УДК:616.517-002.33-08-035

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ ПУСТУЛЕЗНОГО ПСОРИАЗА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.А. ХАМИДУЛЛАЕВА[1], А.Б. РАХМАТОВ[1]

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан

https://doi.org/10.5281/zenodo.21355148

АННОТАЦИЯ

В обзоре литературы указаны основные патогенетические механизмы возникновения пустулёзного псориаза и указаны возможности терапевтического, патогенетическоого воздействия известных биологических препаратов.

Ключевые слова: *псориаз, клинические формы, патогенез, диагностика, лечение.*

ANNOTATSIYA

Ushbu adabiyotlar sharhida pustulyoz psoriazning rivojlanishidagi asosiy patogenetik mexanizmlar yoritilgan hamda ma'lum biologik preparatlarning terapevtik va patogenetik ta'sir imkoniyatlari ko'rsatib o'tilgan.

Kalit so'zlar: *psoriaz, klinik shakllar, patogenez, diagnostika, davolash.*

ABSTRACT

This literature review outlines the main pathogenetic mechanisms underlying the development of pustular psoriasis and highlights the therapeutic and pathogenetic potential of currently available biological agents.

Key words: *psoriasis, clinical forms, pathogenesis, diagnosis, treatment.*

Пустулёзный псориаз (ПП) представляет собой редкую, клинически гетерогенную форму псориатической болезни, характеризующуюся формированием стерильных интраэпидермальных пустул на фоне выраженного эритематозного воспаления и нередко сопровождающуюся системной воспалительной реакцией. Наиболее тяжёлым клиническим вариантом является генерализованный пустулёзный псориаз (ГПП, тип фон Цумбуша), отличающийся острым дебютом, быстрым распространением пустулёзных высыпаний, фебрильной реакцией и риском жизнеугрожающих осложнений [5, 18].

Особое клиническое значение имеет генерализованный пустулёзный псориаз (ГПП), или псориаз типа Цумбуша, который характеризуется острым началом, быстрым распространением пустул и возможным развитием жизнеугрожающих осложнений [17].

История изучения генерализованного пустулёзного псориаза (ГПП) отражает поэтапную трансформацию научных представлений — от клинико-морфологического описания редкой и тяжёлой формы псориаза к современной молекулярно-иммунологической концепции аутовоспалительного заболевания с чётко определённой цитокиновой осью и таргетной терапией. Современное понимание ГПП как самостоятельной нозологической формы, патогенетически отличной от бляшечного псориаза, сформировалось лишь в последние десятилетия и стало результатом

интеграции клинических наблюдений, генетических исследований и достижений трансляционной иммунологии, однако её истоки уходят в начало XX века.

Генерализованная пустулёзная форма была впервые детально описана в 1910 году Leo von Zumbusch, который охарактеризовал заболевание как острое, тяжёлое состояние с внезапным развитием диффузной эритемы, множественных стерильных пустул, высокой лихорадки и выраженной интоксикации. На протяжении первой половины XX века ГПП рассматривался преимущественно как злокачественный вариант psoriasis vulgaris. Отсутствие микробной контаминации содержимого пустул позволило постепенно отказаться от инфекционной гипотезы и закрепить представление о стерильной природе воспаления [5].

Гистопатологические исследования данного периода выявили характерный феномен спонгиоформных пустул Когоя — внутрикожных скоплений нейтрофилов в эпидермисе, что указывало на доминирование нейтрофильного воспаления. Однако патогенетическая интерпретация этого феномена оставалась неопределённой.

Развитие клеточной иммунологии во второй половине XX века привело к формированию Т-клеточной теории псориаза. Заболевание стало рассматриваться как хронический иммуновоспалительный процесс с ведущей ролью Th1-опосредованного ответа. В этот период ГПП по-прежнему трактовался как тяжёлая форма псориаза, отличающаяся более выраженной системной реакцией. Терапевтическая стратегия основывалась на использовании системных глюкокортикостероидов, метотрексата, циклоспорина и ароматических ретиноидов. Несмотря на определённую клиническую эффективность, данные методы характеризовались ограниченной скоростью действия, значительной токсичностью и высоким риском рецидивов после отмены терапии. Летальность при тяжёлых генерализованных вспышках оставалась клинически значимой.

С начала XXI века произошёл существенный пересмотр иммунопатогенеза псориаза. Идентификация ключевой роли цитокиновой оси IL-23/IL-17 в поддержании хронического воспаления изменила представления о механизмах заболевания. Было показано, что IL-17A индуцирует продукцию кератиноцитами хемокинов (CXCL1, CXCL8), стимулирующих рекрутирование нейтрофилов, что особенно релевантно для пустулёзной формы.

Применение ингибиторов IL-17 подтвердило участие Th17-ответа в патогенезе ГПП. Вместе с тем клинические особенности заболевания — внезапность дебюта, системная воспалительная реакция, наличие семейных форм при отсутствии типичного бляшечного псориаза — указывали на участие механизмов врождённого иммунитета, не полностью объясняемых Т-клеточной моделью.

Ключевым этапом в эволюции представлений о ГПП стало выявление мутаций гена IL36RN, кодирующего антагонист рецептора интерлейкина-36 (IL-36Ra). Дефицит функционального IL-36Ra приводил к неконтролируемой активации IL-36-зависимого сигнального пути, сопровождающейся гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и массивной нейтрофильной инфильтрацией кожи. Дальнейшие исследования продемонстрировали, что гиперактивация IL-36 усиливает экспрессию хемокинов и медиаторов врождённого иммунитета, формируя системный воспалительный ответ с развитием лихорадки и лабораторных признаков цитокинового каскада. Таким образом, ГПП стал рассматриваться как аутовоспалительное заболевание с доминирующей ролью врождённого иммунитета, что принципиально отличает его от классической аутоиммунной модели бляшечного псориаза.

В 2020 году французский дерматолог Hervé Bachelez охарактеризовал ГПП как «начало новой эры» в дерматологии, подчёркивая его значение как модельного заболевания для разработки селективной цитокиновой терапии. Концепция новой парадигмы основывалась на том, что блокада IL-36 способна патогенетически прервать воспалительный каскад.

Разработка моноклональных антител к рецептору IL-36 стала логическим следствием накопленных генетических и

иммунологических данных. Препарат Spesolimab стал первым селективным ингибитором IL-36R, продемонстрировавшим способность быстро купировать генерализованные вспышки ГПП и существенно снижать системное воспаление [2, 12, 13].

Клинические исследования 2024–2025 годов подтвердили высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности IL-36-блокады. Международные экспертные консенсусы закрепили принцип раннего назначения таргетной терапии при развитии вспышки как предпочтительную стратегию ведения пациентов.

На современном этапе ГПП рассматривается как самостоятельная нозологическая единица, характеризующаяся генетической предрасположенностью, включая мутации IL36RN и других генов врождённого иммунитета, гиперактивацией IL-36-зависимого воспалительного каскада, вторичной активацией оси IL-17, системной воспалительной реакцией с риском тяжёлых осложнений.

Историческая эволюция представлений о генерализованном пустулёзном псориазе является показательным примером трансляционной медицины: от клинического описания заболевания к расшифровке молекулярного дефекта и созданию высокоселективного патогенетического препарата в относительно короткие сроки.

Таким образом, путь от описания von Zumbusch до внедрения ингибиторов IL-36 отражает переход современной дерматологии от эмпирической иммуносупрессии к молекулярно обоснованной, персонализированной терапии, основанной на стратификации пациентов по патогенетическим механизмам заболевания.

Распространённость ГПП варьирует от 1 до 9 случаев на 1 000 000 населения в зависимости от региона [15]. В азиатских популяциях частота выше, что связано с большей распространённостью мутаций IL36RN. Заболевание может возникать в любом возрасте, однако чаще манифестирует в 30–50 лет.

Ключевым патогенетическим фактором признаны мутации гена IL36RN, кодирующего антагонист рецептора IL-36 (IL-36Ra). Дефект этого гена приводит к неконтролируемой активации IL-36 сигнального пути и массивной нейтрофильной инфильтрации [11]. Кроме IL36RN, описаны мутации: CARD14, AP1S3, MPO. Наличие мутаций коррелирует с более тяжёлым и ранним дебютом заболевания.

Российская школа дерматологии использует нозологически объединяющий подход, рассматривая пустулёзный псориаз как группу форм заболевания [3] выделяют: генерализованный пустулёзный псориаз (ГПП), локализованные формы, ладонно-подошвенный пустулёз (ЛПП), акродерматит Аллопо, пустулёз беременных (impetigo herpetiformis).

Дополнительно выделяются:
-атипичные и перекрёстные формы,
-возможность развития ГПП:
-как первичного заболевания,
-на фоне бляшечного псориаза,
-после отмены системных ГКС,
-после инфекций или беременности.

В основе зарубежной (Европейский консенсус, японские рекомендации) модели лежит фенотипический и клинико-диагностический подход, при котором рассматриваются:

-Генерализованный пустулёзный псориаз (ГПП) рассматривается как самостоятельная нозологическая единица.

-Локализованные формы (ладонно-подошвенный псориаз, акродерматит Аллопо) чаще выделяются отдельно и не всегда включаются в структуру ГПП.

«Локализованный ГПП» в современных европейских документах исключён из классификации ГПП и рассматривается как вариант псориаза вульгарного с пустуляцией, причём делается акцент на: наличии стерильных пустул на неакральной коже, системном воспалении, рецидивирующем или персистирующем течении [9].

Японские критерии дополнительно подчёркивают обязательность системных симптомов и гистологического подтверждения для постановки достоверного диагноза ГПП. Тем самым жёстко разграничивает ГПП как тяжёлое

системное аутовоспалительное заболевание, также локализованные формы как отдельные клинические сущности.

Генерализованный пустулёзный псориаз типа фон Цумбуша представляет собой наиболее тяжёлую и клинически значимую форму заболевания. Для него характерно внезапное, острое начало с развитием диффузной яркой эритемы, на фоне которой в течение короткого времени появляются множественные стерильные пустулы диаметром 1–3 мм. Пустулы быстро распространяются, склонны к слиянию и формированию обширных скоплений так называемых «гнойных озёр». По мере регресса пустул наблюдается выраженное пластинчатое шелушение. Кожный процесс сопровождается выраженной системной воспалительной реакцией. У пациентов развивается фебрильная лихорадка с повышением температуры тела до 39–40 °C, отмечаются выраженная слабость, озноб, артралгии. В лабораторных показателях выявляются лейкоцитоз, повышение уровня С-реактивного белка, гипоальбуминемия, а также возможные признаки нарушения функции печени. Данные изменения отражают системный характер воспалительного процесса. Течение заболевания может осложняться развитием тяжёлых, потенциально жизнеугрожающих состояний, включая сепсис, острый респираторный дистресс-синдром, острую почечную недостаточность и сердечно-сосудистые осложнения. При отсутствии адекватной терапии летальность при тяжёлых формах ранее достигала 10–15%, что подчёркивает необходимость ранней диагностики и своевременного назначения патогенетически обоснованного лечения [17].

Ладонно-подошвенный пустулёзный псориаз (ЛПП) представляет собой клинически обособленную форму пустулёзного псориаза, характеризующуюся преимущественной локализацией патологического процесса на коже ладоней и подошв. Заболевание отличается хроническим рецидивирующим течением и выраженной субъективной симптоматикой. Клиническая картина включает появление стерильных пустул на фоне эритемы, которые в дальнейшем подсыхают с образованием корок и выраженного гиперкератоза. Со временем формируются плотные гиперкератотические бляшки с трещинами, нередко сопровождающиеся значительной болезненностью, что существенно снижает качество жизни пациентов и ограничивает их повседневную активность. ЛПП часто ассоциирован с рядом провоцирующих и сопутствующих факторов. Наиболее значимым триггером считается курение, которое рассматривается как независимый фактор риска развития и поддержания заболевания. Кроме того, описана связь с хроническими очагами инфекции, особенно в ЛОР-органах, а также с метаболическим синдромом, включающим ожирение, инсулинорезистентность и дислипидемию. У части пациентов выявляются сопутствующие аутоиммунные и воспалительные заболевания. Течение ладонно-подошвенного пустулёзного псориаза, как правило, хроническое, с частыми обострениями и неполной ремиссией. Заболевание нередко демонстрирует резистентность к стандартной терапии, включая топические глюкокортикостероиды и традиционные системные препараты, что требует индивидуализированного подхода к лечению с возможным применением фототерапии, ретиноидов и современных таргетных средств. Учитывая стойкость клинических проявлений и выраженное влияние на функциональный статус пациента, ЛПП рассматривается как форма псориатической болезни с высоким медико-социальным значением [14,15].

Акродерматит Аллопо — редкая хроническая форма пустулёзного псориаза, преимущественно поражающая дистальные фаланги пальцев кистей и реже стоп. Заболевание характеризуется развитием стерильных пустул на фоне эритемы, склонных к рецидивированию и хроническому течению. Пустулы вскрываются с образованием эрозий и корок, что поддерживает персистирующее воспаление в области ногтевых валиков и ногтевого ложа. В патологический процесс часто вовлекаются ногтевые структуры: наблюдаются онихолизис, выраженная дистрофия и постепенная деструкция ногтевых пластин. При длительном и

агрессивном течении возможно распространение воспаления на подлежащие ткани с развитием остеолиза дистальных фаланг, что подтверждает глубокий характер поражения. Заболевание отличается упорным, резистентным к терапии течением и нередко приводит к выраженному болевому синдрому, функциональным ограничениям и стойкому снижению трудоспособности. В тяжёлых случаях акродерматит Аллопо может приводить к инвалидизации пациента, что подчёркивает необходимость ранней диагностики и своевременного назначения системной противовоспалительной терапии.

Пустулёз беременных (impetigo herpetiformis) — редкая форма генерализованного пустулёзного псориаза, возникающая преимущественно во II–III триместре беременности. Заболевание характеризуется острым началом с появлением эритематозных очагов, по периферии которых формируются множественные стерильные пустулы, склонные к слиянию и распространению. Кожный процесс может сопровождаться лихорадкой, слабостью и признаками системного воспаления. Важной особенностью данной формы является возможное развитие метаболических нарушений, в частности гипокальциемии, что требует лабораторного мониторинга. Течение заболевания ассоциировано с риском акушерских осложнений, включая угрозу преждевременных родов, задержку внутриутробного развития плода и, в редких случаях, антенатальную гибель. Пустулёз беременных требует интенсивного междисциплинарного наблюдения с участием дерматолога и акушера-гинеколога. Своевременная диагностика и адекватная терапия имеют принципиальное значение для минимизации рисков для матери и плода. После родоразрешения заболевание нередко регрессирует, однако возможны рецидивы при последующих беременностях.

Согласно индийскому Delphi-консенсусу 2025 года Патоморфологическая картина пустулёзного псориаза (ПП) отражает выраженное нейтрофильное воспаление, развивающееся на фоне псориазиформной гиперплазии эпидермиса [5,18,24]. Несмотря на наличие общих морфологических признаков с псориазом вульгарным, при ПП выявляются специфические особенности, обусловленные доминирующей ролью врождённого иммунитета и гиперактивацией сигнального пути IL-36. В отличие от бляшечного псориаза, где ведущим механизмом является Т-клеточно-опосредованное воспаление, при ПП центральное значение имеет нейтрофильная инфильтрация эпидермиса.

Для всех форм ПП характерны типичные псориазиформные изменения: выраженный акантоз с удлинением эпидермальных выростов, паракератоз, уменьшение или отсутствие зернистого слоя, а также дилатация сосудов сосочкового слоя дермы [18,24]. В дерме определяется периваскулярная лимфогистиоцитарная инфильтрация, отражающая активность воспалительного процесса. Эти изменения формируют морфологическую основу заболевания и коррелируют с клинической картиной эритемы и инфильтрации.

Ведущим и наиболее характерным морфологическим феноменом является формирование спонгиоформных пустул Когоя — интраэпидермальных скоплений нейтрофилов, возникающих на фоне межклеточного отёка (спонгиоза) [2,15]. Пустулы могут располагаться как внутри эпидермиса, так и субкорнеально. Их образование отражает гиперактивацию врождённого иммунного ответа и массивную миграцию нейтрофилов в эпидермис. [1,5,18], диагностика должна основываться на сочетании клинических и лабораторных критериев.





Ребенок 15 лет. Назначена инфузионная терапия, циклоспорин 3 мг/кг, впоследствии — спесолимаб. В течение 7 дней достигнута клиническая ремиссия.

Для всех форм ПП характерны типичные псориазиформные изменения: выраженный акантоз с удлинением эпидермальных выростов, паракератоз, уменьшение или отсутствие зернистого слоя, а также дилатация сосудов сосочкового слоя дермы [18,24]. В дерме определяется периваскулярная лимфогистиоцитарная инфильтрация, отражающая активность воспалительного процесса. Эти изменения формируют морфологическую основу заболевания и коррелируют с клинической картиной эритемы и инфильтрации.

Ладонно-подошвенный пустулёз. Гистологически выявляются такие признаки как; субкорнеальные пустулы, гиперкератоз, акантоз, умеренная нейтрофильная инфильтрация. Отмечается выраженное утолщение рогового слоя, что объясняет хроническое течение и резистентность к терапии. Характерным признаком является значительное утолщение рогового слоя, что объясняет хроническое течение заболевания и его относительную резистентность к терапии. В дерме отмечается умеренная воспалительная инфильтрация и сосудистая реакция.

При акродерматите Аллопо, помимо типичных пустул Когоя, выявляются признаки поражения ногтевого аппарата: деструкция ногтевого матрикса, выраженные дистрофические изменения ногтевых пластин. При длительном течении возможны остеолитические изменения дистальных фаланг, что свидетельствует о глубоком и прогрессирующем характере воспалительного процесса [18, 24]. Важно подчеркнуть, что при ПП отсутствуют признаки инфекционного процесса — бактериологические исследования содержимого пустул стерильны.

Современные исследования демонстрируют, что ПП представляет собой модель IL-36-опосредованного воспаления [5, 12, 18, 24]. В отличие от вульгарного псориаза, где доминирует ось IL-23/IL-17, при ГПП ключевым звеном является дисрегуляция сигнального пути IL-36.

Семейство интерлейкинов-36 (IL-36) включает три провоспалительных цитокина — IL-36α, IL-36β и IL-36γ, а также естественный антагонист рецептора IL-36 (IL-36Ra). Эти молекулы принадлежат к суперсемейству интерлейкинов-1 и экспрессируются преимущественно кератиноцитами эпидермиса [5, 18].

В физиологических условиях IL-36Ra играет ключевую роль в ограничении воспалительного ответа, предотвращая

чрезмерную активацию провоспалительных путей. При нарушениях функции IL-36Ra, например, вследствие мутаций в гене IL36RN, происходит утрата этого тормозного механизма. В результате активация IL-36-сигнального пути запускает каскад внутриклеточных процессов, включающий активацию транскрипционного фактора NF-кВ и усиленную продукцию провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-8 и TNF-α. Эти медиаторы способствуют массивной нейтрофильной инфильтрации и развитию выраженного воспалительного каскада в коже [5, 18, 24].

Клиническое значение мутаций IL36RN подтверждается данными [24], которые показали, что у значительной части пациентов с ранним дебютом генерализованного пустулёзного псориаза (ГПП) выявляются именно эти генетические изменения. Мутации IL36RN коррелируют с тяжестью заболевания, частотой рецидивов и резистентностью к стандартной терапии, что делает их важным фактором при оценке прогноза и выборе таргетной терапии.

Таким образом, семейство IL-36 играет центральную роль в патогенезе ПП, объединяя иммунологические, генетические и клинические аспекты заболевания, а нарушение регуляции этого пути является ключевым драйвером генерализованных и тяжёлых форм пустулёзного псориаза.

В патогенезе пустулёзного псориаза центральную роль играет нейтрофильный каскад, запускаемый цитокинами семейства IL-36. Активация IL-36α, IL-36β и IL-36γ приводит к индуцированной экспрессии хемокинов CXCL1 и CXCL8 в кератиноцитах [5, 18]. Эти хемокины выполняют функцию мощного хемотаксического сигнала, обеспечивая массивную миграцию нейтрофилов в эпидермис и формирование типичных интраэпидермальных пустул Когоя.

Попадая в эпидермис, нейтрофилы активируются и реализуют несколько патогенетически значимых функций:

-высвобождение протеаз — ферменты нейтрофилов разрушают межклеточный матрикс и эпидермальные структуры, способствуя формированию спонгиоформных пустул;

-активация IL-36 предшественников — нейтрофильные протеазы превращают неактивные формы IL-36 в активные, что усиливает провоспалительный сигнал;

-формирование NET-структур (нейтрофильных внеклеточных ловушек) — это сети ДНК и гранулярных белков, которые поддерживают локальное воспаление и усиливают повреждение эпидермиса;

-поддержка воспалительного круга — активированные нейтрофилы дополнительно привлекают новые клетки иммунного ответа, усиливая продукцию цитокинов и хемокинов, что приводит к замкнутому циклу воспаления;

В совокупности эти процессы создают так называемый «порочный круг» воспаления, при котором активация IL-36, миграция нейтрофилов и их эффекторные функции усиливают друг друга, поддерживая хроническое и генерализованное течение пустулёзного псориаза [5, 24]. Этот каскад является ключевым патогенетическим звеном тяжёлых форм заболевания, включая генерализованный пустулёзный псориаз типа фон Цумбуша, и объясняет трудности в достижении ремиссии при стандартной терапии.

Хотя ключевым патогенетическим звеном пустулёзного псориаза является активация IL-36-сигнального пути, параллельно происходит значительная стимуляция Th17-ответа, который формирует дополнительный провоспалительный механизм.

Цитокин IL-23 играет центральную роль в этом процессе, стимулируя дифференцировку наивных $CD4^+$ Т-клеток в Th17-клетки [7, 14]. В свою очередь, Th17-клетки продуцируют IL-17A и IL-17F, которые усиливают продукцию провоспалительных медиаторов кератиноцитами, включая цитокины и хемокины, способствующие нейтрофильной инфильтрации и усилению воспалительного каскада [19, 21].

Таким образом, взаимодействие оси IL-23/Th17 с IL-36 формирует интегрированный провоспалительный круг, где врождённый иммунный ответ усиливается адаптивным, создавая мощный

стимул для развития генерализованных и рецидивирующих форм пустулёзного псориаза. Этот механизм объясняет клиническую эффективность таргетной терапии ингибиторами IL-17 у пациентов с ПП, позволяя контролировать как кожные проявления, так и системное воспаление [7, 14, 19, 21].

Помимо ключевых мутаций в гене IL36RN, в патогенезе пустулёзного псориаза описаны и другие генетические варианты, влияющие на течение заболевания.

— CARD14 — усиливает сигнальный путь NF-κB, способствуя повышенной активации воспалительных генов и провоспалительных цитокинов в кератиноцитах [5, 18];

— AP1S3 — нарушает процессы аутофагии, что приводит к накоплению повреждённых клеточных компонентов и усилению воспалительного ответа [18, 24];

— MPO — влияет на функцию нейтрофилов, включая образование NET-структур и дегрануляцию, усиливая нейтрофильный каскад [24].

Наличие этих мутаций клинически коррелирует с более ранним дебютом пустулёзного псориаза, тяжёлым течением заболевания, высокой частотой рецидивов и резистентностью к стандартной терапии [5, 18, 24]. Таким образом, генетический фон играет ключевую роль в определении тяжести заболевания и выборе целевой терапии, включая ингибиторы IL-36 и IL-17.6.

Понимание роли IL-36 стало ключевым этапом в развитии специфической терапии ГПП, блокада рецептора IL-36: прерывает нейтрофильный каскад, снижает продукцию провоспалительных цитокинов, обеспечивает быстрое купирование обострения.

Спесолимаб стал первым препаратом, нацеленным на данный путь [4, 8, 13]. Одновременно ингибиторы IL-17 остаются эффективными при перекрёстных формах и хроническом течении.

Современная стратегия лечения пустулёзного псориаза (ПП) базируется на следующих принципах: быстрое купирование обострения, особенно при генерализованной форме, снижение системного воспаления и профилактика осложнений.

Согласно глобальному Delphi-консенсусу по целям терапии ГПП [9] приоритетом является достижение клинического контроля пустул в течение первой недели лечения и стабилизация общего состояния пациента. Подчёркивается, что раннее начало системной терапии в условиях стационара является критически важным для предотвращения осложнений и быстрого купирования острых проявлений заболевания [7,24]. Госпитализация позволяет обеспечить постоянное наблюдение, мониторинг жизненно важных функций и своевременную корректировку терапии, включая иммуносупрессивные и таргетные препараты.

Комплексное лечение пустулёзного псориаза в стационаре включает не только системную фармакотерапию, но и важные немедикаментозные мероприятия, направленные на поддержание жизненно важных функций и профилактику осложнений. К основным мерам относятся:

-мониторинг витальных функций — регулярное измерение температуры, давления, частоты сердечных сокращений и насыщения крови кислородом для своевременного выявления прогрессирования интоксикации и признаков полиорганной дисфункции;

-коррекция водно-электролитного баланса — поддержание адекватной гидратации, восполнение дефицита натрия, калия, кальция и белка для предотвращения осложнений, связанных с обширной эритродермией и десквамацией;

-профилактика вторичной инфекции — соблюдение строгой асептики, обработка эрозий и пустул, использование антисептических средств для снижения риска бактериальных осложнений;

-нутритивная поддержка — обеспечение полноценного белково-энергетического питания, витаминов и микроэлементов, что особенно важно при массивной десквамации и повышенном метаболическом спросе;

-контроль температуры — своевременное купирование лихорадки и мониторинг динамики температуры для оценки эффективности терапии и предупреждения системных осложнений.

Указанные меры являются обязательными компонентами комплексной терапии, способствуют снижению риска сепсиса, полиорганной недостаточности и ускоряют клиническое выздоровление при тяжёлых формах пустулёзного псориаза [1].

До появления биологических препаратов основой лечения ГПП являлись системные иммунодепрессанты.

Ацитретин — это системный ретиноид, основной механизм действия которого заключается в нормализации кератинизации эпидермиса, подавлении пролиферации кератиноцитов и умеренном иммуномодулирующем эффекте. Эти свойства обеспечивают контроль гиперкератоза и воспалительных процессов, характерных для пустулёзного псориаза.

Ключевыми преимуществами ацитретина являются доказанная эффективность при пустулёзных формах псориаза и возможность длительного применения, что делает его препаратом выбора для поддерживающей терапии при хроническом течении заболевания. Однако препарат имеет ограничения. Основными недостатками являются выраженная тератогенность, сухость кожи и слизистых оболочек, а также развитие гиперлипидемии, что требует регулярного лабораторного мониторинга и соблюдения мер предосторожности, особенно у женщин детородного возраста. Ацитретин предпочтителен при хроническом и стабильном течении пустулёзного псориаза, однако при фульминантных формах, таких как генерализованный пустулёзный псориаз типа фон Цумбуша, его действие развивается медленно, и для быстрого купирования обострения может потребоваться сочетание с другими системными препаратами [5, 17].

Циклоспорин является иммуносупрессивным препаратом, основным механизмом действия которого является ингибирование кальциневрина с последующим подавлением активации Т-лимфоцитов. Этот механизм позволяет эффективно снижать иммуновоспалительную реакцию, что особенно важно при тяжёлых обострениях пустулёзного псориаза. Ключевыми преимуществами циклоспорина являются быстрое наступление терапевтического эффекта и выраженное снижение системного воспаления, что способствует быстрому контролю клинических симптомов, включая диффузную эритему, образование пустул и общие проявления воспаления. Однако использование препарата связано с рядом ограничений. Основными побочными эффектами являются нефротоксичность и артериальная гипертензия, что накладывает ограничения на длительность курса терапии и требует регулярного мониторинга функции почек и давления. В клинической практике циклоспорин часто применяется как препарат первой линии при тяжёлых обострениях пустулёзного псориаза, особенно в случаях генерализованного пустулёзного псориаза типа фон Цумбуша, когда необходим быстрый контроль системного воспаления и предотвращение осложнений [5, 17].

Метотрексат является системным иммуномодулятором, применяемым при пустулёзном псориазе преимущественно у пациентов с сочетанием псориатического артрита или хронических форм заболевания. Препарат действует за счёт ингибирования дигидрофолатредуктазы, что подавляет пролиферацию Т-лимфоцитов и кератиноцитов, снижая воспалительный ответ [5, 17].

Ключевой особенностью метотрексата является медленное наступление терапевтического эффекта, что ограничивает его применение при острых фульминантных формах, таких как генерализованный пустулёзный псориаз типа фон Цумбуша, где требуется быстрое купирование системного воспаления. В этих случаях метотрексат чаще используется как поддерживающая терапия или в сочетании с более быстрыми средствами — циклоспорином или ретиноидами [5, 17]. Применение метотрексата требует контроля функции печени, почек и периферической крови из-за риска гепатотоксичности и миелосупрессии, что также учитывается при выборе схемы терапии у тяжёлых пациентов.

Современный этап лечения ПП характеризуется переходом к таргетной терапии, направленной на ключевые цитокиновые звенья воспаления, когда используется ингибитор рецептора IL-36 —

спесолимаб [4, 8, 13]. Спесолимаб представляет собой моноклональное антитело к рецептору IL-36 (IL-36R), которое блокирует связывание провоспалительных цитокинов IL-36α, IL-36β и IL-36γ с рецептором. Это предотвращает активацию IL-36-сигнального каскада, подавляет нейтрофильный каскад и уменьшает продукцию провоспалительных медиаторов кератиноцитами, обеспечивая быстрое купирование воспаления [5, 18].

В ключевом исследовании Effisayil-1 показано; что у 54% пациентов достигли отсутствия видимых пустул уже через 1 неделю, а также зарегистрировано значительное снижение индекса GPPGA (Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment). Данные исследования Gwillim & Nichols [16] подтверждают способность спесолимаба купировать обострение генерализованного пустулёзного псориаза в течение 72 часов, что подчёркивает его эффективность при острых формах заболевания. Частота побочных эффектов у спесолимаба сопоставима с плацебо. Наиболее часто наблюдаемые реакции включают: инфекции верхних дыхательных путей, инфузионные реакции [4,13].

Таким образом, спесолимаб представляет собой таргетный препарат первой линии при острых обострениях ГПП, обеспечивая быстрое купирование кожных и системных проявлений заболевания при хорошем профиле безопасности.

Следует указать, что IL-17 участвует в поддержании воспалительного процесса, особенно при перекрёстных формах ПП. В литературе имеются сообщения об эффективности нетакимаба (Российский биологический препарат) у больных пустулёзным псориазом [21]. Согласно клиническим данным, применение нетакимаба приводит к: быстрому снижению диффузной эритемы, уменьшению площади поражения кожи, выраженному контролю воспалительных проявлений при генерализованных формах заболевания.

Данные обзора Kohan и соавт. (2025) подтверждают эффективность ингибиторов IL-17 при генерализованных и рецидивирующих формах пустулёзного псориаза, особенно у пациентов с активным Th17-ответом [21]. Препарат демонстрирует благоприятную переносимость, с низкой частотой серьёзных побочных эффектов, что делает его перспективным вариантом таргетной терапии при острых и хронических формах ГПП. Таким образом, нетакимаб представляет собой эффективный таргетный препарат при генерализованном пустулёзном псориазе, обеспечивая быстрое купирование кожных проявлений и контролируя системное воспаление.

Для лечения пустулёзного псориаза могут применяться и другие биологические препараты, например воздействие на TNF-α. К этой группе относятся инфликсимаб и адалимумаб, которые обеспечивают быстрый терапевтический эффект при генерализованном пустулёзном псориазе. Эти препараты подавляют системное воспаление, уменьшают эритему и площадь поражения кожи. Однако они менее специфичны относительно IL-36-зависимого патогенеза заболевания и могут быть менее эффективны при острых обострениях, где доминирует нейтрофильный и IL-36-опосредованный каскад [5, 17].

Ингибиторы IL-23, препараты, направленные на блокаду IL-23, потенциально эффективны при генерализованных формах пустулёзного псориаза, так как IL-23 стимулирует Th17-ответ и продукцию IL-17, усиливающую воспаление в эпидермисе. Клинические данные ограничены, однако накопленные наблюдения подтверждают их роль в поддерживающей терапии и снижении частоты рецидивов [7, 14].

Данные Falto-Aizpurua et al. [13] подтверждают высокую эффективность биологических препаратов в целом для контроля тяжёлых форм пустулёзного псориаза, включая генерализованные и рецидивирующие формы. Биологические средства обеспечивают быстрое снижение воспалительных проявлений, уменьшение пустул и эрозий, а также улучшение качества жизни пациентов [5, 17, 21].

Таким образом, биологическая терапия, включая ингибиторы TNF-α, IL-17 и IL-23, представляет собой ключевой компонент современного лечения тяжёлых и генерализованных форм пустулёзного

псориаза, при этом выбор конкретного препарата определяется патогенетическими особенностями заболевания и клинической картиной.

Лечение генерализованного пустулёзного псориаза (ГПП) строится на системном подходе, включающем подтверждение диагноза, оценку тяжести, выбор терапии и мониторинг состояния пациента. Основные этапы алгоритма:

1. Подтверждение диагноза:

-Клиническая оценка: характер пустул, распространённость эритемы, наличие системных симптомов.

-Лабораторные и патоморфологические исследования для исключения инфекционной природы и подтверждения стерильного пустулёзного псориаза.

2. Оценка тяжести заболевания:

-Интенсивность воспалительной реакции, площадь поражения, выраженность системных проявлений (лихорадка, артралгии, интоксикация).

-Определение рисков полиорганной дисфункции.

3. Госпитализация:

-Показана при выраженной интоксикации, фебрильной лихорадке, нарушениях водно-электролитного баланса и прогрессирующем распространении пустул [1].

4. Начало системной терапии:

-Циклоспорин — быстрый иммунодепрессант первой линии при тяжёлых обострениях.

-Спесолимаб — при наличии, таргетная терапия IL-36, эффективная при острых генерализованных формах [4, 8, 13].

5. Поддерживающая терапия:

-При стабилизации состояния переходят на биологические препараты (ингибиторы IL-17, IL-23, TNF-α) для контроля воспаления и профилактики рецидивов [5, 7, 14, 21].

6. Мониторинг лабораторных показателей:

-Контроль функции печени и почек, электролитов, показателей воспаления (С-реактивный белок, лейкоциты), а также общего состояния пациента.

Такой алгоритм позволяет обеспечить быстрое купирование острых проявлений, снизить риск системных осложнений и организовать безопасное поддерживающее лечение для предотвращения рецидивов ГПП.

Прогноз при генерализованном пустулёзном псориазе (ГПП) определяется сочетанием нескольких факторов: форма заболевания — острые фульминантные формы типа фон Цумбуша сопровождаются более высоким риском системных осложнений и требуют интенсивного лечения; наличие генетических мутаций — мутации IL36RN, CARD14, AP1S3 и MPO связаны с более ранним дебютом, тяжёлым течением и частыми рецидивами [5, 18, 24]; своевременность начала терапии — раннее назначение системных и таргетных препаратов снижает риск сепсиса, полиорганной недостаточности и летальности, сопутствующие заболевания — метаболические нарушения, сердечно-сосудистые и инфекционные патологии усугубляют течение ГПП.

До появления таргетной терапии летальность при GPP могла достигать 10–15% [17]. Введение ингибиторов IL-36, таких как спесолимаб, существенно улучшило прогноз, обеспечивая быстрое купирование острых обострений, снижение системных проявлений и сокращение длительности госпитализации.

Современные подходы, включающие раннее распознавание, системную терапию и таргетное вмешательство, позволяют достичь более благоприятного исхода, снизить частоту рецидивов и улучшить качество жизни пациентов с генерализованными формами пустулёзного псориаза.

Таким образом, пустулёзный псориаз представляет собой тяжёлую форму псориатической болезни с уникальным IL-36-опосредованным патогенезом. Пустулёзный псориаз (ПП) является одной из наиболее тяжёлых форм псориатической болезни, характеризующейся уникальным IL-36-опосредованным патогенезом, доминирующей нейтрофильной инфильтрацией и выраженной системной симптоматикой. Внедрение спесолимаба, первого зарегистрированного ингибитора рецептора IL-36, ознаменовало новую эру в терапии генерализованного пустулёзного псориаза, обеспечивая быстрое купирование острых обострений, контроль системного

воспаления и улучшение прогноза пациентов [4, 8, 13]. Современные таргетные подходы и интеграция знаний о патогенезе открывают новые возможности для эффективного и безопасного контроля пустулёзного псориаза, улучшения качества жизни пациентов и снижения летальности при тяжёлых формах заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1) Владимирова Е.В., Мураков С.В., Маркова Ю.А. и др. Острый генерализованный пустулезный псориаз (тип Цумбуша): успешное лечение без использования биологических препаратов. Клиническая дерматология и венерология.2023;22(1):26–32.
2) Кохан М.М., Кениксфест Ю.В., Филимонкова Н.Н. и др. Генерализованный пустулезный псориаз. Обзор литературы и клинический опыт терапии ингибитором ИЛ-17.Фарматека.2025;32(5):50–55.
3) Олисова О.Ю., Бакулев А.Л., Кохан М.М. и др. К вопросу о классификации псориаза. Вестник дерматологии и венерологии.2021;97(5):18–25.
4) Пашкин А.Ю., Воробьева Е.И., Хайрутдинов В.Р. и др. Роль цитокинов семейства интерлейкина-36 в иммунопатогенезе псориаза. Медицинская иммунология.2018;20(2):163–170.
5) Шатохина Е.А., Егошина И.Г., Бридан-Ростовская А.С., Круглова Л.С. Современные представления о пустулёзном псориазе: патогенез, диагностика, лечение. Медицинский алфавит.2024;(25):73–79.
6) Таджибаев У.А. Лечение генерализованного пустулезного псориаза ингибитором ИЛ-17А — нетакимабом. Вестник последипломного медицинского образования.2024;(4):25–35.
7) Aithal V.V., Bhat R., Das S. et al. Indian expert Delphi consensus on the diagnosis and management of flares of generalised pustular psoriasis. Indian J Dermatol Venereol Leprol.2025;91(3):338–345.
8) Bachelez H. Pustular Psoriasis: The Dawn of a New Era. Acta Derm Venereol.2020;100(3):adv00034.
9) Barker J.N., Casanova E., Choon S.E. et al. Global Delphi consensus on treatment goals for generalized pustular psoriasis. Br J Dermatol.2025;192(4):706-716.
10) Bernardo D., Thaçi D., Torres T. Spesolimab for the Treatment of Generalized Pustular Psoriasis. Drugs.2024;84(1):45–58.
11) Boehner A., Navarini A.A., Eyerich K. Generalized pustular psoriasis – a model disease for specific targeted immunotherapy: systematic review. Exp Dermatol.2018;27(10):1067–1077.
12) Bukhari T., Markovina M., Abduelmula A. et al. Spesolimab, A Novel Interleukin-36 Inhibitor for Generalized Pustular Psoriasis Flares in Adult Patients. Skin Therapy Lett.2024;29(1):1–4.
13) Falto-Aizpurua L.A., Martin-Garcia R.F., Carrasquillo O.Y. et al. Biological therapy for pustular psoriasis: a systematic review.Int J Dermatol.2020;59(3):284–296.
16) Gwillim E.C., Nichols A.J. Spesolimab for generalized pustular psoriasis: a review of two key clinical trials supporting initial US regulatory approval. Front Immunol.2024;15:1359481.
17) Hsieh C.Y., Tsai T.F. Clinical advances in biological therapy for generalized pustular psoriasis: a review. Expert Opin Biol Ther.2024;24(1–2):37–50.
18) Kearns D.G., Chat V.S., Zang P.D., Han G., Wu J.J. Review of treatments for generalized pustular psoriasis. J Dermatolog Treat.2021;32(5):492–494.
19) Krueger J.G., Pagotto A., Haftel S., Gradl B. Targeted review of IL36RN mutations in patients with generalised pustular psoriasis. Skin Health Dis.2024;4(2):e343.
20) Mações C.O., Lé A.M., Torres T. Generalized pustular psoriasis: the new era of treatment with IL-36 receptor inhibitors. J Dermatolog Treat.2022;33(7):2911-2918.
21) Pathak G.N., Wang E., Dhillon J. et al. Spesolimab: A Review of the First IL-36 Blocker Approved for Generalized Pustular Psoriasis. Ann Pharmacother.2025;59(2):174–183.
22) Plachouri K.M., Chourdakis V., Georgiou S. The role of IL-17 and IL-17 receptor inhibitors in the management of generalized pustular psoriasis. Drugs Today (Barc).2019;55(9):587–593.
23) Prinz J.C., Choon S.E., Griffiths C.E.M. et al. Prevalence, comorbidities and mortality of generalized pustular psoriasis: A literature review. J Eur Acad Dermatol Venereol.2023;37(2):256–273.
24) Rivera-Díaz R., Daudén E., Carrascosa J.M. et al. Generalized Pustular Psoriasis: A Review on

Clinical Characteristics, Diagnosis, and Treatment. Dermatol Ther (Heidelb).2023;13(3):673–688.
25) Romiti R., Hirayama A.L.D.S., Arnone M., Magalhães R.F. Generalized pustular psoriasis (von Zumbusch). An Bras Dermatol.2022;97(1):63–74.
26) Rosi E, Fastame MT, Di Cesare A, Prignano F. Targeting IL-17A for the treatment of pustular psoriasis: a comprehensive review. Expert Opin Biol Ther.2022;22(12):1475–1487.
27) Saikaly SK, Mattes M. Biologics and Pediatric Generalized Pustular Psoriasis: An Emerging Therapeutic Trend. Cureus.2016;8(6):e652.
28) Samotij D, Szczęch J, Reich A. Generalized Pustular Psoriasis: Divergence of Innate and Adaptive Immunity. Int J Mol Sci.2021;22(16):9048.
29) Seah XQ, Mohammed M, Ong SC. Economic burden and cost drivers of generalized pustular psoriasis: a systematic review. Health Econ Rev.2025;15(1):73.
30) Seishima M, Fujii K, Mizutani Y. Generalized Pustular Psoriasis in Pregnancy: Current and Future Treatments. Am J Clin Dermatol.2022;23(5):661–671.
31) Sugiura K. Role of Interleukin 36 in Generalised Pustular Psoriasis and Beyond. Dermatol Ther (Heidelb).2022;12(2):315–328.
32) Sun J, Wang Z, Xu Z. Secukinumab-induced erythema multiforme-like drug eruption in generalized pustular psoriasis: a case report and literature review. Eur J Dermatol.2025;35(4):279–284.
33) Sussman M, Napodano A, Huang S et al. Pustular Psoriasis and Acute Generalized Exanthematous Pustulosis. Medicina (Kaunas).2021;57(10):1004.
34) Takeichi T, Akiyama M. Generalized Pustular Psoriasis: Clinical Management and Update on Autoinflammatory Aspects. Am J Clin Dermatol.2020;21(2):227-236.
35) Tauber M, Bal E, Pei XY et al. IL36RN Mutations Affect Protein Expression and Function: A Basis for Genotype-Phenotype Correlation in Pustular Diseases. J Invest Dermatol.2016;136(9):1811–1819.
36) Teoh XY, Suganthy R, Voo SYM, Tang MM. Pustular psoriasis in Malaysia: A review of the Malaysian Psoriasis Registry 2007-2018. Exp Dermatol.2023;32(8):1253–1262.
37) Teshima R, Saito-Sasaki N, Sawada Y. Generalized Pustular Psoriasis and Systemic Organ Dysfunctions. Int J Mol Sci.2024;25(11):6270.
38) Torres T, Antunes J, Tavares Bello R et al. Update on Generalized Pustular Psoriasis. Acta Med Port.2025;38(5):321–330.
39) Trivedi MK, Vaughn AR, Murase JE. Pustular psoriasis of pregnancy: current perspectives. Int J Womens Health.2018;10:109–115.
40) Uppala R, Tsoi LC, Harms PW et al. "Autoinflammatory psoriasis"-genetics and biology of pustular psoriasis. Cell Mol Immunol.2021;18(2):0307–317.
41) Vasudevan B, Das P, Bhatt S. Pustular psoriasis: A distinct aetiopathogenic and clinical entity. Indian J Dermatol Venereol Leprol.2023;90(1):19–29.
42) Wang W.M., Jin H.Z. Biologics in the treatment of pustular psoriasis. Expert Opin Drug Saf.2020;19(8):969–980.
43) Wang Y, Li M, Hou C et al. IL-36RN gene: key insights into its role in pediatric pustular psoriasis pathogenesis and treatment. Front Pediatr.2025;13:1520804.
44) Wei K, Li P, He X et al. Clinical efficacy and safety of secukinumab in the treatment of generalized pustular psoriasis in the pediatric population: a systematic review of the literature. Front Med (Lausanne).2024;1:1377381.
45) Weisenseel P, Wilsmann-Theis D, Kahl C, Reich K, Mössner R. Pustulöse Psoriasis. Hautarzt.2016;67(6):445–453.
46) Wick MR. Bullous, pseudobullous, & pustular dermatoses. Semin Diagn Pathol.2017;34(3):250–260.
47) Yamamoto T. Similarity and difference between palmoplantar pustulosis and pustular psoriasis. J Dermatol.2021;48(6):750–760.
48) Yang S.F., Lin M.H., Chou P.C. et al. Genetics of Generalized Pustular Psoriasis: Current Understanding and Implications for Future Therapeutics. Genes (Basel).2023;14(6):1297.
49) Young K.Z., Sarkar M.K., Gudjonsson J.E. Pathophysiology of generalized pustular psoriasis. Exp Dermatol.2023;32(8):1194–1203.
50) Zheng M, Jullien D, Eyerich K. The Prevalence and Disease Characteristics of Generalized Pustular Psoriasis. Am J Clin Dermatol.2022;23(Suppl.1):5–12.
51) Zhou J, Luo Q, Cheng Y, Wen X, Liu J. An update on genetic basis of generalized pustular psoriasis (Review). Int J Mol Med.2021;47(6):118.