

**О.Ю. Олисова<sup>1</sup>, Н.П. Теплюк<sup>1</sup>, О.В. Грабовская<sup>1</sup>, Д.Т. Кусраева<sup>1\*</sup>, Л.Н. Каюмова<sup>1</sup>, А.Е. Бобкова<sup>1</sup>, В.А. Варшавский<sup>1</sup>, Л.Ф. Комлева<sup>2</sup>, Е.В. Петренко<sup>2</sup>, К.Ю. Боброва<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>2</sup>Калужский областной клинический кожно-венерологический диспансер, Калуга, Россия

## **Гангренозная пиодермия имитирующая гранулематоз с полиангиитом: клинический случай и обзор литературы**

Гангренозная пиодермия (ГП) представляет собой аутовоспалительный нейтрофильный дерматоз. Диагностика заболевания до настоящего времени остается сложной задачей в связи с отсутствием стандарта обследования и дифференциально-диагностических признаков. Первичными элементами при развитии ГП могут быть папулы, пустулы или буллы, вскрытие которых впоследствии приводит к образованию язв с валикообразно-приподнятыми краями багрово-синюшной окраски. В редких случаях диагностику заболевания также может усложнить быстрое развитие симптомов поражения внутренних органов, которые необходимо расценивать как внекожные проявления ГП. Внекожные поражения могут возникать как до, так и во время или после появления кожных высыпаний, а обнаружение стерильных нейтрофильных инфильтратов при морфологической диагностике, подтверждают концепцию ГП как мультисистемного заболевания. Представленный случай редкого течения ГП с множественными поражениями кожи и внекожными проявлениями, имитирующий системный гранулематозный васкулит (Гранулематоз с полиангиитом - Гранулематоз Вегенера) подчеркивает важность подробного обследования пациентов с целью постановки правильного диагноза и назначения своевременного, адекватного лечения.

### **КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА**

Гангренозная пиодермия; Гранулематоз с полиангиитом; Клинический случай

**O.Y. Olisova<sup>1</sup>, N.P. Teplyuk<sup>1</sup>, O.V. Grabovskaya<sup>1</sup>, D.T. Kusraeva<sup>1\*</sup>, L.N. Kayumova<sup>1</sup>, A.E. Bobkova<sup>1</sup>, V.A. Varshavsky<sup>1</sup>, L.F. Komleva<sup>2</sup>, E.V. Petrenko<sup>2</sup>, K.Yu. Bobrova<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>2</sup>Kaluga Region Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Kaluga, Russia

## **PYODERMA GANGRENOSUM MIMICKING GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS: CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE**

Pyoderma gangrenosum is an autoinflammatory neutrophilic dermatosis. Diagnosis of the disease remains a difficult task to date, due to the lack of a standard of examination and differential diagnostic signs. The primary elements in the development of PG may be papules, pustules or bullae the dissection of which subsequently leads to the formation of ulcers with irregular, violaceous, undermined borders. In rare cases, the diagnosis of the disease can also be complicated by the rapid development of internal organs damage symptoms, which must be regarded as extracutaneous manifestations of PG. Extracutaneous lesions can occur before, during or after the appearance of skin rashes, and the detection of sterile neutrophil infiltrates in the defeat of internal organs confirm the concept of PG as a multisystemic disease. The presented case of a rare course of PG with multiple skin lesions and extracutaneous manifestations, simulating systemic vasculitis, emphasizes the importance of a detailed examination of patients in order to make a correct diagnosis and prescribe timely adequate treatment.

### **KEYWORDS**

Pyoderma gangrenosum; Granulomatosis with polyangiitis; Case report

### **АКТУАЛЬНОСТЬ**

Гангренозная пиодермия (ГП) - аутовоспалительный нейтрофильный дерматоз, характеризующийся спектром клинических проявлений с переменным течением и повышенной экспрессией цитокинов и хемокинов в очагах поражения [1]. Ежегодная заболеваемость во всем мире оценивается в 3–10 случаев на миллион населения, включая все половые и возрастные группы с пиком заболеваемости в возрасте от 20 до 60 лет [2]. Развитие ГП может быть связано с предшествующей травмой (феномен патергии), приемом лекарственных препаратов или наличием коморбидных заболеваний, среди которых чаще встречаются воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона), артриты, лимфопролиферативные заболевания (лейкемия, лимфома,

миелодиспластический синдром), эндокринные нарушения и солидные опухоли [3]. По классификации клинических форм ГП выделяют язвенную (классическая форма), буллезную, пустулезную, вегетирующую (поверхностная гранулематозная форма), постоперационную, перистомальную [4]. Особый интерес представляет внекожная форма ГП, при которой стерильные нейтрофильные инфильтраты обнаруживаются в других органах, как как на фоне кожных проявлений, так и при их отсутствии [5]. Несмотря на разработанные диагностические критерии, каждый из которых имеет свои недостатки, общепринятый стандарт диагностики ГП все еще отсутствует [6]. Кроме того, пиодермоподобные язвы описаны и при других заболеваниях, связанных с системными проявлениями, таких как гранулематоз с полиангиитом (ГПА), узелковый периартериит (УП), антифосфодипидный синдром (АФС), что значительно усложняет диагностику данного заболевания [7].

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА), ранее известный как гранулематоз Вегенера - аутоиммунное гранулематозное воспаление стенок сосудов с преимущественным поражением верхних дыхательных путей, лёгких и почек [8]. В соответствии с номенклатурой Chapel-Hill от 2012 г. ГПА в настоящее время относится к системным васкулитам, ассоциированным с продукцией антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), поражающим сосуды мелкого и среднего калибра (капилляры, венулы, артериолы, артерии и вены) [9]. ГПА является редким заболеванием с частотой встречаемости от 7 до 12 новых случаев на миллион населения в год, в равной степени поражает мужчин и женщин, средний возраст заболеваемости от 45 до 60 лет [10]. Кожные поражения наблюдаются примерно у 50 % пациентов с ГПА, чаще всего встречается пальпируемая пурпура, однако высыпания могут носить полиморфный характер, в виде папул, узелков, везикул, волдырей, язвенно-некротических поражений в области нижних конечностей, реже на лице и волосистой части головы [11]. Изредка могут развиваться изъязвления и гангрена пальцев или полового члена, также сообщалось о нескольких случаях проявления ГПА в виде язвенных поражений, напоминающих гангренозную пиодермию [12].

Представлен случай редкого течения ГП с множественными поражениями кожи и внекожными проявлениями, имитирующий системный васкулит.

## **ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ**

Под наблюдением находился пациент Л., 69 лет, пенсионер. Считает себя больным с августа 2021г. Начало заболевания связывает со специфической профилактикой новой коронавирусной инфекции COVID-19. Через 10 дней после вакцинации (вакцина Гам-Ковид-Вак) отметил появление пустулезных высыпаний на слизистой оболочке полости рта. Обратился к стоматологу, были назначены системные антибиотики перорально, без эффекта. В течение последующих двух недель - ухудшение состояния в виде лихорадки, общей слабости, болей в области груди и при глотании, эпизода диареи с примесью крови,

высыпаний на коже туловища, лица и волосистой части головы, сопровождающихся зудом; состояние расценено как ОРВИ. Проводилась антибиотикотерапия, на фоне чего отметил прогрессирование системных проявлений в виде слабости, одышки. Наблюдалось прогрессирование кожного процесса: изъязвление пустулезных элементов, появление и изъязвление новых пустул как на видимо неизменной коже, так и в местах инъекций (феномен патергии). На слизистой оболочке полости рта также возникли пустулы, впоследствии изъязвившиеся. Пациент был госпитализирован в пульмонологическое отделение по месту жительства с диагнозом внегоспитальная двусторонняя полисегментарная интерстициальная пневмония средней степени тяжести, системный васкулит?, нейтрофильный дерматоз?. На фоне проведенной терапии (системные антибиотики (меропенем 1гр в/в 3р/д), системные глюкокортикостероиды (преднизолон 120 мг - 1р/д 7 дней), антигистаминные препараты (дезал 5мг 1р/д) отмечалась положительная динамика - купирование системных проявлений, незначительное улучшение со стороны кожного процесса в виде отсутствия новых высыпаний). В дальнейшем наблюдался дерматологами с целью верификации диагноза и лечения. Принимая во внимание особенности клинической картины с тяжелым некротическим поражением кожи и слизистых оболочек полости рта, проводился диагностический поиск с предположительными диагнозами: системный васкулит на фоне инфекции или онкопатологии, лимфопролиферативное заболевание, нейтрофильный дерматоз (синдром Свита, гангренозная пиодермия). По результатам проведенного обследования данных за инфекции и онкопатологию не выявлено. По данным лабораторных методов обследования отмечалась нормохромная анемия, лейкоцитурия. Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) к миелопероксидазе и протеиназе-3, антиядерные антитела (АНА), ревматоидный фактор (РФ) – не выявлены. Неоднократно проводилась диагностическая биопсия кожи из нескольких участков с экспертной оценкой, выявлялись изменения, соответствующие нейтрофильному дерматозу (обильная нейтрофильная инфильтрация дермы и гиподермы без признаков лейкоцитокластического васкулита), данных о наличии онкогематологического заболевания и признаков васкулита выявлено не было. Назначены системные глюкокортикостероиды (дексаметазон 120 мг внутривенно №3, далее внутрь по 16 мг 10 дней, препараты сульфоновой группы (дапсон 50мг 1р/д) и продолжен прием антигистаминных препаратов (дезал 5мг 1р/д). Наружно: антисептические и комбинированные глюкокортикостероидные мази. В процессе проводимой терапии появления новых элементов не отмечалось.

В связи с тяжестью заболевания, и торпидным течением пациент был госпитализирован в клинику кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова.

Аллергоанамнез и наследственность не отягощены. Вредные привычки - отрицает.

Сопутствующие заболевания: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, киста правого семенного пузырька, атрофический гастрит, хронический бронхит, ИБС: атеросклероз аорты, аортального и митрального клапанов.

Локальный статус при поступлении: кожный процесс распространенный, симметричный, островоспалительного характера. Высыпания локализируются на коже туловища (Рис.1), верхних и нижних конечностей (Рис.2), волосистой части головы, а также на слизистой оболочке полости рта. Высыпания представлены множественными (№100) язвами, размером от 2 до 20 см в диаметре с четкими контурами, округлых и неправильных очертаний, с валикообразно-приподнятыми краями фиолетовой окраски. Дно язв покрыто геморрагическими корками, местами вязким гнойным экссудатом. Вокруг очагов — зона фиолетово-розовой эритемы. В ротовой полости в области перехода твердого неба в мягкое слева визуализируется свищевой ход диаметром 1 см без гнойного отделяемого, при пальпации определяется незначительный инфильтрат, а на левой щеке в области первого моляра, язвенный дефект слизистой оболочки диаметром 1 см (Рис.3 а и б). Субъективно беспокоит интенсивная болезненность, особенно по периферии язвенных дефектов.

Учитывая анамнестические данные и клиническую картину, проводилась дифференциальная диагностика между гранулематозом с полиангиитом и гангренозной пиодермией.

При лабораторном обследовании: в клиническом анализе крови выявлено снижение гематокрита 27% (от 40%), гемоглобина 89,5 г/л (110-160г/л), эритроцитов  $3,35 \cdot 10^{12}$  ( $3,9 \cdot 10^{12}$ ), лимфоцитопения 17% (19-37%), лейкоцитоз  $14,89 \cdot 10^9$  ( $4-9 \cdot 10^9$ ), без нейтрофильного сдвига, СОЭ 54 мм/час (1-10мм); в биохимическом анализе крови снижение белка 60 г/л (64-85 г/л), железа 4,2 (8,95-30 мкмоль/л), трансферрина 1,6 г/л (2-3,6 г/л), КФК 10 Ед/л (24-195 Ед/л), % насыщения железом 10,4% (30%); повышение мочевины 9,4 (2,5-8,3 ммоль/л), С-реактивного белка 62,48 (11 мг/л); в протеинограмме: повышение  $\alpha_1$  13,7% (2-5,5%);  $\alpha_2$  15,5% (6-11,7%); в коагулограмме выявлено повышение фибриногена 6,76 г/л (2-4 г/л); Д-димера 6,7 (до 0,55 мкг/мл); антитела к сахаромикетам IgG и IgA - отрицательно; уровень фекального кальпротектина - не повышен (<50мкг/г); в анализе мочи: глюкоза - положительно, кетоновые тела - обнаружены, кристаллы оксалата кальция - много, лейкоцитоз: 6-7 в поле зрения, бактерии - не обнаружены. Антитела, антиген ВИЧ 1, 2, HBsAg, HCVAb, КСР на сифилис — отрицательно. Иммунологические исследования, в том числе АНА, РФ, АНЦА к миелопероксидазе и протеиназе-3 - отрицательно.

При исследовании цитокинового статуса: фактор некроза опухоли альфа <1, интерлейкин 1b (IL-1b) = 6.80; интерлейкины 6, 8 - не повышены.

Микроскопия мазка с окраской по Граму, посев раневого отделяемого и тканей на микрофлору с определением чувствительности к антимикробным препаратам - флоры не выявлено. Посев отделяемого из носа и свища в области твердого неба не выявил бактерий, кислотоустойчивых бацилл или грибов.

По результатам гистопатологического исследования биоптата кожи из края язвенного дефекта: обильная нейтрофильная инфильтрация дермы. Подкожная жировая клетчатка густо инфильтрирована лимфоцитами, гистиоцитами и многочисленными междольковыми полиморфно-ядерными лейкоцитами (Рис. 4)

Инструментальные исследования: компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (Рис. 5), в верхних долях обеих легких участки фиброза в том числе типа "матового стекла" очень низкой интенсивности, объемные образования и участки патологической плотности в паренхиме легких и средостении не выявлены. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) лицевого скелета (Рис.6) - перфорация перегородки носа, неравномерное утолщение слизистой оболочки нижних отделов верхнечелюстных пазух.

Пациент был консультирован ревматологом, для исключения системного гранулематозного васкулита (Гранулематоз с полиангиитом) - рекомендовано выполнить глубокую биопсию слизистой полости носа, и обсудить назначение Колхицина 1мг/сут.

Гистопатологическое исследование слизистой оболочки полости носа с окрашиванием гематоксилин-эозином показало острое воспаление с большим количеством нейтрофилов и небольшим количеством нормальных лимфоцитов в подслизистой ткани, но без признаков злокачественного новообразования, васкулита, гранулематозного воспаления или микоза (Рис. 7).

На основании анамнестических данных, клинического течения заболевания, методов лабораторной и инструментальной диагностики и данных гистологического исследования был поставлен диагноз: Гангренозная пиодермия.

Проведено лечение: системные глюкокортикостероиды: метипред 48 мг (12т) в сутки, корректирующие препараты (аспаркам 1т 3 раза в день, омез 20 мг 2 раза в день, кальций Д3-Никомед), сосудистая терапия (трентал 400 мг в/в капельно №12), антигистаминные препараты (хлоропирамин 25 мг), нестероидные противовоспалительные средства (найз 100 мг 2р в день, кетонал 2,0 мл в/м 1 раз в день №12), препараты трехвалентного железа (мальтофер капли по 20 капель 3 раза в день), антикоагулянты (ривароксабан 20 мг) учитывая состояние гиперкоагуляции. Наружно; антисептическая обработка язвенных дефектов, противомикробная комбинированная мазь (офломелид 2 раз в сутки), топические глюкокортикостероиды на зону эритемы по периферии язвенных дефектов 2 раза в день. На фоне проводимой терапии в течение месяца достигнута положительная динамика в виде



очищения и частичного рубцевания язвенных дефектов. Субъективные симптомы купированы. Появления новых высыпаний не отмечалось. Больной продолжил вышеуказанное лечение под контролем анализов крови с постепенным снижением дозы преднизолона. На 50 сутки лечения доза метилпреднизолона составляла 24 мг в сутки, на 88 сутки 16 мг. Отмечалась выраженная положительная динамика в виде рубцевания 95% поверхности язв (Рис.8), уменьшения диаметра свищевого хода в области перехода твердого неба в мягкое до 0,5 см в диаметре, при пальпации инфильтрат не определяется, купированы все внекожные проявления. Болезненности в области высыпаний нет. Назначенную терапию пациент переносил хорошо. Динамическое наблюдение за пациентом продолжается.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный случай уникален из-за двух факторов: во-первых, у пациента наблюдалось одномоментно около 100 язвенных дефектов, расположенных по всему кожному покрову, включая лицо и волосистую часть головы - редкие локализации для ГП. Кроме того, отмечалось поражение легких, почек, желудочно-кишечного тракта, слизистой оболочки полости рта и носа. Рефрактерные случаи ГП с быстрым вовлечением внутренних органов или их первичным поражением затрудняют диагностику данного заболевания и приводят к необходимости дифференциальной диагностики с системными васкулитами, в частности с гранулематозом с полиангиитом (ГПА), как в описанном случае (Табл 1).

Согласно критериям Американской ассоциации ревматологов (АРА; 1990), диагноз ГПА выставляется на основании наличия не менее 2 из следующих 4 критериев: 1) воспаление слизистой оболочки носа и полости рта: язвы в полости рта, гнойные или кровянистые выделения из носа 2) рентгенограмма легких с наличием узелков, фиксированного легочного инфильтрата или полостей; 3) мочевого осадок с гематурией или эритроцитарными цилиндрами; и 4) гистологически - гранулематозное воспаление в стенке артерии или периваскулярном пространстве. Чувствительность и специфичность критериев АРА составляют 88,2% и 92,0% [13]. У пациента, находившегося под наблюдением, из вышеперечисленных критериев было выявлено только поражение слизистой оболочки полости носа и рта. Изменения других органов и систем не соответствовали поражениям при ГПА; АНЦА также были отрицательными. В ретроспективном анализе Daoud и соавт. (1994) в 244 случаях ГПА некротические изъязвления, напоминающие ГП, не были редкостью (8 из 30 пациентов). Лейкоцитокластический васкулит был наиболее распространенной кожной патологией, а ц-ANCA были положительными у 81% пациентов с кожным ГПА [14].

Таким образом, диагноз ГП представлялся наиболее вероятным.

Среди системных проявлений ГП наиболее частым является поражение легких, которое может проявляться в виде кавитационных или некавитационных поражений, связанных с некрозом. Также могут возникать интерстициальные инфильтраты, лимфаденопатия средостения, сужение трахеи [15]. Начало заболевания у представленного пациента, проявившееся в виде пневмонии, ретроспективно можно расценивать как поражение легочной ткани. Вовлечение слизистой оболочки носовой полости при ГП встречается достаточно редко и проявляется в виде абсцессов и синусита, а перфорация перегородки носа, как у представленного пациента, по мнению некоторых авторов возникает вследствие компрессионной ишемии и некроза септального хряща [16]. О поражении почек при ГП сообщалось редко. Она может проявляться пиурией, гематурией, асептической лейкоцитурией, олигурией и протеинурией в результате различных видов почечной недостаточности [17]. Наличие лейкоцитурии и отсутствие инфекции у пациента можно рассматривать как еще одно висцеральное поражение при ГП. Изменения, выявленные в результате лабораторной диагностики в виде лейкоцитоза, повышение С-реактивного белка, высокой скорости оседания эритроцитов, анемии, низкого уровня сывороточного железа, могут также возникать при ГП [18].

ГП является быстро развивающимся заболеванием, в связи с чем лечение целесообразно начинать быстродействующими иммуносупрессантами. Из-за относительной редкости рандомизированных контролируемых исследований эффективности лечения ГП, наибольшее количество доказательств представлено в поддержку пероральных глюкокортикостероидов и/или циклоспорина [19]. Важно также отметить, что для стабилизации ГП (предотвратить прогрессирование и быстро остановить воспаление) необходимо назначать высокие дозы препаратов: системные глюкокортикостероиды (например, метилпреднизолон или преднизолон) по 0,5-1 мг/кг/день, циклоспорин 5 мг/кг/день. Для получения более быстрого ответа допустимо назначение пульс-терапии сверхвысокими дозами системных глюкокортикостероидов, 1г метилпреднизолона в сутки, в виде четырех часовых внутривенных инфузий на протяжении пяти дней, ежедневно, с последующим назначением 40-60 мг преднизолона в день перорально с постепенным, медленным снижением дозировки [20]. Низкие дозы глюкокортикостероидов не эффективны при лечении ГП, что подтверждается отсутствием динамики при назначении всего 120 мг дексаметазона внутривенно, с последующим пероральным приемом 16 мг у представленного пациента в начале заболевания.

Многочисленные исследования предполагают побочные эффекты вакцинаций со стороны кожного покрова и слизистых оболочек. Сообщается, что ГП является одним из редких побочных эффектов вакцины против новой коронавирусной инфекции [22].



Клинические испытания показали, что путь JAK-STAT играет важную роль в воспалительном ответе на антиген COVID-19 [23]. С другой стороны, недавние отчеты и исследование, основанное на конкретных случаях, показали, что активация пути JAK-STAT играет ключевую роль в патофизиологии ГП [24]. В представленном случае были проведены многочисленные исследования с целью исключения аутоиммунных заболеваний (васкулиты, криоглобулинемия, антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка), злокачественных новообразований и инфекций (глубокие микозы, туберкулез, вульгарная эктима, сифилис, лейшманиоз), которые могли привести к развитию подобных язвенно-некротических поражений кожи. Кроме того, не выявлено ни одного ассоциированного заболевания, наличие которого могло спровоцировать ГП, и развитие язвенных дефектов началось вскоре после введения вакцины. В связи с этим мы допускаем, что вирусный антиген новой коронавирусной инфекции COVID-19 мог послужить иммунологическим триггером ГП в представленном случае.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Представленное наблюдение свидетельствует о многообразии клинических проявлений ГП, сложности проведения дифференциального и постановке правильного клинического диагноза. Безусловно, дерматологи, как и врачи других специальностей в своей повседневной практике не должны исключать возможность наблюдения пациентов с атипичным течением ГП, особенно в случаях, когда дебют заболевания начинается с системных проявлений и поражения внутренних органов. Дальнейшее исследования и лучшее понимание этиопатогенетических механизмов ГП необходимы для оптимизации методов диагностики и лечения этого жизнеугрожающего заболевания.

## **ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

**Источник финансирования.** Работа выполнена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов

**Согласие пациента.** Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration of Helsinki). От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

## **ADDITIONAL INFORMATION**

**Source of funding.** The preparation of the manuscript was carried out by the means of the author's team.

**Compliance with ethical principles.** The study was conducted in compliance with the standards formulated in the Declaration of Helsinki. The patient gave his written voluntary informed consent to publication of the clinical case and photomaterials.

**Conflict of interest:** the authors of this article have confirmed that there is no conflict of interest to declare.

### Литература/References

1. Chokoeva AA, Cardoso JC, Wollina U, Tchernev G. Pyoderma gangrenosum – a novel approach? *Wien Med Wochenschr.* 2017;167(3-4):58–65. doi: 10.1007/s10354-016-0472-z
2. Alavi A, French LE, Davis MD, Brassard A, Kirsner RS. Pyoderma Gangrenosum: An Update on Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol* 2017;18(3):355–372. doi: 10.1007/s40257-017-0251-7
3. Теплюк Н.П., Грабовская О.В., Кусраева Д.Т., Варшавский В.А. Гангренозная пиодермия: опыт обследования и лечения. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2022;25(1):61–72 [Tepljuk NP, Grabovskaja OV, Kusraeva DT, Varshavskij VA. Pyoderma gangrenosum: examination and treatment experience. *Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej.* 2022;25(1):61–72. (In Russ.)] doi: 10.17816/dv105685
4. Ahronowitz I, Harp J, Shinkai K. Etiology and management of pyoderma gangrenosum: a comprehensive review. *Am J Clin Dermatol.* 2012;13(3):191–211. doi: 10.2165/11595240-000000000-00000
5. Marzano AV, Ishak RS, Lazzari R, Polloni I, Vettoretti S, Crosti C. Vulvar pyoderma gangrenosum with renal involvement. *Eur J Dermatolog.* 2012;22(4):537–539. doi: 10.1684/ejd.2012.1776
6. Ahn C, Negus D, Huang W. Pyoderma gangrenosum: a review of pathogenesis and treatment. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(3):225–233. doi: 10.1080/1744666X.2018.1438269
7. Marzano AV, Raimondo MG, Berti E, Meroni PL, Ingegnoli F. Cutaneous Manifestations of ANCA-Associated Small Vessels Vasculitis. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2017;53(3):428–438. doi: 10.1007/s12016-017-8616-5
8. Comarmond C, Sacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment. *Autoimmun Rev.* 2014;13(11):1121–1125. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.017
9. Самцов А.В., Хайрутдинов В.Р., Соколовский Е.В., Кохан М.М., Белоусова И. Э., Олисова О.Ю., и др. К вопросу о классификации васкулитов кожи. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2021;97(4):48–59 [Samcov AV, Hajrutdinov VR,

- Sokolovskij EV, Kohan MM, Belousova IJe, Olisova OJu, et al. Revisiting the question of cutaneous vasculitis classification. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2021;97(4):48–59. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1258
10. Mohammad AJ, Jacobsson LTH, Westman KWA, Sturfelt G, Segelmark M. Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(12):1560–1565. doi: 10.1093/rheumatology/kep304
  11. Marzano AV, Vezzoli P, Berti E. Skin involvement in cutaneous and systemic vasculitis. *Autoimmun Rev*. 2013;12(4):467–476. doi: 10.1016/j.autrev.2012.08.005
  12. Tashtoush B, Memarpour R, Johnston Y, Ramirez J. Large pyoderma gangrenosum-like ulcers: a rare presentation of granulomatosis with polyangiitis. *Case Rep Rheumatol*. 2014;2014:850364. doi: 10.1155/2014/850364
  13. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 1990;33(8):1101–1107. doi: 10.1002/art.1780330807
  14. Daoud MS, Gibson LE, DeRemee RA, Specks U, el-Azhary RA, Su WP. Cutaneous Wegener's granulomatosis: clinical, histopathologic, and immunopathologic features of thirty patients. *J Am Acad Dermatol*. 1994;31(4):605–612. doi: 10.1016/S0190-9622(94)70224-1
  15. Gade M, Studstrup F, Andersen AK, Hilberg O, Fogh C, Bendstrup E. Pulmonary manifestations of pyoderma gangrenosum: 2 cases and a review of the literature. *Respir Med*. 2015;109(4):443–450. doi: 10.1016/j.rmed.2014.12.016
  16. Tomioka T, Soma K, Sato Y, Miura K, Endo A. Pyoderma gangrenosum on the nose. *Auris Nasus Larynx*. 2018;45(5):1130–1134. doi: 10.1016/j.anl.2018.04.004
  17. Carvalho LR, Zanuncio VV, Gontijo B. Pyoderma gangrenosum with renal and splenic impairment - - case report. *An Bras Dermatol*. 2013;88(6 Suppl 1):150–153. doi: 10.1590/abd1806-4841.20132448
  18. Ruocco E, Sangiuliano S, Gravina AG, Miranda A, Nicoletti G. Pyoderma gangrenosum: an updated review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(9):1008–1017. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03199.x
  19. Soto Vilches F, Vera-Kellet C. Pyoderma gangrenosum: Classic and emerging therapies. *Med Clin (Bars)*. 2017;149(6):256–260. doi: 10.1016/j.medcle.2017.08.007
  20. Goodarzi H, Sivamani RK, Garcia MS, Wehrli LN, Craven H, Ono Y, et al. Effective Strategies for the Management of Pyoderma Gangrenosum. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2012;1(5):194–199. doi: 10.1089/wound.2011.0339

21. Clark AL, Williams B. Recurrence of Pyoderma Gangrenosum Potentially Triggered by COVID-19 Vaccination. *Cureus*. 2022;14(2):e22625. doi: 10.7759/cureus.22625
22. Choudhary S, Sharma K, Silakari O. The interplay between inflammatory pathways and COVID-19: A critical review on pathogenesis and therapeutic options. *Microb Pathog*. 2021;150:104673. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104673
23. Schwartz RA, Pradhan S, Murrell DF, Jafferany M, Olisova OY, Lomonosov KM, et al. COVID-19 and immunosuppressive therapy in dermatology. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e14140. doi: 10.1111/dth.14140
24. Kochar B, Herfarth N, Mamie C, Navarini AA, Scharl M, Herfarth HH. Tofacitinib for the Treatment of Pyoderma Gangrenosum. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(5):991–993. doi: 10.1016/j.cgh.2018.10.047.

## ТАБЛИЦЫ

**Таблица 1.** Дифференциально-диагностические признаки гангренозной пиодермии и гранулематоза с полиангиитом.

**Table 1.** Differential diagnostic features of pyoderma gangrenosum and granulomatosis with polyangiitis.

Проявления	Гангренозная пиодермия	Гранулематоз с полиангиитом
Кожные проявления	Болезненная папула или пустула. Вскрытие элемента приводит к образованию язвы с валикообразно приподнятыми краями багрово-синюшной окраски и зоной эритемы вокруг, чаще в области нижних конечностей. Пузыри, растущие по своей окружности. После их вскрытия возникают эрозии, быстро трансформирующиеся в поверхностные язвы, с характерными валикообразно приподнятыми краями багрово-синюшной окраски.	Наиболее часто пальпируемая пурпура. Полиморфные высыпания, состоящие из папул, узелков, везикул и волдырей, а также язвенно-некротических поражений на фоне ретикулярного ливедо на любых участках кожного покрова включая лицо и волосистую часть головы.
Внекожные проявления	Лихорадка, недомогание. Крайне редко:	Лихорадка, недомогание. Часто наблюдаются полости в легких, легочные

	<p>Некротические изъязвления и свищи в области век.</p> <p>Легочный интерстициальный фиброз, кавитации, узелки и плевральный выпот.</p> <p>Наличие узелков или абсцесов в селезенке, печени, и почках.</p> <p>Стерильный остеомиелит, остеолизис, нейтрофильный миозит, фасциит, полиартрит.</p> <p>Редко псевдоопухоль (гранулема) гипофиза, аортит.</p>	<p>инфильтраты, альвеолярные кровоизлияния, синусит/геморрагическая ринорея.</p> <p>Язвы в области ротовой и носовой полостей, иногда сопровождающиеся разрушением костной или хрящевой ткани.</p> <p>Латентный или быстро прогрессирующий нефрит, острая почечная недостаточность, макрогематурия.</p> <p>Головная боль, судороги, нарушения мозгового кровообращения, поражения спинного мозга, параличи черепных нервов, сенсорная или моторная периферическая невропатия, множественный мононеврит, нейросенсорная тугоухость, массовые поражения головного мозга</p> <p>Воспалительный артрит, эрозивный или деформирующий, артралгия, миалгия.</p>
<p>Методы лабораторной диагностики</p>	<p>Повышение СОЭ, СРБ, Лейкоцитоз</p> <p>Отрицательные результаты посева крови и тканей.</p> <p>Необходимо обследование на ВЗК, РА, лимфопролиферативные заболевания, злокачественные новообразования и другие коморбидные состояния.</p>	<p>Повышенные СОЭ и СРБ</p> <p>Положительные АНЦА, обычно п-АНЦА</p> <p>Нормоцитарная нормохромная анемия, как признак хронического заболевания</p> <p>Гематурия/протеинурия при поражении почек</p>
<p>Гистология</p>	<p>Обильная нейтрофильная инфильтрация дермы и гиподермы. Край язвы с периваскулярным, лимфоцитарным инфильтратом и фибриноидным некрозом стенок сосудов, свидетельствующим о вторичном васкулите.</p>	<p>Часто встречается лейкоцитокластический васкулит с фибриноидным некрозом и периваскулярным нейтрофильным инфильтратом. Отложения IgG в субэпидермальных стенках кровеносных сосудов или дермо-эпидермальном соединении. Отложения С3 в стенках кровеносных сосудов. Отрицательный ИГХ на иммунные комплексы</p>



**РИСУНКИ**



**Рис. 1.** Пациент Л. 69 лет. Гангренозная пиодермия. Множественные язвы с валикообразно-приподнятыми краями фиолетовой окраски в области спины (а), груди и живота (б).

**Fig. 1.** Patient L., 69 years old. Pyoderma gangrenosum. Multiple ulcers with undermined erythematous violaceous border in the back (a), chest and abdomen (b).



**Рис. 2.** Тот же пациент. Множественные язвы в области правого бедра (а) размером до 20 см в диаметре с четкими контурами, округлых очертаний, с валикообразно-приподнятыми краями фиолетовой окраски. Обширная язва, покрытая геморрагическими корками, местами вязким гнойным экссудатом (б). Вокруг очагов — зона фиолетово-розовой эритемы.

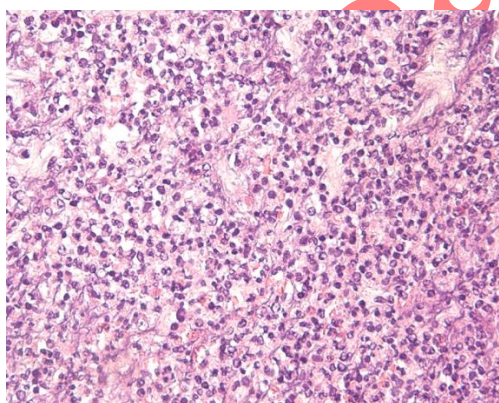


**Fig. 2.** The same patient. Multiple ulcers of the right thigh (a) up to 20 cm in diameter, with undermined erythematous-violaceous borders (a). Large ulcer with purulent base, hemorrhagic crusts on the surface and undermined violaceous border (b).



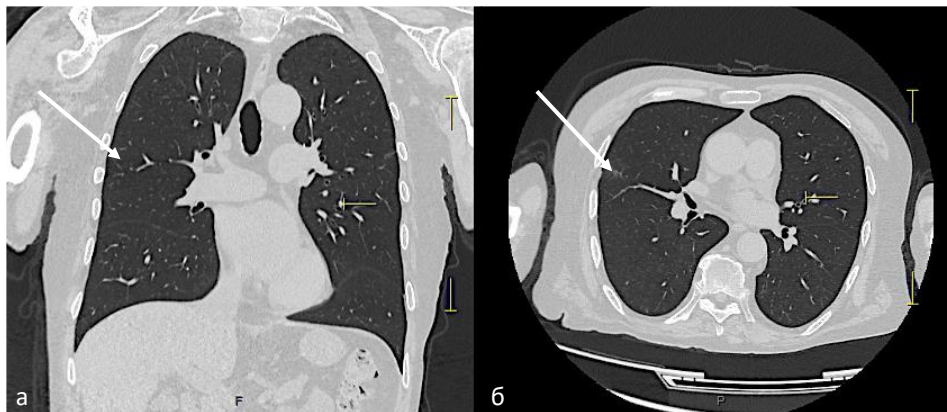
**Рис. 3.** Тот же пациент. Свищевой ход диаметром 1 см без гнойного отделяемого в области перехода твердого неба в мягкое (а), Язвенный дефект слизистой оболочки левой щеки в области первого моляра верхней челюсти диаметром 1 см (б).

**Fig. 3.** The same patient. A fistulous tract with a diameter of 1 cm without purulent discharge in the area of transition of the hard palate into the soft palate (a), an ulcer of the mucous membrane of the left cheek in the area of the first molar of the upper jaw with a diameter of 1 cm (b).



**Рис. 4.** Гистопатологическое исследование биоптата кожи с краевой зоны язвы. Обильная нейтрофильная инфильтрация дермы. Окраска гематоксилином и эозином, x400.

**Fig. 4.** Histopathological examination of the skin biopsy from the edge of the ulcer, demonstrating the dense neutrophilic infiltrate in the dermis. Hematoxylin and eosin staining, x400.



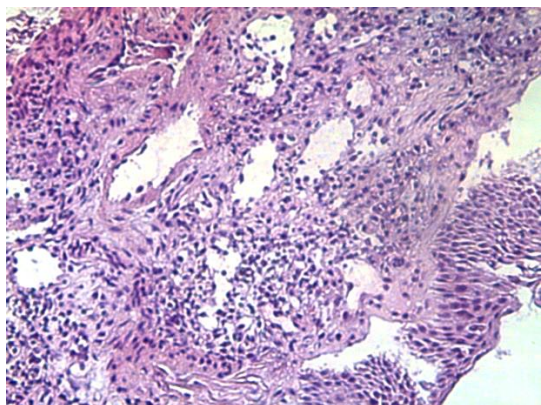
**Рис. 5.** КТ грудной клетки. Коронарная проекция (а) и аксиальная проекция (б), демонстрирующие участки фиброза в верхних долях обоих легких в т.ч типа "матового стекла" очень низкой интенсивности.

**Fig. 5.** CT scan of the chest. Coronal view (a) and axial view (b) showing areas of fibrosis in the upper lobes of both lungs.



**Рис. 6.** МСКТ лицевого скелета. Перфорация в области хрящевой части перегородки носа на протяжении около 14мм.

**Fig. 6.** CT sinus protocol. Perforation in the area of the cartilaginous part of the nasal septum for about 14 mm.



**Рис. 7.** Гистопатологическое исследование биоптата слизистой полости носа. Острое воспаление с большим количеством нейтрофилов и небольшим количеством нормальных лимфоцитов в подслизистой ткани, без признаков злокачественного новообразования, васкулита, гранулемы или микоза. Окраска гематоксилином и эозином, x200.

**Fig. 7.** Histopathological examination of the biopsy of the nasal mucosa. Acute inflammation with a large number of neutrophils and a small number of normal lymphocytes in the submucosal tissue, without evidence of malignancy, vasculitis, granuloma, or mycosis. Hematoxylin and eosin staining, x200.



**Рис. 8.** Тот же пациент. Состояние спустя 2,5 месяца от начала лечения. Отмечается полное рубцевание язвенных дефектов в области спины (а), волосистой части головы (б), в области правого бедра сохраняется язвенный дефект размером 4 см в диаметре (в).

**Fig. 8.** The same patient. 2.5 months after starting treatment. Complete scarring of ulcers of the back (а), scalp (б), 4 cm ulcer persists on the right thigh (в).

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ



**Автор, ответственный за переписку:**

**\*Кусраева Диана Теймуразовна**, аспирант; адрес: Россия, 11999, Москва, ул. Большая Пироговская д. 4/1; **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5633-7986>; **eLibrary SPIN:** 1478-3503; **e-mail:** kysra1992@mail.ru

\*Diana T. Kusraeva, Postgraduate Student; address: 4/1 Bolshaya Pirogovskaya street, 119991 Moscow, Russia; **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5633-7986>; **eLibrary SPIN:** 1478-3503; **e-mail:** kysra1992@mail.ru

**Олисова Ольга Юрьевна**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>; **eLibrary SPIN:** 2500-7989; **e-mail:** olisova\_olga@mail.ru  
Olga Yu. Olisova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>; **eLibrary SPIN:** 2500-7989; **e-mail:** olisova\_olga@mail.ru

**Теплюк Наталия Павловна**, д.м.н., профессор; **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5800-4800>; **eLibrary SPIN:** 8013-3256; **e-mail:** Teplyukn@gmail.com  
Natalia P. Teplyuk, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5800-4800>; **eLibrary SPIN:** 8013-3256; **e-mail:** Teplyukn@gmail.com

**Грабовская Ольга Валентиновна**, к.м.н., профессор; **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5259-7481>; **eLibrary SPIN:** 1843-1090; **e-mail:** olgadoctor2013@yandex.ru  
Olga V. Grabovskaya, MD, Cand. Sci. (Med.), Professor; **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5259-7481>; **eLibrary SPIN:** 1843-1090; **e-mail:** olgadoctor2013@yandex.ru

**Каюмова Ляйля Наилевна**, к.м.н.; **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0301-737X>; **eLibrary SPIN:** 4391-9553; **e-mail:** avestohka2005@inbox.ru  
Lyailya N. Kayumova, MD, Cand. Sci. (Med.); **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0301-737X>; **eLibrary SPIN:** 4391-9553; **e-mail:** avestohka2005@inbox.ru

**Бобкова Анна Евгеньевна**, ординатор; **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3611-0917>; **e-mail:** anya\_bobkova98@mail.ru  
Anna E. Bobkova, Clinical Resident; **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3611-0917>; **e-mail:** anya\_bobkova98@mail.ru

**Варшавский Владимир Анатольевич**, д.м.н., профессор; **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5855-3092>; **e-mail:** [vavarsh@gmail.com](mailto:vavarsh@gmail.com)

Vladimir A. Varshavsky, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5855-3092>; **e-mail:** [vavarsh@gmail.com](mailto:vavarsh@gmail.com)

**Комлева Людмила Фёдоровна**, врач-дерматовенеролог; **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7855-8480>; **e-mail:** [komlevalf@okvd-kaluga.ru](mailto:komlevalf@okvd-kaluga.ru)

Lyudmila F. Komleva, Dermatovenereologist; **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7855-8480>; **e-mail:** [komlevalf@okvd-kaluga.ru](mailto:komlevalf@okvd-kaluga.ru)

**Петренко Екатерина Валерьевна**, к.м.н. врач-дерматовенеролог; **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5296-5734>; **e-mail:** [Petrenko.ev@gmail.com](mailto:Petrenko.ev@gmail.com)

Ekaterina V. Petrenko, MD, Cand. Sci. (Med.); Dermatovenereologist; **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5296-5734>; **e-mail:** [Petrenko.ev@gmail.com](mailto:Petrenko.ev@gmail.com)

**Боброва Ксения Юрьевна**, врач-дерматовенеролог, Dermatovenereologist; **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3645-0487>; **e-mail:** [Bobrovaku@okvd-kaluga.ru](mailto:Bobrovaku@okvd-kaluga.ru)

Ksenia Y. Bobrova, Dermatovenereologist; **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3645-0487>; **e-mail:** [Bobrovaku@okvd-kaluga.ru](mailto:Bobrovaku@okvd-kaluga.ru)

Аhead Print