

# Гангренозная пиодермия: трудности в диагностике и терапии

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

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

В статье приведены современные данные, касающиеся этиологии, патогенеза, классификации, клинической картины, дифференциальной диагностики и принципов лечения гангренозной пиодермии.

Ключевые слова: **гангренозная пиодермия, нейтрофильная инфильтрация, преднизолон, дапсон, циклоспорин.**

Контактная информация: alexpat2@yandex.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2014; (1): 25—29.

# Pyoderma gangrenosum: problems related to the diagnosis and treatment

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

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 provide current data related to the etiology, pathogenesis, classification, clinical picture, differential diagnostics and treatment methods of pyoderma gangrenosum.

Key words: **pyoderma gangrenosum, neutrophil infiltration, prednisolone, dapsone, cyclosporine.**

Corresponding author: alexpat2@yandex.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2014; 1: 25—29.

■ Гангренозная пиодермия (ГП) — редкое воспалительное заболевание неясной этиологии, для которого характерны нейтрофильная инфильтрация дермы с деструкцией ткани [1]. Несмотря на название, это заболевание не относится к инфекционным или васкулитам, а представляет собой нейтрофильную васкулопатию [2].

Распространенность ГП неизвестна. На один миллион населения приходится примерно 3 случая ГП в год, в наиболее крупных специализированных центрах регистрируют от одного до двух случаев в год. Болеют представители всех возрастных групп, но чаще всего

взрослые в возрасте 40—60 лет. В настоящее время большинство сообщений о пациентах с ГП свидетельствует об умеренном преобладании женщин. ГП часто наблюдается у пациентов с другими заболеваниями (артриты, воспалительные заболевания кишечника, болезни крови и др.), но не является проявлением или осложнением этих состояний. При этом клиническое течение ГП обычно не связано с тяжестью или активностью данных болезней [3, 4].

Этиология ГП неизвестна, и ее патогенез малоизучен. Поскольку на прогрессирующей границе очагов выражен лимфоцитарный инфильтрат, пола-

гают, что в коже происходит стимуляция лимфоцитарных антигенов с последующей клональной пролиферацией в лимфоузлах и рециркуляцией в кожу, при этом происходит секреция цитокинов и привлечение нейтрофилов. С другой стороны, преобладание нейтрофилов в инфильтрате сформировавшихся очагов ГП (как в коже, так иногда и в других органах) позволяет предположить, что в основе патогенеза ГП лежит дефект хемотаксиса нейтрофилов или нарушение их реактивности. В качестве других патогенетических механизмов рассматриваются нарушение иммунного ответа и перекрестная реакция аутоантител, направленных на антигены, общие как для кожи, так и для кишечника или суставов. В нескольких исследованиях с применением метода прямой иммунофлюоресценции были обнаружены патологические изменения в сосудах, прилегающих к активным очагам ГП [5].

Пациенты с ГП обычно жалуются на сильные болевые ощущения в очаге поражения кожи. При этом интенсивность боли не зависит от внешнего вида очага. Примерно 25% пациентов отмечают появление ГП в участках незначительных кожных травм (укола иголкой, места прививки, укуса насекомых); такой процесс называется феноменом патергии [6]. Очаги быстро прогрессируют (за исключением вегетирующей ГП), разрушение ткани происходит в течение всего нескольких дней.

Выделяют 4 типа ГП: язвенную, буллезную, пустулезную и вегетирующую [6]. Обычно в клинической картине доминирует один вариант ГП, но у некоторых пациентов наблюдается комбинация различных высыпаний (изолированные пустулезные очаги часто встречаются при язвенной форме ГП).

Развитие заболевания, как правило, начинается с появления таких первичных морфологических элементов, как пустула и воспалительный узел. Часто они появляются после незначительной травмы. Вокруг очага развивается ободок или зона эритемы, которая распространяется на нормальную кожу, опережая увеличивающийся воспалительный очаг. По мере увеличения очага в его центре происходят дегенеративные и некротические изменения, которые преобразуют очаг в язву. Развитие последней сопровождается усилением боли. Край язвы голубоватого оттенка (обусловленного «подрытостью», образующейся в результате некротизирующего воспалительного процесса), а ее дно покрыто гнойным отделяемым. В некоторых случаях наблюдается поражение мышц или сухожилий. Для лечения ГП обычно используется системная иммуносупрессивная терапия [1, 7].

Поскольку клиническая картина ГП очень изменчива и зависит от формы и стадии заболевания, важно при диагностике не совершить ошибку, приняв за ГП другие дерматозы. Так как не существует специфического исследования для подтверждения ГП, предло-

жены базовые диагностические критерии. Диагноз ГП вероятен у пациентов, если отмечается:

- внезапное начало заболевания, связанное с появлением болезненного очага, соответствующего определенным морфологическим критериям (язвенный, буллезный, пустулезный или вегетирующий), у пациентов обычно среднего возраста; нет существенной токсемии, а также связи с приемом лекарств;
- обнаружение в биопсийном материале выраженной нейтрофилии ткани при отсутствии лейкоцитокластического васкулита; при этом исключены диагнозы злокачественных опухолей и инфекционных заболеваний при помощи специальных исследований и бактериологического посева (отрицательный результат);
- отсутствие окклюзии сосудов, застойных явлений, васкулита, диагноз которых исключается соответствующими исследованиями.

Наличие дополнительных критериев повышает вероятность диагностики ГП в случаях, не удовлетворяющих всем главным критериям:

- локализация на характерных участках (язвенная ГП — на голенях, вегетирующая — на туловище, буллезная ГП — на верхних конечностях, пустулезная ГП — на туловище или в перистомальной области);
- быстрое прогрессирование воспалительного очага с усилением интенсивности боли (кроме вегетирующей ГП);
- в отдельных случаях сочетание с системными заболеваниями, такими как артриты, воспалительные заболевания кишечника или болезни крови (кроме вегетирующей ГП);
- быстрое уменьшение боли и воспаления после начала системной стероидной терапии.

Всем пациентам с ГП должны проводиться следующие исследования: развернутый анализ крови с лейкоцитарной формулой и СОЭ (могут быть обнаружены анемия, лейкоцитоз и повышенная СОЭ); исследование функции почек и печени; анализ на аутоантитела; электрофорез белков сыворотки крови (у 10% пациентов наблюдается моноклональная гаммапатия) и определение белка Бенс-Джонса в моче; исследование функции щитовидной железы; рентгенография органов грудной полости; электрокардиография; обследование желудочно-кишечного тракта; общий анализ мочи; исследование материала из очагов поражения для выявления бактерий, грибов и вирусов при помощи культурального исследования; анализ крови на маркеры вирусных гепатитов, ВИЧ-инфекцию, сифилис. Для оценки патоморфологической картины различных участков очага поражения необходима инцизионная клиническая биопсия — материал берут из края очага, захватывая нормальную кожу, а затем и область активного воспаления.

Патоморфологическая картина неспецифична. Изменения, обнаруживаемые в коже, зависят от клинического типа ГП (язвенная, буллезная, пустулезная или вегетирующая), а также времени и места проведения биопсии, результаты которой отражают активность воспалительного процесса. В большинстве случаев в биопсийном материале, взятом из центра сформировавшихся очагов ГП, выявляется выраженный нейтрофильный инфильтрат с формированием абсцесса, в то время как биоптат из периферической зоны представлен смешанным или преимущественно лимфоцитарным воспалительным инфильтратом. Преобладание нейтрофильного инфильтрата в сформировавшихся очагах ГП позволяет классифицировать заболевание как один из нейтрофильных дерматозов, к которым помимо ГП относятся: синдром Свита, эритема возвышающаяся стойкая, субкорнеальный пустулезный дерматоз, болезнь Бехчета и некоторые другие [1, 8].

Проводится дифференциальная диагностика ГП с множеством заболеваний: сосудистые поражения (венозные застойные язвы, окклюзия сосудов, васкулит, антифосфолипидный синдром), опухоли (первичные злокачественные или метастазы), инфекции (простой и опоясывающий герпес на фоне иммунодефицита), атипичные пиодермии, туберкулез, сифилис, глубокие микозы, амебиаз, некротизирующий фасциит, искусственный дерматит, укусы насекомых (пауков), прием лекарств (гидроксимочевина и др.), болезнь Снеддона — Уилкинсона, пустулезная токсидермия, синдром Свита, болезнь Бехчета, эритема многоформная, буллезный пемфигоид [9].

Заболевание у большинства пациентов имеет хроническое течение. Для наступления ремиссии обычно требуются месяцы лечения. Многие пациенты нуждаются в поддерживающей терапии. Очень часто возникают рецидивы болезни. Язвенная и буллезная формы ГП характеризуются тяжелым течением заболевания и повышенным уровнем летальности.

Прогноз зависит от варианта ГП, возраста и пола пациента, наличия системного заболевания, а также вида, дозировки и продолжительности терапии, необходимой для контроля над заболеванием. Большинство пациентов с вегетирующей ГП имеют хороший прогноз: очаги поражения на коже заживают в течение 6 мес. от начала лечения при проведении относительно щадящей терапии. У пациентов с пустулезной ГП часто наблюдается полная ремиссия и разрешение кожных очагов, если удается стабилизировать или улучшить течение тяжелого воспалительного заболевания кишечника, которое обычно сопутствует этой форме ГП. Язвенная ГП — хроническое рецидивирующее заболевание, для которого характерны тяжелое состояние пациента и высокий уровень смертности. Пациенты мужского пола старше 65 лет имеют самый плохой прогноз. Больные с буллезной

ГП и заболеванием крови также имеют неблагоприятный прогноз. Начало буллезной ГП у пациентов со стабильной истинной полицитемией в некоторых случаях является предвестником развития лейкоемических изменений [10].

Активная или плохо поддающаяся лечению ГП тяжело переносится больными (утрата подвижности, боль, присоединение вторичной инфекции, анемии, хронические заболевания и т. д.). Многие виды терапии ГП вызывают значительные побочные эффекты. Однако лечение должно продолжаться в течение многих месяцев. Необходимы частое наблюдение и контроль состояния пациентов.

В основе лечения ГП лежит применение системных иммуносупрессивных препаратов в сочетании с адекватной наружной и внутриочаговой терапией.

*Системные методы лечения.* Поскольку ГП является редким заболеванием, большинство лечебных рекомендаций основывается на данных, полученных в исследованиях небольших групп пациентов. Методы лечения ГП с рекомендуемыми дозами препаратов: преднизолон — 0,5—1,5 мг/кг в сутки внутрь, метилпреднизолон (пульс-терапия) — 0,5—1,0 г внутривенно, дапсон — 50—200 мг/сут внутрь, клофазимин — 200—400 мг/сут внутрь, миноциклин — 50—100 мг 2 раза в сутки внутрь, циклоспорин — 3—6 мг/кг в сутки внутрь, такролимус — 0,1—0,3 мг/сут внутрь, микофенолата мофетил — 0,5—1 г 2 раза в сутки внутрь, инфликсимаб — 5 мг/кг внутривенно. По мере накопления опыта применения новых препаратов эти рекомендации могут изменяться [1].

Лечение системными глюкокортикостероидами является начальной терапией для большинства пациентов с ГП. Глюкокортикостероиды при ГП действуют благодаря своим противовоспалительным и иммуносупрессивным свойствам, но одно из исследований также предполагает, что кортикостероиды при этом заболевании могут восстанавливать функцию моноцитов [11]. Для контроля над заболеванием необходимо первоначально назначать системные глюкокортикостероиды в достаточно высокой дозе. После начала терапии пациент часто отмечает быстрое уменьшение боли. Применение глюкокортикостероидов в этой дозе нужно продолжать до заметного заживления очага поражения, после чего следует постепенно снижать дозу.

Дапсон традиционно применяется для лечения ГП, особенно в комбинации с системными глюкокортикостероидами. В большинстве случаев дапсон хорошо переносится, но могут наблюдаться гематологические осложнения (включая агранулоцитоз, гемолиз и гемолитическую анемию, метгемоглобинемию), а также другие потенциально серьезные побочные эффекты. К другим антимикробным препаратам, которые с успехом применяются для лечения ГП, относятся рифампицин, тетрациклины, ванкомицин, мезлоциллин,

клофазимин и миноциклин. Обычно они назначаются в комбинации с другими препаратами системной терапии, при этом у пациентов с ГП механизм их действия, возможно, отличается от обычного антибактериального эффекта.

Циклоспорин является альтернативным препаратом первого выбора при лечении ГП или применяется в комбинации с системными глюкокортикостероидами, что позволяет быстро достичь контроля над заболеванием. Дозировки от 3 до 6 мг/кг в сутки являются эффективными, однако требуется длительное лечение в течение 3—4 мес. При применении таких невысоких дозировок наблюдается меньший риск серьезных побочных эффектов (таких как нарушение функции почек и артериальная гипертензия). Тем не менее необходимо тщательно наблюдать за пациентами и учитывать возможность перекрестного взаимодействия этого препарата с другими лекарствами.

Такролимус и микофенолата мофетил также с успехом применяются в терапии ГП: каждый препарат в качестве монотерапии или в комбинации с системными глюкокортикостероидами или циклоспорином. Оба препарата обладают значительным иммуносупрессивным свойством, в результате чего пациенты становятся особенно восприимчивыми к инфекции и онкологическим заболеваниям, кроме того, у них могут наблюдаться другие потенциально серьезные побочные эффекты. Инфликсимаб с успехом применялся для лечения пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и оказался эффективным у некоторых пациентов с ГП. К подобным препаратам, эффективным в лечении больных с ГП, относятся этанерцепт и адалимумаб. Роль этих лекарств в лечении пациентов с ГП до сих пор полностью не изучена, тревогу вызывают подверженность пациентов, принимающих эти препараты, реактивации туберкулезной инфекции, а также другие серьезные побочные действия [1].

*Внутриочаговые методы лечения.* Инъекции триамцинолона ацетонида (5—10 мг/мл 2 раза в неделю) в край очага при вегетирующей ГП приводят к заживлению и дают благоприятный эффект при язвенной ГП, если один из участков язвы пациента устойчив к другим методам терапии. Внутриочаговое введение циклоспорина и такролимуса, по сообщениям, также является эффективным у отдельных пациентов с ГП [1].

*Наружное лечение* имеет важное вспомогательное значение, дополняя системную терапию, необходимую большинству больных ГП. Наружная терапия может быть достаточной для лечения заболевания в случаях вегетирующей ГП или легкой формы язвенной ГП. Обработка периферии активного очага ГП фторированной глюкокортикостероидной мазью уменьшает воспаление и может быть достаточной для заживления вегетирующей или поверхностной перистомальной ГП. Наружное использование такролимуса (под ок-

клюзионную повязку или без таковой) было особенно эффективным в случаях изолированных пустулезных очагов и перистомальной ГП [1].

Поскольку кожные очаги ГП обычно являются исключительно болезненными, их ежедневно обрабатывают охлажденным стерильным физиологическим раствором или слабым антисептическим раствором. Раствор перманганата калия, разведенный 1:2000, помогает в случае выраженной экссудации. Нанесение на язвенные очаги ГП сульфадиазина серебра в виде 1% крема обычно успокаивает боль, а также может способствовать формированию гранулематозной ткани и подавлять рост бактерий. Повязка не должна прилипать к очагу, ее следует надежно удерживать на месте раны марлевым бинтом, избегая излишнего давления. У некоторых пациентов, особенно с поверхностными очагами, используют гидроколлоидные повязки, которые значительно облегчают дискомфорт. Такие повязки накладывают на 2—3 дня, при этом заживление раны происходит во влажной среде. Необходимо подробно рассказать пациенту о соблюдении режима лечения и запретить применение раздражающих веществ, а также повязок (бинты, пропитанные мягким парафином и/или антибактериальными веществами), которые могут прилипнуть к основанию язвы.

Другие средства и методы терапии, которые, по сообщениям, оказали благоприятное действие при лечении отдельных пациентов или небольших групп больных ГП, включают человеческий иммуноглобулин для внутривенного введения, интерферон-альфа, никотин, калия йодид, лейкоцитоферез, плазмаферез [12, 13]. Пересадка кожи следует по возможности избегать из-за риска образования новых очагов ГП на донорских участках. Однако использование тканевых аллотрансплантатов/аутоотрансплантатов и матрицы на основе бычьего коллагена оправдано в тех случаях, когда лечение в целом оказалось эффективным, но эпителий полностью не восстановился [14].

Пациентам, у которых в анамнезе была ГП, необходимо избегать травмы кожи, которая может способствовать образованию нового очага (феномен патергии). Если такие пациенты подвергаются хирургическому вмешательству, то после операции этим больным требуется тщательное наблюдение у дерматолога. Для пациентов с агрессивной формой ГП в анамнезе оправдан курс системных стероидов во время и после операции в течение двух и более недель для предупреждения развития новых очагов, кроме того, там, где это возможно, должны применяться подкожные швы. Пациенты с ГП в анамнезе и болезнью Крона, у которых наложена илеостома, должны быть предупреждены о возможности развития очагов перистомальной ГП.

Таким образом, можно констатировать, что ГП является редким, чрезвычайно сложным в диагностике

и лечении заболеванием, при котором положительного результата можно добиться, только грамотно сочетая системную иммуносупрессивную и наружную противовоспалительную терапию. При этом, какие бы методы ни применялись для лечения ГП, поддержива-

ющая терапия должна осуществляться до тех пор, пока не наступит полное заживление раны. У пациентов с язвенной ГП имеется значительный риск рецидива, поэтому им необходимо длительное последующее наблюдение. ■

## Литература

1. Дерматология Фитспатрика в клинической практике: в 3 т. Пер. с англ.; общ. ред. акад. А.А. Кубановой. М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний 2012; I: 321—329. [Dermatologiya Fitspatrika v klinicheskoj praktike: v 3 t. Per. s angl.; obshch. red. akad. A.A. Kubanovoy. M.: Izdatel'stvo Panfilova; BINOM. Laboratoriya znaniy 2012; I: 321—329.]
2. Мартин Рекен, Мартин Шаллер, Эльке Заттлер, Вальтер Бургдорф. Атлас по дерматологии. Пер. с нем. М.: МЕДпресс-информ; 2012. [Martin Reken, Martin Shaller, El'ke Zattler, Val'ter Burgdorf. Atlas po dermatologii. Per. s nem. M.: MEDpress-inform; 2012.]
3. Bennett M.L., Jackson J.M., Jorizzo J.L. et al. Pyoderma gangrenosum. A comparison of typical and atypical forms with an emphasis on time to remission. Case review of 86 patients from 2 institutions. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79(1): 37—46.
4. Powell F.C., Su W.P., Perry H.O. Pyoderma gangrenosum: Classification and management. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 395.
5. Von den Driesch P. Pyoderma gangrenosum: A report of 44 cases with follow-up. *Bri J Dermatol* 1997; 37: 1000.
6. Хэбиф Т.П. Кожные болезни: диагностика и лечение. М.: МЕДпресс-информ, 2008. [Khebif T.P. Kozhnye bolezni: diagnostika i lechenie. M.: MEDpress-inform, 2008.]
7. Weenig R.H., Davis M.D., Dahl P.R. Skin ulcers misdiagnosed as Pyoderma gangrenosum. *New Eng J Med* 2002; 347(18): 1412—8.
8. Caucanas M., Heylen A., Rolland F. et al. Associated pyoderma gangrenosum, erythema elevatum diutinum, and Sweet's syndrome: the concept of neutrophilic disease. *Int J Dermatol* 2013; 52(10):1185—8.
9. Al Ghazal P., Herberger K., Schaller J. et al. Associated factors and comorbidities in patients with pyoderma gangrenosum in Germany: a retrospective multicentric analysis in 259 patients. *Orph J Rare Dis*; 2013 8(1): 136.
10. Pereira N., Brites M.M., Gonçalo M. et al. Pyoderma gangrenosum — a review of 24 cases observed over 10 years. *Int J Dermatol* 2013; 52(8): 938—45.
11. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней. Под. ред. А.Д. Кацамба, 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.]
12. Agarwal A., Andrews J.M. Systematic review: IBD-associated pyoderma gangrenosum in the biologic era, the response to therapy. *Aliment Pharmacol Therap* 2013; 38(6): 563—72.
13. Sinnya S., Hamza S. Pyoderma gangrenosum of the breast treated with intravenous immunoglobulin. *J Dermatol Case Reports* 2013; 30; 7(2): 64—8.
14. Leonard C., Khan K. Pyoderma Gangrenosum: The role of surgical treatment *The Ulster Medical Journal* 2013; 82(1): 38—9.

### 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, 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, 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, доцент кафедры 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