

Язвенная форма гангренозной пиодермии (описание клинического случая)

А.В. Патрушев, А.В. Самцов, В.В. Барбинов, А.В. Сухарев, И.Э. Белоусова, А.С. Чижов

Кафедра кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 2

Представлен случай гангренозной пиодермии с включением в схему наружной терапии одноразовых стерильных тканевых абсорбционных салфеток «Текасорб» с активированным углем, созданных с применением нанотехнологий. Дано описание и показана возможность применения в диагностике данного заболевания современного метода исследования: масс-спектрометрии микробных агентов в биологических средах.

Ключевые слова: **гангренозная пиодермия, масс-спектрометрия, преднизолон, Текасорб.**

Контактная информация: alexpat2@yandex.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2014; (1): 69—74.

Ulcerative form of pyoderma gangrenosum (a case study description)

A.V. Patrushev, A.V. Samtsov, V.V. Barbinov, A.V. Sukharev, I.E. Belousova, A.S Chizhov

Military Medical Academy named after S.M. Kirov Ministry of Defense of the Russian Federation
Akademika Lebedeva str., 2, St. Petersburg, 194044, Russia

The authors describe a case of pyoderma gangrenosum when the patient's external therapy included Tecasorb disposable sterile tissue-based absorption wipes featuring activated carbon manufactured based on nanotechnologies. The authors describe and confirm that the following present-day study method can be used for diagnostics of the disease: mass spectrometry of microbial agents in biological environments.

Key words: **pyoderma gangrenosum, mass spectrometry, prednisolone, Tecasorb.**

Corresponding author: alexpat2@yandex.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2014; 1: 69—74.

■ Гангренозная пиодермия (ГП) — нейтрофильный дерматоз, гистологическим признаком которого является интенсивный дермальный нейтрофильный инфильтрат без первичного васкулита. ГП встречается редко, пик заболеваемости приходится на возраст 25—54 года, хотя иногда заболевание может встречаться и у детей [1].

В клинике кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМА) мы наблюдали пациентку 75 лет с диагнозом: гангренозная пиодермия, язвенная форма. Краткий анамнез заболевания: больна с 17.07.2010 г., когда появилось болезненное высыпание в области правого плеча, лечилась оперативно (вскрытие и дренирование аб-

сцидирующего фурункула) в центральной районной больнице по месту жительства. Послеоперационная рана не заживала, выявлен гнойный затек, в связи с чем проведена повторная операция. Отмечалось торпидное течение заболевания. Направлена в клинику военно-полевой хирургии ВМА, где длительно проходила лечение по поводу хронических язв правой верхней конечности. Консультирована дерматологом в мае 2011 г., после получения результатов гистологического исследования установлен диагноз: гангренозная пиодермия (рис. 1). Назначено лечение преднизолоном в дозе 60 мг в сутки внутрь с последующим снижением дозы до 2,5 мг в сутки. Отмечалась положительная динамика в виде практически полного заживления очагов поражения.

Однако из-за усиления болей в животе через 6 мес. терапии пациентка самостоятельно отменила преднизолон, в результате развилось обострение заболевания в виде появления свежих очагов в области правого плеча. Назначена терапия дапсоном в дозе 100 мг в сутки, которую она получала с февраля по июль 2012 г., а затем в связи с отсутствием эффекта лечилась метотрексатом (с сентября по октябрь 2012 г.) в дозе 25 мг в неделю внутримышечно в течение 6 нед. также без существенного положительного эффекта.

В ноябре—декабре 2012 г., январе 2013 г., апреле 2013 г. стационарно лечилась в клинике кожных и венерических болезней ВМА, получала общеукрепляющую, метаболическую, антибактериальную и наружную противовоспалительную терапию с незначительным положительным эффектом, при этом очаги полностью не эпителизировались (рис. 2). Системная цитостатическая терапия не назначалась в связи с отказом пациентки по причине страха развития побочных эффектов. В начале июля 2013 г. отмечает выраженное обострение (появление глубоких язв на коже правого плеча в течение 2—3 дней). Госпитализирована в клинику кожных болезней, где проходила лечение с 8 июля по 29 августа 2013 г. Была назначена терапия преднизолоном в дозе 40 мг в сутки внутрь с постепенным снижением дозы (планируется достигнуть дозу 5—2,5 мг/сут), корригирующая терапия с целью нивелирования побочных эффектов системных глюкокортикоидов (препараты калия, альмагель, омепразол), а также наружная терапия с использованием одноразовых стерильных тканевых абсорбционных салфеток с активированным углем «Текасorb», созданных с применением нанотехнологий (производитель ООО «ИНВАЗ», Чешская республика). Назначенная терапия оказалась эффективной, что привело к почти полной эпителизации язвенных дефектов в течение 6 нед. (рис. 3).

Абсорбционные салфетки, применяемые при лечении данной пациентки, имеют следующий состав: угольная сетка; полипропиленовый и вязкозный не-



Рис. 1. Клиническая картина при установлении диагноза ГП (май 2011 г.). Типичные очаги поражения на коже задней поверхности правого плеча в виде единичной язвы с подрытыми краями, окруженной валиком воспалительного инфильтрата розово-красного цвета и единичными пустулами



Рис. 2. Клиническая картина после проведенных курсов иммуносупрессивной терапии (преднизолон, дапсон, метотрексат) и при очередном обострении заболевания (январь 2013 г.). Очаги поражения на коже задней поверхности правого плеча представлены множественными поверхностными язвами, окруженными валиком воспалительного инфильтрата ярко-красного цвета с умеренным гнойным отделяемым на поверхности



Рис. 3.

Клиническая картина после достижения клинической ремиссии (повторный курс иммуносупрессивной терапии преднизолоном с включением в схему наружной терапии одноразовых стерильных тканевых абсорбционных салфеток с активированным углем) (сентябрь 2013 г.). Полное заживление язвенных дефектов, разрешение воспалительной инфильтрации в очагах поражения. По краям очагов сохраняются единичные эрозии в стадии эпителизации

тканый материал; лента из полипропилена и вискозы с клеевым слоем. Характеристика: инертная, неаллергенная угольная сетка, накладываемая на открытую рану, активирует коагуляционный каскад, а также деятельность фибробластов и тканевых макрофагов. Повязка оказывает гемостатическое, грануляционное и бактериостатическое действие. Увлажненный верхний слой из нетканого материала оказывает успокаивающее воздействие на окружающие рану ткани, действуя как диффузионный насос, способствует активному дренированию метаболитов кислот и свободных радикалов угольной сеткой, содействует антисептической активности наложенной повязки и предотвращению боли. Основным показанием к применению является защита открытых ран, особенно при утрате кожного покрова, защита и ускорение заживления ран *per secundum continuitatem*, язв и потенциальных флегмон. Смоченная физиологическим раствором или водой, стерилизованной кипячением, салфетка накладывается на очаг поражения слоем черного цвета к поверхности раны и закрепляется асептической повязкой. Перевязки осуществляются каждые 12 ч.

Необходимо отметить, что пациентка была всесторонне обследована (неоднократно исследовали

общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, контролировали уровень электролитов в крови, показатели иммунограммы, коагулограммы, проводили анализы для выявления аутоантител, электрокардиограмму, рентгенографию органов грудной полости, фиброгастродуоденоскопию, колоноскопию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, ультразвуковое исследование щитовидной железы, компьютерную томографию живота, позвоночника) и консультирована соответствующими специалистами (терапевт, хирург, гастроэнтеролог, ревматолог, эндокринолог, невропатолог, миколог). При этом данных об аутоиммунных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, системных заболеваниях соединительной ткани, болезнях крови и глубоких микозах получено не было. Установлены сопутствующие диагнозы: ишемическая болезнь сердца; атеросклеротический кардиосклероз; гипертоническая болезнь II стадии, НК 0—I; хронический гастродуоденит, ремиссия; хронический холецистопанкреатит, ремиссия; сахарный диабет 2-го типа, компенсированный; фиброаденоматоз; мелкоузловой зоб, эутиреоз; распространенный остеохондроз позвоночника.

Результаты гистологического исследования позволили выявить признаки, не противоречащие диагнозу ГП (рис. 4).

Также неоднократно выполнялся посев отделяемого язв на микрофлору и чувствительность к антибиотикам, однако патогенных микроорганизмов выделено не было. Тем не менее, учитывая данные различных авторов о роли бактерий, вирусов и других инфек-

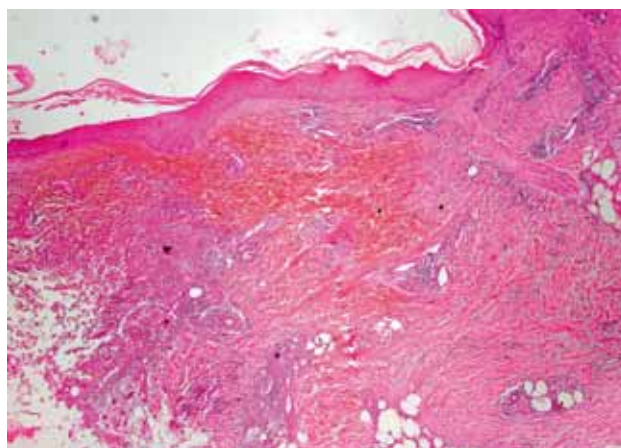


Рис. 4.

Гангренозная пиодермия. В верхней и средней части дермы — плотный инфильтрат из нейтрофильных лейкоцитов. Окраска гематоксилином и эозином ($\times 100$)

ционных агентов в развитии заболевания как сенсibiliзирующего фактора [2, 3], мы решили провести анализ крови на определение микробных маркеров с применением современного метода исследования — масс-спектрометрии микробных маркеров в биологических жидкостях.

В основе метода лежит высокоточное определение присутствия молекулярных признаков микроорганизмов (маркеров) из числа их клеточных липидов — высших жирных кислот, альдегидов, спиртов и стеролов в анализируемой пробе. Определение проводится высокочувствительным и селективным методом газовой хроматографии — масс-спектрометрии (ГХ-МС), позволяющим одновременно измерять более пятидесяти микробных маркеров непосредственно в анализируемом материале, крови, моче, биоптатах, пунктатах, мокроте и других биологических жидкостях и тканях без предварительного посева на питательные среды [4]. Метод около 15 лет проходил испытание в медицинских учреждениях Москвы, а в 2010 г. Росздравнадзором разрешено его применение в качестве новой медицинской технологии «Оценки микробиологического статуса человека методом хромато-масс-спектрометрии» на территории Российской Федерации. Преимуществом данного метода является возможность детекции большого количества возбудителей, которые не культивируются на обычных питательных средах, а также определение разных групп микроорганизмов: бактерий, грибов, вирусов. При этом определение микроорганизма происходит до вида (при наличии видового маркера).

На рис. 5 показаны результаты анализа крови пациенты в динамике до и после курса антибактериальной терапии (джозамицин 500 мг 3 раза в день 10 дней + тинидазол 2 г/сут 1 день и 1 г/сут 2—6 дней).

Отмечалось выраженное повышение (в сравнении с верхней границей нормы) количества микробных маркеров *Propionibacterium acnes* (более чем в 1000 раз), *Peptostreptococcus anaerobius* (более чем в 2000 раз), *Butyrivibrio* (более чем в 1000 раз), *Bacillus megaterium* (в 200 раз). Бактерии родов *Peptostreptococcus*, *Butyrivibrio* и *Bacillus* относятся к условно-патогенным микроорганизмам. Они присутствуют в небольшом количестве в нормальной микрофлоре здорового организма и обнаруживаются в основном в толстой кишке, а *Peptostreptococcus anaerobius* также в ротовой полости, верхних дыхательных путях и влагалище. Повышение уровня их маркеров в крови, скорее всего, обусловлено тяжелым дисбактериозом кишечника, так как было доказано, что результаты определения концентрации микробных маркеров в крови методом ГХ-МС практически полностью коррелируют с результатами анализа микрофлоры в кишечной стенке при биопсии у одних и тех же пациентов [5]. Это физиологически закономерно, так как при естественной

гибели микробных клеток их липиды разбираются ферментной системой кишечника, при этом не использованные на его стенке жирные кислоты микроорганизмов поступают в кровоток. Повышение концентрации маркеров *Propionibacterium acnes* можно объяснить тем, что данные бактерии активно размножаются и разрушаются в очагах ГП, т. е. принимают участие в развитии воспалительного процесса. Необходимо отметить, что после курса антибактериальной терапии концентрация вышеуказанных микробных маркеров нормализовалась, что, несомненно, свидетельствует о ее эффективности. Однако концентрация таких микроорганизмов, как *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacteriaceae* (*E. coli*), наоборот стала значительно превышать референтные значения после курса лечения (см. рис. 5а).

Как видно на рис. 5б, до лечения отмечалось незначительное или умеренное увеличение содержания микробных маркеров следующих условно-патогенных микроорганизмов, в основном населяющих кишечник: *Staphylococcus* (на 64%), *Clostridium histolyticum* (на 500%), *Clostridium ramosum* (на 205%), *Bacteroides hypermegas* (на 1400%), *Propionibacterium iensenii* (на 201%), *Prevotella* (на 1031%), *Ruminococcus* (на 240%), *Bacillus cereus* (на 669%). При этом концентрация маркеров *Staphylococcus*, *Propionibacterium yensenii*, *Prevotella* и *Ruminococcus* существенно не изменилась после антибактериальной терапии, а концентрация *Clostridium histolyticum*, *Clostridium ramosum*, *Bacteroides hypermegas* и *Bacillus cereus* нормализовалась. Эти данные говорят о сложном микробном взаимодействии нормальной и условно-патогенной микрофлоры кишечника, а также о труднопредсказуемых последствиях антимикробной коррекции. Такое предположение подтверждает и тот факт, что после курса терапии концентрация ряда микробных маркеров оказалась повышенной, хотя до терапии их уровень не выходил за пределы референтных значений (*Staphylococcus intermedius*, *Streptococcus mutans*, *Cl. difficile*, *Nocardia*). Также повышенной оказалась концентрация маркеров таких вирусных инфекций, как герпес и цитомегаловирусная инфекция.

Как видно на рис. 5в, до лечения у больной обнаружен существенный недостаток основных микроорганизмов нормальной микробиоты кишечника — лактобацилл, бифидобактерий и зубактерий. После антибактериальной терапии микробиологический статус существенно улучшился.

Использование метода ГХ-МС с целью выявления значимых микробных агентов при ГП показало неоднозначные результаты. С одной стороны, была выявлена повышенная концентрация ряда микробных маркеров (в основном анаэробов), которые относятся к условно-патогенной микрофлоре организма и могут усилить развитие иммунной реакции при данном заболевании. С другой стороны, проведенный курс

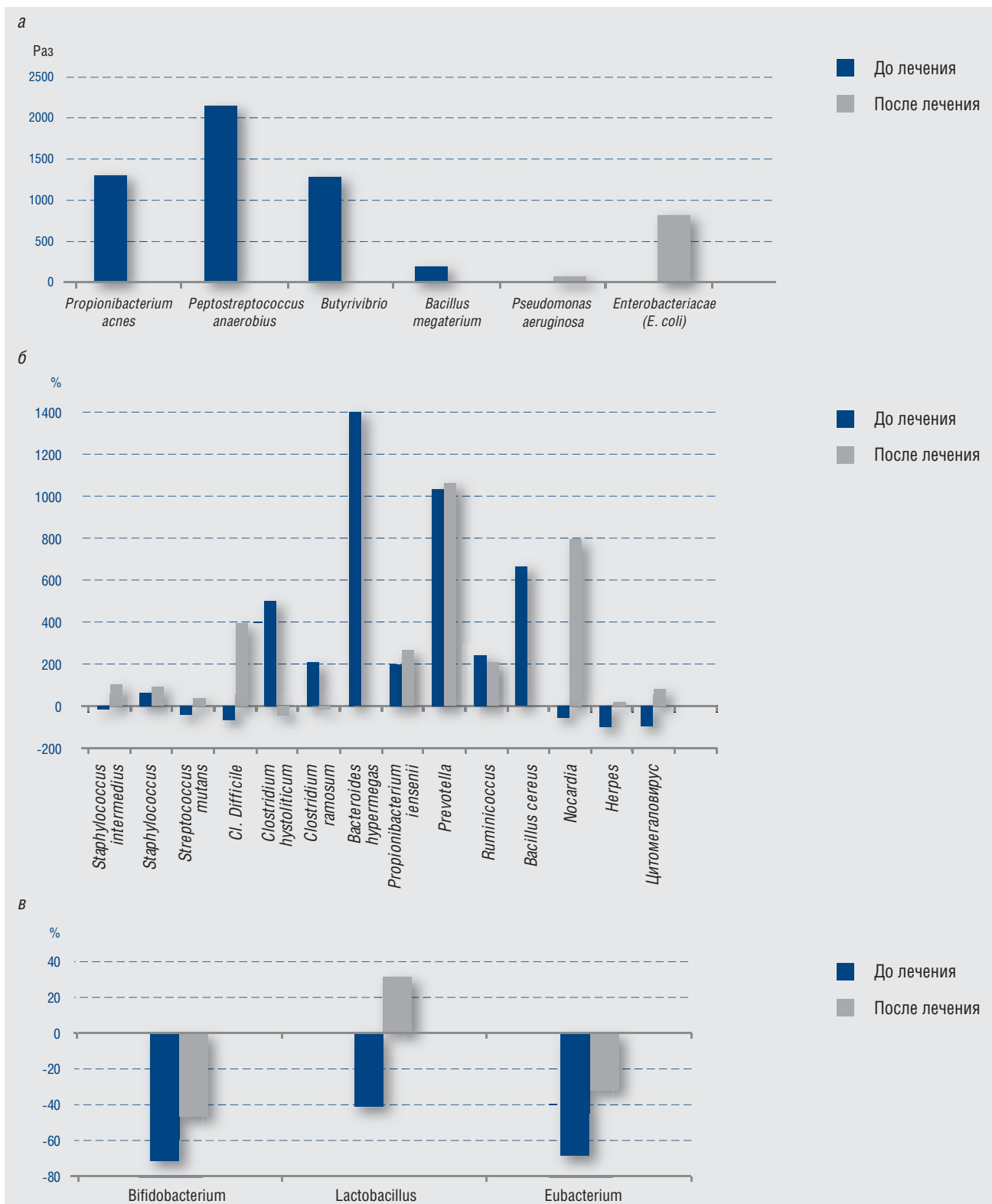


Рис. 5. Результаты исследования состава микробных маркеров в крови методом ГХ-МС: а — кратность превышения по сравнению с референтными значениями; б, в — % превышения/снижения по сравнению с референтными значениями

антибактериальной терапии привел только к частичной нормализации показателей, а концентрация некоторых микробных маркеров даже стала превышать референтные значения. При этом выраженного клинического эффекта в виде заживления очагов ГП также не произошло.

Подводя итог, можно констатировать, что положительного результата при лечении данной пациентки удалось достичь только при назначении системных глюкокортикоидов в сочетании с грамотной наружной противовоспалительной терапией с использованием нанотехнологий. ■

Литература

1. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней. Под ред. А.Д. Кацамбаса, Т.М. Лотти. М: МЕДпресс-информ; 2008. [Evropeyskoe rukovodstvo po lecheniyu dermatologicheskikh bolezney. Pod red. A.D. Katsambasa, T.M. Lotti. M: MEDpress-inform; 2008.]
2. Saracino A., Kelly R., Liew D. et al. Pyoderma gangrenosum requiring inpatient management: a report of 26 cases with follow up. *Austr J Dermatol* 2011; 52 (3): 218—21.
3. Thompson D.N., Main R.A., Beck J.S. Studies on a patient with leukocytoclastic vasculitis, Pyoderma gangrenosum and paraproteinemia. *British Journal of Dermatology* 1973; 88: 117—25.
4. Осипов Г.А. Количественный *in situ* микробиологический анализ по липидным маркерам в биологических жидкостях с использованием метода газовой хроматографии — масс-спектрометрии. *Здравоохранение — медицинские технологии* 2007; (5): 20—3. [Osipov G.A. Kolichestvennyy *in situ* mikrobiologicheskii analiz po lipidnym markeram v biologicheskikh zhidkostyakh s ispol'zovaniem metoda gazovoy khromatografii — mass-spektrometrii. *Zdravookhranenie — meditsinskie tekhnologii* 2007; (5): 20—3.]
5. Осипов Г.А., Родионов Г.Г. Применение метода масс-спектрометрии микробных маркеров в клинической практике. *Лаборатория* 2013; (2): 68—73. [Osipov G.A., Rodionov G.G. *Primenenie metoda mass-spektrometrii mikrobnnykh markerov v klinicheskoy praktike. Laboratoriya* 2013; (2): 68—73.]

об авторах:

А.В. Патрушев — к.м.н., ассистент кафедры кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

А.В. Самцов — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

В.В. Барбинов — д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

А.В. Сухарев — д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

И.Э. Белоусова — д.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

А.С. Чижов — клинический ординатор клиники кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье