsahaf HA, et al. Eruptive granuloma annulare in an elderly man with diabetes. *Cureus.* 2022;14(1):e21242. doi: 10.7759/cureus.21242 EDN: LTZVKD
30. Stefaniak AA, Szepietowski JC, Baran W. Unilateral papular granuloma annulare in a type I diabetic child: A case report and literature review. *Postepy Dermatol Alergol.* 2022;39(3):637–639. doi: 10.5114/ada.2021.107547 EDN: KHMZiy
31. Nordmann TM, Kim JR, Dummer R, Anzengruber F. A monocentric, retrospective analysis of 61 patients with generalized granuloma annulare. *Dermatology.* 2020;236(4):369–374. doi: 10.1159/000507247 EDN: DBKRAI
32. Devaraj S, Dasu MR, Jialal I. Diabetes is a proinflammatory state: A translational perspective. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2010;5(1):19–28. doi: 10.1586/eem.09.44
33. Jandali B, Uthman I, Abbas O. Interstitial granulomatous dermatitis associated with systemic lupus erythematosus: Case report and review of the literature. *Lupus.* 2016;25(2):209–213. doi: 10.1177/0961203315604908
34. Wang H, Wang Y, Zheng Z, Cui Y. Generalized granuloma annulare associated with Sjogren's syndrome: A case report. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2023;16:453–456. doi: 10.2147/CCID.S399782
35. Sumikawa Y, Ansai S, Kimura T, et al. Interstitial type granuloma annulare associated with Sjögren's syndrome. *J Dermatol.* 2010;37(5):493–495. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.00865.x
36. Polineni SP, Lawyer S. Generalized granuloma annulare associated with essential thrombocythemia. *Clin Case Rep.* 2020;8(6):1065–1068. doi: 10.1002/ccr3.2812 EDN: YBPKGW
37. Elshimy G, Raj R. PSAT353 Can generalized granuloma annulare occur in patients with Graves' disease? *J Endocr Soc.* 2022;6(Suppl 1):A837. doi: 10.1210/jendso/bvac150.1730
38. Tabata MM, Novoa RA, Martires KJ. Paraneoplastic granulomatous dermatitis in a patient with Hodgkin's disease: A diagnostic pitfall. *BMJ Case Rep.* 2018;2018:bcr2018224961. doi: 10.1136/bcr-2018-224961
39. Li A, Hogan DJ, Sanusi ID, Smoller BR. Granuloma annulare and malignant neoplasms. *Am J Dermatopathol.* 2003;25(2):113–116. doi: 10.1097/0000372-200304000-00004
40. Harman RR. Hodgkin's disease, seminoma of testicle and widespread granuloma annulare. *Br J Dermatol.* 1977;97(Suppl S15):50–51. doi: 10.1111/j.1365-2133.1977.tb14325.x
41. Bagci B, Karakas C, Kaur H, Smoller BR. Histopathologic aspects of malignancy-associated granuloma annulare: A single institution experience. *Dermatopathology (Basel).* 2023;10(1):95–103. doi: 10.3390/dermatopathology10010015 EDN: QXWXQO
42. Saber M, Khalili Tembi RS, Asilian A. Generalized granuloma annulare in a case of breast cancer: A case report and review of the literature. *Clin Case Rep.* 2021;9(10):e04980. doi: 10.1002/ccr3.4980 EDN: ORNWYJ
43. Cho SI, Yu DA, Lee JH, et al. Paraneoplastic generalized granuloma annulare in a patient with hepatocellular carcinoma. *Ann Dermatol.* 2018;30(4):503–504. doi: 10.5021/ad.2018.30.4.503
44. Barbieri JS, Rosenbach M, Rodriguez O, Margolis DJ. Granuloma annulare is not associated with solid-organ malignancies: A cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(6):1352–1354. doi: 10.1016/j.jaad.2021.04.098
45. Gabaldón VH, Haro-González-Vico V. Lack of an association between generalized granuloma annulare and malignancy: A case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(6):1799–1800. doi: 10.1016/j.jaad.2019.02.056
46. Garate D, Thang CJ, Damsky W, et al. Granuloma annulare is associated with an increased risk of hematologic malignancies: A multicenter cohort study using TriNetX. *J Am Acad Dermatol.* 2024;90(4):862–864. doi: 10.1016/j.jaad.2023.12.028 EDN: QRAIKH
47. Wu J, Kwong BY, Martires KJ, et al. Granuloma annulare associated with immune checkpoint inhibitors. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(4):e124–e126. doi: 10.1111/jdv.14617
48. Viguier M, Richette P, Bachelez H, et al. Paradoxical adverse effects of anti-TNF-alpha treatment: Onset or exacerbation of cutaneous disorders. *Expert Rev Clin Immunol.* 2009;5:421–431. doi: 10.1586/eci.09.18
49. Voulgari PV, Markatseli TE, Exarchou SA, et al. Granuloma annulare induced by anti-tumour necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:567–570. doi: 10.1136/ard.2007.075663
50. Bonomo L, Ghoneim S, Levitt J. A case of granuloma annulare associated with secukinumab use. *Case Rep Dermatol Med.* 2017;2017:5918708. doi: 10.1155/2017/5918708
51. Clark ML, Tobin CA, Sutton A, Missall TA. Granuloma annulare in the setting of secukinumab. *Case Rep Dermatol Med.* 2018;2018:5175319. doi: 10.1155/2018/5175319
52. Phelps-Polirer K, Alkhatib BL, Davis C. Generalized granuloma annulare associated with dupilumab therapy. *Cureus.* 2022;14(7):e27439. doi: 10.7759/cureus.27439 EDN: PTXJQE
53. Damsker JM, Hansen AM, Caspi RR. Th1 and Th17 cells: Adversaries and collaborators. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1183:211–221. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05133.x

54. Kapetanovic I, Botic M, Lekic B, Zivanovic D. Generalized perforating granuloma annulare associated with latent tuberculosis successfully treated with isoniazid: case report and review. *Dermatol Online J*. 2023;29(5). doi: 10.5070/D329562404 EDN: PBVEJI
55. Akay BN, Atak MF, Kirmizi A, Farabi B. Granuloma annulare mimicking eruptive dermatofibroma in an HIV-positive male: A challenge with distinct dermatoscopic findings. *Dermatol Ther*. 2020;33(3):e13375. doi: 10.1111/dth.13375 EDN: KQUHXX
56. Al Ali A, Alkhodair R, Thuraisingam T, et al. Multiple granuloma annulare lesions presenting simultaneously with herpes zoster infection: Wolf's isotopic response. *JAAD Case Rep*. 2018;4(7):631–632. doi: 10.1016/j.jdc.2018.03.006
57. García-Gil MF, Álvarez-Salafranca M, Martínez García A, Ara-Martín M. Generalized granuloma annulare after pneumococcal vaccination. *An Bras Dermatol*. 2021;96(1):59–63. doi: 10.1016/j.abd.2020.05.009 EDN: AOHXDZ
58. Youh J, Yamaguchi Y, Shimano M, Hotta M. A case of generalized granuloma annulare induced by intravesical bacillus calmette-guerin immunotherapy. *Indian J Dermatol*. 2023;68(5):590. doi: 10.4103/ijd.ijd_751_23
59. Nguyen TH, Gabros S, Friefeld S, et al. Generalized granuloma annulare after COVID-19 vaccination. *JAAD Case Rep*. 2022;25:18–21. doi: 10.1016/j.jdc.2022.05.003 EDN: VKVSUG
60. Emre S, Unal E, Celik B, Sungu N. The case of granuloma annulare associated with SARS-CoV-2 infection. *Dermatol Ther*. 2022;35(5):e15369. doi: 10.1111/dth.15369 EDN: WDAGQD
61. Kaur L, Chakraborty D, Dayal S, et al. Subcutaneous granuloma annulare in an atypical age group in immediate post-COVID-19 phase. *Dermatol Pract Concept*. 2022;12(4):e2022156. doi: 10.5826/dpc.1204a156
62. Monte-Serrano J, García-Gil MF, García-García M, et al. Granuloma annulare triggered by SARS-CoV-2 infection: Immunohistochemical staining. *Dermatol Ther*. 2021;34(3):e14897. doi: 10.1111/dth.14897 EDN: WZZKFB
63. Tahir M, Bodies BF, Shalin S, et al. Dermal granuloma annulare after SARS-CoV-2 vaccination: A rare complication. *Cureus*. 2024;16(1):e52174. doi: 10.7759/cureus.52174 EDN: WIJFRM
64. Russo D, Accarino R, Varricchio S, et al. Granuloma annulare after SARS-CoV-2 vaccination: A case report and a literature review. *Pathol Res Pract*. 2023;242:154300. doi: 10.1016/j.prp.2022.154300 EDN: SZTWEY
65. Esfandiari N, Benson P, Morley K. Wolf's isotopic response: A case of dermatomal granuloma annulare after COVID-19 vaccination. *JEADV Clin Pract*. 2022;10.1002/jvc2.90. doi: 10.1002/jvc2.90
66. Abrusci V, Weiss E, Planas G. Familial generalized perforating granuloma annulare. *Int J Dermatol*. 1988;27(2):126–127. doi: 10.1111/j.1365-4362.1988.tb01292.x
67. Knoell KA. Efficacy of adalimumab in the treatment of generalized granuloma annulare in monozygotic twins carrying the 8.1 ancestral haplotype. *Arch Dermatol*. 2009;145(5):610–611. doi: 10.1001/archdermatol.2009.92
68. Vazquez-Lopez F, Pereiro M, Manjon Haces JA, et al. Localized granuloma annulare and autoimmune thyroiditis in adult women: A case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(4):517–520. doi: 10.1067/mjd.2003.104
69. RODVK [Internet]. *Ring-shaped granuloma: Clinical guidelines*. (In Russ.) Available from: <https://diseases.medelement.com/disease/кольцевидная-гранулема-рекомендации-рф/15228?ysclid=m7d49u4qy3100162510> Accessed: 15 Jan 2025.
70. Visconti MJ, Ashack KA, Ashack RJ. Granuloma annulare: Strengthening potential associations and pentoxifylline as a therapeutic option. *J Dermatol Treat*. 2021;32(4):381–382. doi: 10.1080/09546634.2019.1662366
71. Lopez-Navarro N, Castillo R, Gallardo MA, et al. Successful treatment of perforating granuloma annulare with 0.1% tacrolimus ointment. *J Dermatolog Treat*. 2008;19(6):376–377. doi: 10.1080/09546630802132650
72. Bronfenbrener R, Ragi J, Milgraum S. Granuloma annulare treated with excimer laser. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2012;5(11):43–45.
73. Muylaert BP, Almada R, Vasconcelos RC. Granuloma annulare treated with narrowband UVB phototherapy. *An Bras Dermatol*. 2017;92(5 Suppl 1):82–84. doi: 10.1590/abd1806-4841.20174994
74. Hrin ML, Bashyam AM, Feldman SR, Huang WW. Oral dapsone for the treatment of generalized granuloma annulare: A retrospective case series. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(4):911–914. doi: 10.1016/j.jaad.2021.03.045 EDN: TMDXSR
75. Rubin CB, Rosenbach M. Granuloma annulare: A retrospective series of 133 patients. *Cutis*. 2019;103(2):102–106.
76. Mostafa N, Phan K, Smith SD. Antimalarial therapy for granuloma annulare: A systematic review. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(2):1202–1203. doi: 10.1080/09546634.2020.1801973 EDN: OYRHUU
77. McPhie ML, Swales WC, Gooderham MJ. Improvement of granulomatous skin conditions with tofacitinib in three patients: A case report. *SAGE Open Med Case Rep*. 2021;9:2050313X211039477. doi: 10.1177/2050313X211039477 EDN: RZUEJD
78. Damsky W, Thakral D, McGeary MK, et al. Janus kinase inhibition induces disease remission in cutaneous sarcoidosis and granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(3):612–621. doi: 10.1016/j.jaad.2019.05.098 EDN: GRRSIB
79. Damsky W, King BA. Treatment of granuloma annulare with tofacitinib 2% ointment. *JAAD Case Rep*. 2019;6(1):69–71. doi: 10.1016/j.jdc.2019.10.016
80. Durgin JS, Shields BE, Rosenbach M. Generalized granuloma annulare: A widespread response to limited application of compounded 2% topical tofacitinib. *JAAD Case Rep*. 2020;6(10):1113–1115. doi: 10.1016/j.jdc.2020.07.054
81. Bosch-Amate X, Serra-García L, Alamon-Reig F, et al. Treatment of granuloma annulare with tofacitinib. *Australas J Dermatol*. 2022;63(3):400–403. doi: 10.1111/ajd.13875 EDN: BHUNOP
82. De Greef A, Benjelloun G, Harkemanne E, Baeck M. Successful treatment of disseminated granuloma annulare with upadacitinib. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2024;14(3):813–817. doi: 10.1007/s13555-024-01117-z EDN: KGUFWE
83. Slater KN, Valk B, Kartono F. A case of generalized granuloma annulare treated with upadacitinib. *JAAD Case Rep*. 2023;34:12–14. doi: 10.1016/j.jdc.2023.01.027 EDN: KZKVZM
84. Zheng J, Sharma S, Wassell K, et al. Letter to the editor: Effective treatment of disseminated granuloma annulare with upadacitinib. *JAAD Case Rep*. 2023;44:98–100. doi: 10.1016/j.jdc.2023.11.024 EDN: AOEBAS
85. Coican A, Meckley A, Sagasser N, et al. Successful treatment of refractory generalized granuloma annulare with upadacitinib. *Case Rep Dermatol Med*. 2024;2024(1):8859178. doi: 10.1155/2024/8859178 EDN: FOPTVO
86. Yan TM, Zhang H, Wu XY, Zhang ZY. Successful treatment of generalized granuloma annulare with baricitinib. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(7):e500–e502. doi: 10.1111/jdv.18031 EDN: VNRCJH
87. Jadoul A, Huygen L, Leemans G, et al. JAK1/2 pathway-specific treatment of disseminated granuloma annulare with baricitinib. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023 Mar 28. doi: 10.1111/jdv.19073 EDN: XOBWQO

- 88.** Kim D, Kang HY. Rapid improvement of refractory generalized granuloma annulare with the Janus kinase inhibitor baricitinib in two patients. *Clin Exp Dermatol.* 2023;48(4):375–376. doi: 10.1093/ced/llac110 EDN: NFIIVD
- 89.** Piontkowski AJ, Wei N, Mumtaz A, Gulati N. Ruxolitinib cream for the treatment of granuloma annulare. *JAAD Case Rep.* 2024;50:62–64. doi: 10.1016/j.jdc.2024.05.030 EDN: SLHGSO
- 90.** Sondermann W, Hadaschik E, Specker C. Successful therapy of disseminated patch-type granuloma annulare with upadacitinib in a patient with rheumatoid arthritis. *Dermatol Ther.* 2022;35(1):e15211. doi: 10.1111/dth.15211 EDN: IHTSVX
- 91.** Shirley M. Dupilumab: First global approval. *Drugs.* 2017;77(10):1115–1121. doi: 10.1007/s40265-017-0768-3 EDN: SWSEZC
- 92.** Asai J. What is new in the histogenesis of granulomatous skin diseases? *J Dermatol.* 2017;44(3):297–303. doi: 10.1111/1346-8138.13662
- 93.** Cruz SA, Stein SL. The clinical presentation and comorbidities associated with granuloma annulare in the pediatric population: A retrospective study. *Skinmed.* 2022;20(1):24–28.
- 94.** Joshi TP, Chen V, Dong JL, et al. Atopic comorbidities associated with granuloma annulare: A case-control study in the all of us database. *J Am Acad Dermatol.* 2023;89(1):145–146. doi: 10.1016/j.jaad.2023.02.012 EDN: AUTJGY
- 95.** Song EJ, Bezecny J, Farrer S. Recalcitrant generalized granuloma annulare treated successfully with dupilumab. *JAAD Case Rep.* 2020;7:1–2. doi: 10.1016/j.jdc.2020.10.021 EDN: JWWQFW
- 96.** Song X, Chen Z, Zhao Z, Wang A. Treatment of generalized granuloma annulare with dupilumab. *J Dermatolog Treat.* 2023;34(1):2186158. doi: 10.1080/09546634.2023.2186158 EDN: UQLGFA
- 97.** Paganini C, Talamonti M, Campione E, et al. Letter in response to the case report: “Recalcitrant generalized granuloma annulare treated successfully with dupilumab”. *JAAD Case Rep.* 2023;39:152–154. doi: 10.1016/j.jdc.2023.07.018
- 98.** Paul C, Cather J, Gooderham M, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: A phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). *Br J Dermatol.* 2015;173(6):1387–1399. doi: 10.1111/bjd.14164
- 99.** Blum S, Altman D. Treatment of generalized granuloma annulare with apremilast: A report of 2 cases. *JAAD Case Rep.* 2019;5(11):976–978. doi: 10.1016/j.jdc.2019.09.015
- 100.** Joshi TP, Tschen J. Apremilast in the management of disseminated granuloma annulare. *Cureus.* 2021;13(5):e14918. doi: 10.7759/cureus.14918 EDN: TIESSK
- 101.** Hansel K, Biondi F, Bianchi L, et al. Generalized granuloma annulare successfully treated with apremilast: Report of two cases and literature review. *Clin Exp Dermatol.* 2021;46(8):1603–1606. doi: 10.1111/ced.14806
- 102.** Bishnoi A, Raj D, Vinay K, Dogra S. Refractory generalized granuloma annulare treated with oral apremilast. *JAMA Dermatol.* 2019;155(11):1318–1320. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.2130
- 103.** Chen A, Truong AK, Worswick S. The role of biologics in the treatment of chronic granuloma annulare. *Int J Dermatol.* 2019;58(5):622–626. doi: 10.1111/ijd.14350
- 104.** Horoub YA, Walker K. Improvement of generalized granuloma annulare with adalimumab: A case report. *SAGE Open Med Case Rep.* 2024;12:2050313X241231427. doi: 10.1177/2050313X241231427 EDN: IRQQLN
- 105.** Antoñanzas J, Rodríguez-Garijo N, Tomás-Velázquez A, et al. Treatment of recalcitrant reactive granulomatous dermatitis: Granuloma annulare subtype with etanercept. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e14081. doi: 10.1111/dth.14081 EDN: SPDOKC
- 106.** Bürgler C, Vinay K, Häfliger S, et al. Infliximab reduces activated myeloid dendritic cells, different macrophage subsets and CXCR3-positive cells in granuloma annulare. *J Dermatol.* 2019;46(9):808–811. doi: 10.1111/1346-8138.14981
- 107.** Ratnarathorn M, Raychaudhuri SP, Naguwa S. Disseminated granuloma annulare: A cutaneous adverse effect of anti-TNF agents. *Indian J Dermatol.* 2011;56(6):752–754. doi: 10.4103/0019-5154.91847
- 108.** Awad A, Nirenberg A, Sinclair R. Treatment of generalized granuloma annulare with tildrakizumab. *Australas J Dermatol.* 2022;63(3):e285–e288. doi: 10.1111/ajd.13858 EDN: PPXKJQ
- 109.** Song EJ. Tildrakizumab ineffective in generalized granuloma annulare. *JAAD Case Rep.* 2020;7:3–4. doi: 10.1016/j.jdc.2020.10.034 EDN: WPXFJM
- 110.** Berk-Krauss J, Weiner D, Rosenbach M. Results of a treatment algorithm for generalized granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol.* 2024;90(2):377–380. doi: 10.1016/j.jaad.2023.09.050 EDN: GJJBEY

ОБ АВТОРАХ

* Пахалаге Чанилка Абегунавардана;

адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург,
Университетская наб., д. 7/9;
ORCID: 0000-0002-1713-4123;
eLibrary SPIN: 2828-8975;
e-mail: chanilka92@hotmail.com

Смирнова Ирина Олеговна, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0001-8584-615X;
eLibrary SPIN: 5518-6453;
e-mail: driosmirnova@yandex.ru

Пташникова Полина Дмитриевна;

ORCID: 0000-0003-4699-1746;
eLibrary SPIN: 8715-3940;
e-mail: enternita7@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

* Chanilka A. Pahalage;

address: 7/9 Universitetskaya embankment, Saint Petersburg,
Russia, 199034;
ORCID: 0000-0002-1713-4123;
eLibrary SPIN: 2828-8975;
e-mail: chanilka92@hotmail.com

Irina O. Smirnova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0001-8584-615X;
eLibrary SPIN: 5518-6453;
e-mail: driosmirnova@yandex.ru

Polina D. Ptashnikova;

ORCID: 0000-0003-4699-1746;
eLibrary SPIN: 8715-3940;
e-mail: enternita7@yandex.ru