

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv105685>

Оригинальное исследование



Гангренозная пиодермия: опыт обследования и лечения

Н.П. Теплюк, О.В. Грабовская, Д.Т. Кусраева, В.А. Варшавский

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва,
Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Гангренозная пиодермия — редкое воспалительное заболевание кожи, которое в настоящее время относится к группе нейтрофильных дерматозов.

Цель — разработка эпидемиологических, клинических и лабораторных характеристик пациентов с гангренозной пиодермией, а также протокола лечения этого заболевания.

Материал и методы. Представлены результаты одноцентрового когортного проспективного исследования, которое проводилось на базе клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Первого МГМУ имени И.М. Сеченова в период с января 2019 года по ноябрь 2021 года, включая всех пациентов с подтверждённым диагнозом гангренозной пиодермии.

Результаты. В результате исследования выявлено, что 16 (53%) пациентов из 30 были женщинами, средний возраст на момент постановки диагноза составлял $59 \pm 16,3$ лет. Наиболее частой локализацией высыпаний являлась голень (20 пациентов; 67%), редко (по одному случаю) отмечалось поражение кожи лица, половых органов, молочных желёз. У 14 (47%) пациентов выявлялись одномоментно две и более язв (максимально 9 язв). Феномен патергии был положительным у 23 (77%) пациентов из 30. Язвенная форма гангренозной пиодермии была у 25 (83%), у одного пациента выявлена внекожная форма заболевания с поражением лёгких. Наиболее частое ассоциированное заболевание — ревматоидный артрит — отмечен у 6 (20%) пациентов; редкими ассоциированными заболеваниями (по одному наблюдению) были также гепатит С (у 2), синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа, аутоиммунный гепатит, неходжкинская лимфома. При гистологическом исследовании нейтрофильная инфильтрация дермы выявлялась в 100% случаев, а лейкоцитокластический васкулит — в 53% (у 16). Полное рубцевание очагов на фоне проведённого лечения наблюдалось у 22 (73%) пациентов. За период наблюдения рецидивы заболевания имели место у 12 (40%) пациентов, в том числе два летальных исхода.

Заключение. Представлена одна из крупнейших серий случаев гангренозной пиодермии на сегодняшний день. В процессе обследования больных выявлено, что нейтрофильная инфильтрация дермы является характерным признаком заболевания. Обнаружены редкие ассоциированные заболевания (синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа, аутоиммунный гепатит, гепатит С, неходжкинская лимфома). Достаточно большой процент рецидивов свидетельствует о необходимости дальнейших исследований с целью разработки дополнительного метода обследования для современной диагностики и обоснования своевременного назначения препаратов таргетной терапии.

Ключевые слова: гангренозная пиодермия; воспалительные заболевания кишечника; нейтрофильные дерматозы; аутовоспалительные заболевания; системные глюкокортикоиды.

Для цитирования:

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. Т. 25, № 1. С. 61–72. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv105685>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv105685>

Original study

Pyoderma gangrenosum: examination and treatment experience

Natalia P. Teplyuk, Olga V. Grabovskaya, Diana T. Kusraeva, Vladimir A. Varshavsky

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Pyoderma gangrenosum is a rare inflammatory skin disease that currently belongs to the group of neutrophilic dermatoses.

AIMS: Development of epidemiological, clinical, laboratory characteristics of patients with pyoderma gangrenosum, as well as the treatment of this disease.

MATERIALS AND METHODS: The study revealed 30 patients, 16 (53%) were women, the average age at the time of diagnosis was 59 ± 16.3 years. The most common localization of rashes was the lower leg 20 patients (67%), lesions of the skin of the face, genitals, and breast rarely noted, in one case, respectively. In 14 patients (47%), two or more ulcers were detected at the same time (max. 9 ulcers). The pathergy phenomenon was positive in 23 patients (77%) of 30. Ulcerative pyoderma gangrenosum occurred in 25 (83%), and extracutaneous pyoderma gangrenosum with lung involvement was identified in one patient. The most common associated disease was rheumatoid arthritis in 6 patients (20%), there were also rare associated diseases, such as hepatitis C two cases, multiple endocrine neoplasia syndrome type 1, autoimmune hepatitis, non-Hodgkin's lymphoma by one observation. Histological examination revealed neutrophilic infiltration of the dermis in 30 patients (100%), and the presence of leukocytoclastic vasculitis in 16 (53%). Complete scarring during the treatment was observed in 22 patients (73%). Relapses during the observation period were observed in 12 patients (40%), the number of deaths was two cases.

CONCLUSIONS: One of the largest case series of pyoderma gangrenosum to date is presented. During the examination of patients, it was found that neutrophilic infiltration of the dermis is a characteristic sign of the disease. Rare comorbidities (multiple endocrine neoplasia syndrome type 1, autoimmune hepatitis, hepatitis C, non-Hodgkin's lymphoma) have been found. A sufficiently large percentage of relapses indicates the need for further research to develop an additional examination method for the purpose of modern diagnostics and justification for the timely prescription of targeted therapy.

Keywords: pyoderma gangrenosum; inflammatory bowel diseases; neutrophilic dermatoses; autoinflammatory diseases; systemic steroids.

For citation:

Teplyuk NP, Grabovskaya OV, Kusraeva DT, Varshavsky VA. Pyoderma gangrenosum: examination and treatment experience. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2022;25(1):61–72. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv105685>

Received: 12.11.2021

Accepted: 16.01.2022

Published: 22.02.2022

ОБОСНОВАНИЕ

Гангренозная пиодермия (ГП) — аутовоспалительный нейтрофильный дерматоз, характеризующийся клинически болезненными язвенно-некротическими поражениями кожи, гистологически — обильной нейтрофильной инфильтрацией дермы [1]. Течение ГП сильно варьирует от доброкачественного, относительно медленного развития заболевания до агрессивного и/или молниеносного [2]. Заболеваемость составляет 1–3 случая на 1 млн популяции в год; женщины болеют несколько чаще, чем мужчины. Средний возраст пациентов — от 20–50 лет [3]. Более чем в 50% всех ГП выявляются системные ассоциированные патофизиологически связанные заболевания, при этом чаще других встречаются воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона), артриты, лимфопролиферативные заболевания (лейкемия, лимфома, миелодиспластический синдром), эндокринные нарушения и солидные опухоли [4]. Этиопатогенетические механизмы ГП до конца не изучены и считаются многофакторными, включая генетические мутации, дисрегуляцию врождённой иммунной системы и дисфункцию нейтрофилов [5]. При ГП, по данным ряда исследований, в поражённой коже фиксируется воспаление с гиперэкспрессией интерлейкинов (ИЛ) 1b, 8, 6, 16, 17 и 23, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), хемокинов 1, 2, 3 и 16 [6].

Различают следующие клинические формы ГП: язвенную (классическая форма), буллёзную, пустулёзную, вегетирующую (поверхностная гранулематозная форма), постоперационную, перистомальную, внекожную (так как внутренние органы могут быть поражены при отсутствии кожных проявлений) [7]. Считается, что в основе развития перистомальной и постоперационной ГП лежит феномен патергии [8].

Выбор лечения зависит от множества факторов, включая локализацию, количество, размер очагов, внекожные поражения, наличие ассоциированных заболеваний, стоимость и побочные эффекты лечения, а также сопутствующие заболевания и предпочтения пациента [9].

В настоящее время в связи с относительно низкой заболеваемостью ГП в мировой практике не существует единого алгоритма обследования, достоверной диагностики и эффективного лечения пациентов с ГП, что определяет необходимость и актуальность дальнейших исследований данной нозологии [10].

Цель исследования — разработка эпидемиологических, клинических и лабораторных характеристик пациентов с гангренозной пиодермией, а также протокола лечения этого заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Одноцентровое, когортное, проспективное.

Критерии соответствия

Критерии включения: установленный диагноз гангренозной пиодермии разных форм и различной давности процесса; добровольное желание и наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании, согласие на обработку персональных данных; возраст от 18 лет; пациенты обоего пола.

Критерии невключения: несоответствие критериям включения; наличие тяжёлой сопутствующей патологии, не позволяющей находиться в терапевтическом отделении; наличие язвенно-некротических поражений кожи инфекционной или грибковой этиологии; нежелание пациента участвовать в исследовании по каким-либо причинам.

Критерии исключения: желание пациента прекратить участие в исследовании; несоблюдение пациентом режима, назначенной схемы обследования и лечения; заключение врача-исследователя о том, что дальнейшее участие пациента в исследовании наносит вред его здоровью.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» в период с января 2019 по ноябрь 2021 года.

Информированное добровольное согласие подписано всеми пациентами перед включением в исследование.

Описание медицинского вмешательства

В исследовании участвовали 30 пациентов, мужчины и женщины старше 18 лет (табл. 1).

Во всех случаях диагноз был выставлен на основании клинико-гистопатологических критериев, а именно наличия одиночных или множественных кожных язв с подрытыми эритематозно-фиолетовыми краями и зоной эритемы вокруг очага, гистологически характеризующихся нейтрофильным воспалительным инфильтратом в дерме и подкожно-жировой клетчатке (рисунок).

Пациенты прошли комплексное клинико-лабораторное обследование для исключения других причин язвенно-некротических поражений кожи, выявления возможных ассоциированных заболеваний и состояний, влияющих на течение болезни. Проведённые тесты включали показатели общего и биохимического анализа крови, С-реактивного белка, ревматоидного фактора, общего анализа мочи, коагулограммы, электрофореза белков плазмы крови,

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов**Table 1.** Clinical characteristics

Пациент, №	Возраст, лет	Пол	Длительность заболевания до постановки диагноза, мес.	Локализация	Клиническая форма	Число очагов	Лечение	Ассоциированное заболевание
1	40	ж	24	Бедро	Язвенная	1	2	МЭН1
2	82	м	36	Живот, голень	Язвенная	6	2	–
3	60	ж	24	Бедро	Язвенная	1	2	РА
4	56	м	12	Бедро, живот	Язвенная	4	2	РА
5	87	м	6	Бедро, голень, ягодицы	Язвенная	9	2	МБ
6	44	м	12	Голень, бедро	Буллёзная	4	2	РА
7	72	ж	5	Живот	Буллёзная	4	4	НЯК
8	55	ж	4	Половые губы, молочные железы	Язвенная	2	2	НСV
9	45	м	5	Голень	Язвенная	1	4	НЯК
10	73	м	1	Голень	Язвенная	1	2	–
11	56	м	24	Голень	Язвенная	1	2	СД
12	51	м	36	Голень, плечо, спина, живот, лицо, внутренние органы	Вегетирующая, язвенная, внекожная с поражением лёгких	4	3	РА
13	59	ж	72	Живот, ягодицы	Вегетирующая	3	2	Онкология
14	70	ж	96	Голень	Язвенная	1	2	СД
15	53	ж	24	Голень	Язвенная	1	2	–
16	56	м	18	Голень	Язвенная	5	3	ПсА, СД
17	64	м	3	Голень	Язвенная	1	2	–
18	65	м	24	Голень, бедро	Язвенная	1	1	ХЛ
19	45	м	12	Голень, бедро	Вегетирующая	2	2	РА
20	26	ж	36	Голень	Язвенная	1	1	ФМЖ
21	79	ж	36	Бедро, голень	Вегетирующая	1	2	Онкология
22	74	ж	12	Живот	Язвенная	3	2	–
23	61	ж	6	Живот, бедро	Язвенная	3	2	РА
24	76	ж	4	Живот, ягодицы, плечо	Язвенная	3	2	–
25	89	м	2	Голень, бедро	Язвенная	3	2	МБ
26	25	ж	1	Голень	Язвенная	1	2	–
27	53	ж	3	Голень, бедро	Язвенная	8	1	АГ
28	58	ж	1	Голень	Язвенная	2	1	–
29	74	м	2	Плечо	Язвенная	3	1	РА
30	81	ж	6	Голень	Язвенная	2	2	РА

Примечание к таблице 1. Лечение (варианты): 1 — системные стероиды; 2 — системные стероиды, азатиоприн; 3 — системные стероиды, циклоспорин А; 4 — системные стероиды, сульфасалазин. МЭН1 — синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа; РА — ревматоидный артрит; МБ — миеломная болезнь; НЯК — неспецифический язвенный колит; HCV (hepatitis C virus) — вирусный гепатит С; СД — сахарный диабет; ПсА — псориатический артрит; ХЛ — хронический лимфолейкоз; ФМЖ — фиброма молочной железы; АГ — аутоиммунный гепатит.

Note: Treatment (options): 1 — systemic steroids; 2 — systemic steroids, azathioprine; 3 — systemic steroids, ciclosporin A; 4 — systemic steroids, sulfasalazine. МЭН1 — multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome; РА — rheumatoid arthritis; МБ — multiple myeloma; НЯК — nonspecific ulcerative colitis; HCV (hepatitis C virus) — viral hepatitis C; СД — diabetes mellitus; ПсА — psoriatic arthritis; ХЛ — chronic lymphocytic leukemia; ФМЖ — breast fibroma; АГ — autoimmune hepatitis.

серологического исследования на вирусные гепатиты В и С, сифилис и вирус иммунодефицита человека. Другие лабораторные исследования проводились в соответствии с особенностями течения заболевания: антифосфолипидные антитела, цитоплазматические и перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела, антинуклеарные антитела, С3 и С4 компоненты комплемента, антитела к кардиолипину, антитела к бета-2-гликопротеину I, волчаночный антикоагулянт, определение уровня D-димера, анализ кала на скрытую кровь, уровень фекального кальпротектина, антитела к сахаромикетам, ректоскопия и/или колоноскопия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, рентгенограмма грудной клетки, артериовенозная доплерография и онкоскрининг. С целью выявления или коррекции коморбидных состояний пациентов консультировали смежные специалисты: гастроэнтеролог, ревматолог, терапевт, хирург, эндокринолог, гематолог, онколог. Биопсия проводилась с краевой зоны язвы с захватом эритемы по периферии очага и подкожно-жировой клетчатки.

Пациентам проводился анализ следующих показателей: пол, возраст, наличие или отсутствие ассоциированного заболевания, длительность болезни до постановки диагноза, уровень IL-17, нарушения в системе свёртывания крови (коагулограмма, уровень D-димера), степень влияния ГП на качество жизни пациентов, результаты проведённого лечения. Уровень влияния заболевания на различные аспекты жизни оценивался на основании дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ).

В качестве основного метода терапии применяли системные глюкокортикостероиды (ГКС) по 0,5–1,0 мг/кг в сутки как в монорежиме, так и в комбинации с иммуносупрессивными препаратами (азатиоприн, сульфасалазин, циклоспорин А) с учётом ассоциированного заболевания и сопутствующей патологии. Дополнительно назначались антациды, препараты калия и кальция, ангиопротекторы, антибиотики, анальгетики. Проводилась местная терапия: ежедневные перевязки с применением противомикробных комбинированных мазей, топических ГКС, раневых липидокolloидных стерильных неадгезивных повязок на полимерной сетчатой основе.

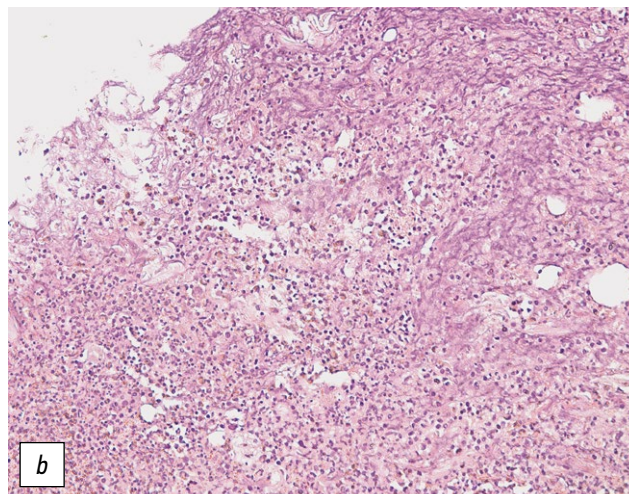


Рис. Гангренозная пиодермия: *a* — язвенная (классическая) форма: обширная язва в области боковой поверхности туловища с валикообразно приподнятыми краями багрово-синюшной окраски и зоной эритемы вокруг очага; дно язвы покрыто гнойно-геморрагическим экссудатом; *b* — гистопатологическое исследование: обильная нейтрофильная инфильтрация дермы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$.

Fig. Pyoderma gangrenosum: *a* — ulcerative (classic) pyoderma gangrenosum, an extensive ulcer on the skin of the abdomen with undermined borders and peripheral erythema, the base of the wound covered with areas of necrotic tissue; *b* — histopathological examination: diffuse, dense neutrophilic infiltrate in the dermis. Hematoxylin & eosin staining, $\times 200$.

Таблица 2. Основные результаты исследования**Table 2.** The main results

Признаки	Группа исследования	
	n=30	%
Возраст, лет	59±16,3	–
Пол:		
• мужчины	14	47
• женщины	16	53
Длительность заболевания до постановки диагноза, мес		
• <6	14	47
• >6	16	53
Локализация:		
• на одном участке тела	10	33
• на различных участках тела	20	67
Локализация с вовлечением кожи:		
• бедра	11	37
• голени	19	63
• плеча	3	10
• живота	7	23
• других поверхностей тела	6	20
Клиническая форма:		
• язвенная	25	83
• буллёзная	3	10
• вегетирующая	4	13
• внекожная	1	3
Количество очагов:		
1	12	40
2–3	10	33
4–5	5	17
>5	3	10
Ассоциированное заболевание:		
• нет	7	23
• есть	23	76
Варианты лечения:		
• системные стероиды	5	17
• системные стероиды, азатиоприн	21	70
• системные стероиды, циклоспорин А	2	7
• системные стероиды, сульфасалазин	2	7

Этическая экспертиза

Протокол одобрен локальным этическим комитетом Первого МГМУ имени И.М. Сеченова.

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel и Statistica 7.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследовании приняли участие 30 пациентов с подтверждённым диагнозом ГП, из них 16 (53%) женщин и 14 (47%) мужчин, что соответствует соотношению 1,14:1. Средний возраст на момент постановки диагноза составлял $59 \pm 16,3$ года. Средний срок течения заболевания до постановки окончательного диагноза ГП составил 18,23 мес.

Основные результаты исследования

Основные результаты исследования представлены в табл. 2.

Провоцирующие факторы в виде приёма препаратов, которые могут приводить к развитию ГП, зафиксированы у 5 (17%) пациентов, феномен патергии был положительным у 23 (77%).

Язвенная ГП являлась наиболее частой клинической формой (25 случаев), что составляет 83% выборки. Вегетирующая ГП диагностирована у 4 (13%) пациентов, буллёзная — у 3 (10%), внекожная с поражением лёгких — у 1 (3%); другие клинические формы в данной выборке не встречались.

У большинства пациентов (20 наблюдений; 67%) язвы ГП локализовались на коже голеней, на коже бедра — у 12 (40%), в области живота — у 8 (27%), ягодицы были поражены у 3 (10%) пациентов, в 2 (7%) случаях отмечалось поражение плеча; по одному случаю имели место другие поражения — лица, половых органов, молочных желёз и лёгких. Одновременное наличие язв на разных участках тела было у 14 (47%) пациентов.

Наиболее частым ассоциированным заболеванием явился ревматоидный артрит (6 пациентов; 20%); частота встречаемости сахарного диабета и солидных опухолей была одинаковой — по 3 (10%) случая; на неспецифический язвенный колит, миеломную болезнь, хронический лимфолейкоз, гепатит С пришлось по 2 случая, на синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа, аутоиммунный гепатит, неходжкинскую лимфому — по 1. Остальные 7 (23%) случаев были идиопатическими, т. е. ассоциированного заболевания не выявлено.

ДИКЖ обследованных пациентов составлял от 16 до 26 баллов (медиана 20).

Гистологически у всех пациентов отмечалась обильная нейтрофильная инфильтрация дермы (30 пациентов; 100%), из них в сочетании с лейкоцитокластическим васкулитом — у 16 (53%). Повышенная концентрация IL-17 выявлялась у 3 (25%) из 12 обследованных пациентов. D-димер повышался у 5 (25%) пациентов из 20. Антинейтрофильные цитоплазматические антитела были отрицательными во всех случаях наблюдения ($n=20$).

Системные ГКС в качестве терапевтического средства получали все 30 (100%) пациентов, из них 5 (17%) в виде монотерапии, в комбинации с азатиоприном — 21 (70%), с сульфасалазином — 2 (7%), с циклоспорином А — 2 (7%). Полное рубцевание язв на фоне проведённого лечения наблюдалось в 22 (73%) случаях, значительное улучшение — в 6 (20%). Недостаточный эффект отмечен в 1 случае на фоне приёма ГКС в сочетании с циклоспорином А, в связи с чем пациент был переведён на препараты таргетной терапии — ингибитор ФНО-альфа (адалимумаб).

Нежелательные явления

В процессе лечения наблюдались побочные явления в виде повышения глазного давления, ишемии сосудов головного мозга и остеопороза у 3 (10%) пациентов.

Частота рецидивов в исследовании составила 12 (40%) случаев независимо от назначенного лечения, а количество обострений за период наблюдения — от 1 до 4.

Летальный исход отмечен в 2 случаях: у пациентки (пациент № 24) в возрасте 76 лет в связи с поздней диагностикой заболевания и развившимся сепсисом при обширном поражении кожи (язвенный дефект занимал до 40% кожных покровов); причиной смертельного исхода у пациента (пациент № 12) в возрасте 51 года с множественной сопутствующей патологией (бронхоэктатическая болезнь; хроническая обструктивная лёгочная болезнь; гипертоническая болезнь II стадии, 2-й степени, риск 3; вторичный стероидный остеопороз тяжёлого течения; железодефицитная анемия лёгкой степени; гиперплазия предстательной железы; хронический простатит) явилась сердечно-лёгочная недостаточность на фоне новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе представлено одно из крупнейших проспективных исследований, которое включает в себя 30 пациентов с подтверждённым диагнозом ГП. В связи с редкостью заболевания собрать большое количество пациентов достаточно сложно, а результаты некоторых исследований неубедительны в связи с выборкой малых размеров; метаанализы демонстрируют описания лишь небольшими сериями случаев

и отчётами с разными выводами. Все основные исследования, включающие более 60 пациентов, основаны на ретроспективном анализе [11].

Основной локализацией высыпаний являются голени (20 случаев; 67%). Заболевание может проявляться как одиночным поражением кожи, так и несколькими новыми очагами одновременно [12]. У больных, находившихся под наблюдением в процессе данного исследования, выявлялось от 1 до 9 язвенных дефектов, преобладало от 2 до 6 язв (16 случаев; 53%). Травма, отражающая симптом патергии при ГП, явилась основным триггерным фактором заболевания (23 случая; 77%), что соответствует данным литературы [13]. Течение ГП сильно варьировало — от относительно медленного (12 случаев; 40%) до агрессивного или молниеносного (18 случаев; 60%).

Язвенная (классическая) форма являлась наиболее частой с развитием язв от 1 до 82 см в диаметре с валикообразно приподнятыми краями багрово-синюшной окраски и зоной эритемы вокруг очага, дно язв было покрыто гнойным или гнойно-геморрагическим экссудатом. Представленная клиническая картина классической формы заболевания совпадает с данными других авторов, однако наиболее вероятным выступает предположение, что различные формы заболевания являются стадиями развития ГП, а диагностика заболевания на поздних стадиях может приводить к существенному влиянию на статистические данные по анализу частоты различных клинических форм [14].

Представленные в настоящем исследовании результаты подтверждают преобладание женщин среди больных ГП и высокую связь с ассоциированными заболеваниями, частота которых, по данным разных авторов, колеблется от 50 до 70% [15]. Вариабельность процентного соотношения идиопатических форм (20–30%) ГП, по данным разных источников, зависит от того, какие заболевания рассматриваются в качестве ассоциированных [16]. В представленном исследовании выявлены различные коморбидные состояния, в числе которых ревматоидный артрит, неспецифический язвенный колит, гематологические заболевания (23 случая; 77%), что совпадает с данными других авторов [17]. Вместе с тем встречались и другие заболевания, реже описываемые в литературе, в том числе псориазная спондилоартропатия, хронический лимфолейкоз, гепатит С, солидные опухоли, сахарный диабет; описание ассоциации ГП с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1-го типа представлено впервые. Таким образом, после постановки диагноза ГП необходимо проведение тщательного обследования больного с целью выявления коморбидного заболевания, лечение которого может способствовать более активному рубцеванию язвенных дефектов [18].

ГП может поражать многие внутренние органы, особенно лёгкие, суставы и пищеварительный тракт. В литературе описано 47 случаев ГП с поражением лёгких, иногда при отсутствии кожных проявлений. В проведённом исследовании поражение лёгких выявлено у 1 больного (пациент № 12) [19].

Лекарственно-индуцированная ГП является редкой кожной реакцией на лекарственные средства, и её диагностика представляет определённые сложности. В настоящее время известно несколько групп препаратов, которые могут приводить к развитию ГП, среди них алкалоиды (кокаин), ингибиторы тирозинкиназы (иматиниб), антиревматоидные препараты (пропилаурацил), системные ретиноиды (изотретиноин), ингибиторы тирозинкиназы (сунитиниб, ибрутиниб, гефитиниб), антикоагулянты прямого действия (эноксапарин), стимуляторы эритропоэза (эритропоэтин), ингибиторы ФНО-альфа (этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб), антиметаболиты (азациитидин), антибиотики (ципрофлоксацин), иммуномодулирующие препараты (леналидомид), а также красный краситель для татуировок [20]. В проведённом исследовании наблюдали чёткую связь с приёмом леналидомида, бортезомиба, ибрутиниба, ритуксимаба, отмена которых приводила к рубцеванию язв, а повторное их назначение для лечения ассоциированного заболевания — к рецидиву. Исследование возможных механизмов лекарственно-индуцированной ГП, включающих аномальную миграцию и функцию нейтрофилов, чрезмерное и неадекватное воспаление, апоптоз кератиноцитов и изменение эпигенетических механизмов, поможет лучше понять патогенез ГП и, в конечном итоге, оптимизировать таргетную терапию.

Высокий средний уровень ДИКЖ (≥ 20 баллов) у 17 пациентов (57%) с ГП свидетельствует о сильном или чрезвычайно сильном влиянии заболевания на качество их жизни, в связи с чем своевременное адекватно назначенное лечение является основной задачей.

Обильная нейтрофильная инфильтрация дермы с отсутствием ангиоцентричности является основным гистологическим признаком, помогающим установить диагноз ГП [21]. Наличие лейкоцитокластического васкулита почти у половины (53%) пациентов подтверждает тот факт, что ангиит при ГП развивается на фоне аутовоспаления и является эпифеноменом. Важно также отметить, что гистопатологические признаки могут варьировать в зависимости от стадии развития процесса, места, откуда берётся биоптат в данном поражении, а также от клинической формы [22].

Частота ошибочных диагнозов в дерматологической литературе составляет 30%, среди других специальностей — больше [23, 24]. По результатам исследования, 16 (53%) пациентам диагноз ГП с момента начала заболевания был выставлен спустя более 6 мес, при этом

максимальный период составлял 8 лет (пациент № 14), что подтверждает как сложность диагностики данного заболевания, так и необходимость освещения данной проблемы среди врачей других специальностей и проведения исследований с целью улучшения своевременной диагностики.

Противоречивые данные об эффективности ингибиторов ИЛ-17 при ГП, а также результаты исследований, свидетельствующие о развитии или обострении воспалительных заболеваний кишечника как одного из частых ассоциированных заболеваний у пациентов, получающих терапию анти-ИЛ-17 по поводу псориаза, ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита, говорят о неоднозначной роли данного провоспалительного цитокина в развитии заболевания [25–27]. Полученные результаты, а именно повышение уровня ИЛ-17 только у 3 пациентов из 12, подтверждают вышесказанное и требуют дополнительных исследований [28].

Лечение ГП часто является эмпирическим в связи с отсутствием рандомизированных контролируемых исследований. На ранней стадии положительная динамика процесса и регресс высыпаний могут наблюдаться в результате применения местных ГКС или внутривенного введения пролонгированных системных ГКС [29]. Системные ГКС (в дозе 0,5–1,0 мг/кг в сутки) при развернутой клинической картине заболевания, сформировавшихся язвенных дефектах и агрессивном течении ГП остаются наиболее эффективными, безопасными и доступными препаратами. Сульфаниламиды и циклоспорин А представляют собой альтернативные методы лечения и должны применяться совместно с ГКС, оказывая стероидсберегающее действие.

Учитывая частоту рецидивов (40%) среди пациентов за период наблюдения, представляется очевидной разработка дополнительного метода обследования с целью обоснования своевременного назначения таргетной терапии и, возможно, нового диагностического критерия для дифференциальной диагностики ГП и других неинфекционных язвенно-некротических поражений кожи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании проведена детальная оценка эпидемиологических клинических и лабораторных характеристик взрослых пациентов с диагнозом ГП, а также представлен опыт лечения этого заболевания на протяжении 2 лет. Полученные данные подтверждают преобладание женского пола среди больных ГП и соматообусловленный характер данной патологии. Нейтрофильная инфильтрация дермы является характерным признаком заболевания. Системные ГКС остаются наиболее эффективными, безопасными и доступными

препаратами, нацеленными на снижение системного воспаления, однако клинический ответ и результаты остаются непредсказуемыми, т.к. связаны с коморбидными состояниями больного и/или сопутствующей этим состояниям терапией. Достаточно большой процент рецидивов свидетельствует о необходимости дальнейших исследований, с целью разработки дополнительного метода обследования для современной диагностики и обоснования своевременного назначения препаратов таргетной терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. *О.В. Грабовская, Д.Т. Кусраева* – проведение исследования, обзор литературы, сбор и анализ источников литературы, подготовка и написание текста; *Н.П. Теплюк, В.А. Варшавский* – проведение исследования, подготовка и написание текста. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Выражение признательности. Авторы выражают благодарность С.П. Олимпиевой за помощь в статистической обработке данных при написании статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution. *O.V. Grabovskaya, D.T. Kusraeva* – conducting scientific research, literature review, collection and analysis of literature sources, preparation and writing of the text; *N.P. Teplyuk, V.A. Varshavsky* – conducting scientific research, preparation and writing of the text. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Acknowledgments. The authors thank to S.P. Olimpiyeva for her help in statistical data processing when writing the article.

ЛИТЕРАТУРА

- Hobbs M.M., Ortega-Loayza A.G. Pyoderma gangrenosum: from historical perspectives to emerging investigations // *Int Wound J.* 2020. Vol. 17, N 5. P. 1255–1265. doi: 10.1111/iwj.13389
- Alavi A., French L.E., Davis M.D., et al. Pyoderma gangrenosum: an update on pathophysiology, diagnosis and treatment // *Am J Clin Dermatol.* 2017. Vol. 18, N 3. P. 355–372. doi: 10.1007/s40257-017-0251-7
- Ormerod A.D. Epidemiology, comorbidities and mortality of pyoderma gangrenosum: new insights // *Br J Dermatol.* 2021. Vol. 185, N 6. P. 1089–1090. doi: 10.1111/bjd.20713
- Ben Abdallah H., Bech R., Fogh K., et al. Comorbidities, mortality and survival in patients with pyoderma gangrenosum: a Danish nationwide registry-nested case-control study // *Br J Dermatol.* 2021. Vol. 185, N 6. P. 1169–1175. doi: 10.1111/bjd.20474
- Maverakis E., Marzano A.V., Le S.T., et al. Pyoderma gangrenosum // *Nat Rev Dis Primers.* 2020. Vol. 6, N 1. P. 81. doi: 10.1038/s41572-020-0213-x
- Marzano A.V., Damiani G., Ceccherini I., et al. Autoinflammation in pyoderma gangrenosum and its syndromic form (pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis) // *Br J Dermatol.* 2017. Vol. 176, N 6. P. 1588–1598. doi: 10.1111/bjd.15226
- Alonso-León T., Hernández-Ramírez H.H., Fonte-Avalos V., et al. The great imitator with no diagnostic test: pyoderma gangrenosum // *Int Wound J.* 2020. Vol. 17, N 6. P. 1774–1782. doi: 10.1111/iwj.13466
- Ehrl D.C., Heidekrueger P.I., Broer P.N. Pyoderma gangrenosum after breast surgery: a systematic review // *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2018. Vol. 71, N 7. P. 1023–1032. doi: 10.1016/j.bjps.2018.03.013
- Goldust M., Hagstrom E.L., Rathod D., Ortega-Loayza A.G. Diagnosis and novel clinical treatment strategies for pyoderma gangrenosum // *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020. Vol. 13, N 2. P. 157–161. doi: 10.1080/17512433.2020.1709825
- Barbe M., Batra A., Golding S., et al. Pyoderma gangrenosum: a literature review // *Clin Podiatr Med Surg.* 2021. Vol. 38, N 4. P. 577–588. doi: 10.1016/j.cpm.2021.06.002
- Binus A.M., Qureshi A.A., Li V.W., Winterfield L.S. Pyoderma gangrenosum: a retrospective review of patient characteristics, comorbidities and therapy in 103 patients: PG-patient characteristics, comorbidities and therapy // *Brit J Dermatol.* 2011. Vol. 165, N 6. P. 1244–1250. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10565.x
- Hasselmann D.O., Bens G., Tilgen W., Reichrath J. Pyoderma gangrenosum: clinical presentation and outcome in 18 cases and review of the literature // *JDDG.* 2007. Vol. 5, N 7. P. 560–564. doi: 10.1111/j.1610-0387.2007.0328.x
- Powell F.C., Schroeter A.L., Su W.P., Perry H.O. Pyoderma gangrenosum: a review of 86 patients // *Q J Med.* 1985. Vol. 55, N 217. P. 173–186.
- Ashchyan H.J., Butler D.C., Nelson C.A., et al. The association of age with clinical presentation and comorbidities of pyoderma gangrenosum // *JAMA Dermatol.* 2018. Vol. 154, N 4. P. 409. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.5978
- Kridin K., Cohen A.D., Amber K.T. Underlying systemic diseases in pyoderma gangrenosum: a systematic review and meta-analysis // *Am J Clin Dermatol.* 2018. Vol. 19, N 4. P. 479–487. doi: 10.1007/s40257-018-0356-7
- Rodríguez-Zúñiga M.J., Heath M.S., Gontijo J.R., Ortega-Loayza A.G. Pyoderma gangrenosum: a review with special emphasis on Latin America literature // *An Bras Dermatol.* 2019. Vol. 94, N 6. P. 729–743. doi: 10.1016/j.abd.2019.06.001
- Sawka E., Zhou A., Latour E., et al. Inflammatory arthritis-associated pyoderma gangrenosum: a systematic review // *Clin Rheumatol.* 2021. Vol. 40, N 10. P. 3963–3969. doi: 10.1007/s10067-021-05768-7
- Beber A.A., Knob C.F., Shons K.R., et al. Pioderma gangrenoso associado à artrite reumatoide: descrição de caso // *Revista Brasileira de Reumatologia.* 2014. Vol. 54, N 4. P. 322–325. doi: 10.1016/j.rbr.2013.02.004
- Xing F., Chiu K.H., Yang J., et al. Pyoderma gangrenosum with pulmonary involvement: a pulmonary special report and literature review // *Expert Rev Respir Med.* 2022. Vol. 16, N 2. P. 149–159. doi: 10.1080/17476348.2022.2027756
- Wang J.Y., French L.E., Shear N.H., et al. Drug-Induced pyoderma gangrenosum: a review // *Am J Clin Dermatol.* 2018. Vol. 19, N 1. P. 67–77. doi: 10.1007/s40257-017-0308-7
- Billings S.D. Common and critical inflammatory dermatoses every pathologist should know // *Mod Pathol.* 2019. Vol. 33, Suppl. 1. P. 107–117. doi: 10.1038/s41379-019-0400-z
- Figueras-Nart I., Mascaró J.M., Solanich X., Hernández-Rodríguez J. Dermatologic and dermatopathologic features of monogenic autoinflammatory diseases // *Front Immunol.* 2019. Vol. 10. P. 2448. doi: 10.3389/fimmu.2019.02448
- Haag C.K., Nutan F., Cyrus J.W., et al. Pyoderma gangrenosum misdiagnosis resulting in amputation: a review // *J Trauma Acute Care Surg.* 2019. Vol. 86, N 2. P. 307–313. doi: 10.1097/TA.0000000000002096
- Olisova O.Y., Snarskaya E., Smirnova L., et al. Dermatitis artefacta: self-inflicted genital injury // *IMCRJ.* 2019. Vol. 12. P. 71–73. doi: 10.2147/IMCRJ.S192522
- Caproni M., Antiga E., Volpi W., et al. The Treg/Th17 cell ratio is reduced in the skin lesions of patients with pyoderma gangrenosum // *Br J Dermatol.* 2015. Vol. 173, N 1. P. 275–278. doi: 10.1111/bjd.13670
- Yamada A., Wang J., Komaki Y., et al. Systematic review with meta-analysis: risk of new onset IBD with the use of anti-interleukin-17 agents // *Aliment Pharmacol Ther.* 2019. Vol. 50, N 4. P. 373–385. doi: 10.1111/apt.15397
- Олисова О.Ю., Никурадзе В.О. Эффективность секукинумаба при лечении пациентов с тяжелым псориазом // *Эффективная фармакотерапия.* 2020. Т. 16, № 9. С. 6–10. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-9-6-10
- Petty A.J., Whitley M.J., Balaban A., et al. Pyoderma gangrenosum induced by secukinumab in a patient with psoriasis successfully treated with ustekinumab // *JAAD Case Reports.* 2020. Vol. 6, N 8. P. 731–733. doi: 10.1016/j.jdc.2020.06.011
- Vilches S.F., Vera-Kellet C. Pyoderma gangrenosum: classic and emerging therapies // *Med Clin (English Edition).* 2017. Vol. 149, N 6. P. 256–260. doi: 10.1016/j.medcle.2017.08.007

REFERENCES

1. Hobbs MM, Ortega-Loayza AG. Pyoderma gangrenosum: from historical perspectives to emerging investigations. *Int Wound J*. 2020;17(5):1255–1265. doi: 10.1111/iwj.13389
2. Alavi A, French LE, Davis MD, et al. 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. Ormerod AD. Epidemiology, comorbidities and mortality of pyoderma gangrenosum: new insights. *Br J Dermatol*. 2021;185(6):1089–1090. doi: 10.1111/bjd.20713
4. Ben Abdallah H, Bech R, Fogh K, et al. Comorbidities, mortality and survival in patients with pyoderma gangrenosum: a Danish nationwide registry-nested case-control study. *Br J Dermatol*. 2021;185(6):1169–1175. doi: 10.1111/bjd.20474
5. Maverakis E, Marzano AV, Le ST, et al. Pyoderma gangrenosum. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):81. doi: 10.1038/s41572-020-0213-x
6. Marzano AV, Damiani G, Ceccherini I, et al. Autoinflammation in pyoderma gangrenosum and its syndromic form (pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis). *Br J Dermatol*. 2017;176(6):1588–1598. doi: 10.1111/bjd.15226
7. Alonso-León T, Hernández-Ramírez HH, Fonte-Avalos V, et al. The great imitator with no diagnostic test: pyoderma gangrenosum. *Int Wound J*. 2020;17(6):1774–1782. doi: 10.1111/iwj.13466
8. Ehrh DC, Heidekrueger PI, Broer PN. Pyoderma gangrenosum after breast surgery: a systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2018;71(7):1023–1032. doi: 10.1016/j.bjps.2018.03.013
9. Goldust M, Hagstrom EL, Rathod D, Ortega-Loayza AG. Diagnosis and novel clinical treatment strategies for pyoderma gangrenosum. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020;13(2):157–161. doi: 10.1080/17512433.2020.1709825
10. Barbe M, Batra A, Golding S, et al. Pyoderma gangrenosum: a literature review. *Clin Podiatr Med Surg*. 2021;38(4):577–588. doi: 10.1016/j.cpm.2021.06.002
11. Binus AM, Qureshi AA, Li VW, Winterfield LS. Pyoderma gangrenosum: a retrospective review of patient characteristics, comorbidities and therapy in 103 patients: PG-patient characteristics, comorbidities and therapy. *Brit J Dermatol*. 2011;165(6):1244–1250. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10565.x
12. Hasselmann DO, Bens G, Tilgen W, Reichrath J. Pyoderma gangrenosum: clinical presentation and outcome in 18 cases and review of the literature. *JDDG*. 2007;5(7):560–564. doi: 10.1111/j.1610-0387.2007.0328.x
13. Powell FC, Schroeter AL, Su WP, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: a review of 86 patients. *Q J Med*. 1985;55(217):173–186.
14. Ashchyan HJ, Butler DC, Nelson CA, et al. The association of age with clinical presentation and comorbidities of pyoderma gangrenosum. *JAMA Dermatol*. 2018;154(4):409. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.5978
15. Kridin K, Cohen AD, Amber KT. Underlying systemic diseases in pyoderma gangrenosum: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(4):479–487. doi: 10.1007/s40257-018-0356-7
16. Rodríguez-Zúñiga MJ, Heath MS, Gontijo JR, Ortega-Loayza AG. Pyoderma gangrenosum: a review with special emphasis on Latin America literature. *An Bras Dermatol*. 2019;94(6):729–743. doi: 10.1016/j.abd.2019.06.001
17. Sawka E, Zhou A, Latour E, et al. Inflammatory arthritis-associated pyoderma gangrenosum: a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2021;40(10):3963–3969. doi: 10.1007/s10067-021-05768-7
18. Beber AA, Knob CF, Shons KR, et al. Pioderma gangrenoso associado à artrite reumatoide: descrição de caso. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2014;54(4):322–325. doi: 10.1016/j.rbr.2013.02.004
19. Xing F, Chiu KH, Yang J, et al. Pyoderma gangrenosum with pulmonary involvement: a pulmonary special report and literature review. *Expert Rev Respir Med*. 2022;16(2):149–159. doi: 10.1080/17476348.2022.2027756
20. Wang JY, French LE, Shear NH, et al. Drug-Induced pyoderma gangrenosum: a review. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(1):67–77. doi: 10.1007/s40257-017-0308-7
21. Billings SD. Common and critical inflammatory dermatoses every pathologist should know. *Mod Pathol*. 2019;33(Suppl 1): 107–117. doi: 10.1038/s41379-019-0400-z
22. Figueras-Nart I, Mascaró JM, Solanich X, Hernández-Rodríguez J. Dermatologic and dermatopathologic features of monogenic autoinflammatory diseases. *Front Immunol*. 2019;10:2448. doi: 10.3389/fimmu.2019.02448
23. Haag CK, Nutan F, Cyrus JW, et al. Pyoderma gangrenosum misdiagnosis resulting in amputation: a review. *J Trauma Acute Care Surg*. 2019;86(2):307–313. doi: 10.1097/TA.0000000000002096
24. Olisova OY, Snarskaya E, Smirnova L, et al. Dermatitis artefacta: self-inflicted genital injury. *IMCRJ*. 2019;12:71–73. doi: 10.2147/IMCRJ.S192522
25. Capron M, Antiga E, Volpi W, et al. The Treg/Th17 cell ratio is reduced in the skin lesions of patients with pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol*. 2015;173(1):275–278. doi: 10.1111/bjd.13670
26. Yamada A, Wang J, Komaki Y, et al. Systematic review with meta-analysis: risk of new onset IBD with the use of anti-interleukin-17 agents. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(4):373–385. doi: 10.1111/apt.15397
27. Olisova OY, Nikuradze VO. Efficacy of secukinumab in the treatment of patients with severe psoriasis. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(9):6–10. (In Russ). doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-9-6-10
28. Petty AJ, Whitley MJ, Balaban A, et al. Pyoderma gangrenosum induced by secukinumab in a patient with psoriasis successfully treated with ustekinumab. *JAAD Case Reports*. 2020;6(8):731–733. doi: 10.1016/j.jdc.2020.06.011
29. Vilches SF, Vera-Kellet C. Pyoderma gangrenosum: classic and emerging therapies. *Med Clin (English Edition)*. 2017;149(6):256–260. doi: 10.1016/j.medcle.2017.08.007

ОБ АВТОРАХ

* **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

Теплюк Наталия Павловна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5800-4800>;
eLibrary SPIN: 8013-3256;
e-mail: teplyukn@gmail.com

Грабовская Ольга Валентиновна, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5259-7481>;
eLibrary SPIN: 1843-1090;
e-mail: olgadoctor2013@yandex.ru

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

* Автор, ответственный за переписку

AUTHORS' INFORMATION

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

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

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

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

* The author responsible for the correspondence