

Грабовская О.В.¹, Теплюк Н.П.¹, Кусраева Д.Т.¹, Варшавский В.А.²

Случай клинического наблюдения гангренозной пиодермии

¹Кафедра кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, Россия;

²Кафедра патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, Россия

Представлено клиническое наблюдение случая редкого дерматоза – гангренозной пиодермии, а также результаты успешного комплексного лечения заболевания с применением системных глюкокортикоидов, цитостатических препаратов. Проведён обзор литературы по этиологии, патогенезу и диагностике данного дерматоза.

Ключевые слова: гангренозная пиодермия; нейтрофильные дерматозы; случай клинического наблюдения.

Для цитирования: Грабовская О.В., Теплюк Н.П., Кусраева Д.Т., Варшавский В.А. Случай клинического наблюдения гангренозной пиодермии. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2019; 22(5–6): 161–166.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 03.01.2020

Принята к печати 28.02.2020

Grabovskaya O.V., Teplyuk N.P., Kusraeva D.T., Varshavsky V.A.

Clinical case of pyoderma gangrenosum

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation

The results of clinical observation of a rare dermatosis, pyoderma gangrenosum, and results of successful complex treatment of the disease with systemic GCS, and cytostatic drugs are shown. The review of the literature on the etiology, pathogenesis, and diagnosis of GP is presented.

Key words: pyoderma gangrenosum; neutrophilic dermatoses; clinical case.

For citation: Grabovskaya O.V., Teplyuk N.P., Kusraeva D.T., Varshavsky V.A. Clinical case of pyoderma gangrenosum. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei).* 2019; 22(5-6): 161-166. (in Russian)

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest

Acknowledgments. The study had no sponsorship

Received 03 Jan 2020

Accepted 28 Feb 2020

Гангренозная пиодермия (ГП, pyoderma gangrenosum) – стерильный воспалительный нейтрофильный дерматоз, характеризующийся рецидивирующими болезненными язвами с подрывными сиреневатыми краями и окружающей эритемой [1]. Впервые описание данного заболевания представил французский дерматолог L. Brocq в 1916 г. под назва-

нием “phagedenisme geometrique”. Термин «pyoderma gangrenosum» ввели американские дерматологи А. Brunsting, W. Goeckerman и Р. О’Leary в 1930 г. [2]. Исторически сложившееся название сохраняется до настоящего времени и является весьма условным, так как, по современным данным, заболевание не является ни гангреной, ни пиодермией [3].

Для корреспонденции:

Кусраева Диана Теймуразовна, аспирант кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия. E-mail: kysra1992@mail.ru

For correspondence:

Diana T. Kusraeva, postgraduate of Department of skin and venereal diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: kysra1992@mail.ru

Information about authors:

Teplyuk N.P., <https://orcid.org/0000-0002-5800-4800>; Grabovskaya O.V., <https://orcid.org/0000-0002-5259-7481>;

Kusraeva D.T., <https://orcid.org/0000-0002-5633-7986>; Varshavsky V.A., <https://orcid.org/0000-0002-5855-3092>

В большинстве случаев ГП – не заболевание, а соматообусловленный синдром. Идиопатический характер 25–50% от всех случаев ГП лишь свидетельствует о сложности поисков первопричины и необходимости проведения скрининга с целью выявления соматических заболеваний внутренних органов, в том числе злокачественных [4].

Этиология ГП неизвестна, а патогенез малоизучен. Преобладание нейтрофильных инфильтратов в сформированных очагах ГП стало причиной отнесения этого заболевания к числу нейтрофильных дерматозов [5]. В настоящее время на основании обнаружения ряда генетических мутаций нейтрофил-опосредованные дерматозы, включая ГП, рассматриваются как спектр полигенных аутовоспалительных состояний [6, 7].

Исследование 7 случаев PASH-синдрома (Pyoderma gangrenosum, Acne, and Suppurative Hidradenitis – ГП, акне, гнойный гидраденит) и 13 случаев изолированной ГП выявило множественные мутации в разных генах, включая *PSTPIP1* (ген пролин-серин-треонин-фосфатазо-взаимодействующего белка 1), *MEFV* (ген семейной средиземноморской лихорадки), *NOD2* (ген белка, содержащего нуклеотидсвязывающий домен олигомеризации 2), *NLRP3*, *NLRP12* (гены одноимённых инфламмасом), а также в *LPIN2* (Липин 2) [8].

В настоящее время нейтрофильные дерматозы рассматривают как полигенные мультифакториальные процессы, при которых наблюдается нарушение клеточных сигнальных путей (КСП). При данной патологии КСП регулируются преимущественно механизмами, связанными с инфламмасомами и интерлейкином 1 (IL-1), а также одновременным участием IL-17 и других эффекторных молекул [9]. Таким образом, дальнейшие исследования патологических механизмов при различных нейтрофильных дерматозах могут способствовать разработке персонализированной терапии больных данными нозологиями [10, 11].

К основным диагностическим критериям ГП относят: отсутствие специфических причин изъязвления кожи (бактериальной инфекции, сифилиса, туберкулёза, грибковой инфекции и пр.); появление болезненной язвы с некрозом фиолетового цвета и розовым венчиком по периферии, характеризующейся быстрым ростом (от 1 до 2 см/сут или 50% увеличения размера в течение 1 мес).

К дополнительным критериям относят:

- феномен патергии в анамнезе и/или наличие рубцов неправильной формы с неровным рельефом и неравномерной пигментацией;
- гистопатологические данные (стерильная дермальная нейтрофилия ± смешанное воспаление ± лимфоцитарный васкулит);
- реакция на лечение: быстрый ответ на применение системных глюкокортикоидов;

- ассоциированное системное заболевание (воспалительное заболевание кишечника, артрит, системное заболевание соединительной ткани, гаммапатия IgA или злокачественное новообразование внутренних органов) [12, 13].

В связи с редкостью данной нозологии приводим наше наблюдение случая ГП.

Пациентка К., 39 лет, домохозяйка, гиперстенического телосложения, индекс массы тела 39,04 кг/м². Из анамнеза известно: больна в течение 2 лет, когда после перенесённого ОРВИ впервые стала отмечать периодическое появление фурункулоподобных высыпаний на разных участках тела. Самостоятельно проводила местную терапию антибактериальными мазями (левомеколь, бактробан) до полного разрешения высыпаний. В апреле 2019 г. без видимых причин появились высыпания в области задней поверхности бедра в виде болезненной пустулы. Несмотря на местную терапию, очаг быстро увеличивался в размерах; появились язвенные дефекты, склонные к слиянию. Пациентка обратилась к хирургу по месту жительства. Неоднократно проводилось стационарное лечение в хирургическом отделении с диагнозом «фурункул левого бедра». При хирургической обработке язвенных дефектов в сочетании с общей и местной антибактериальной терапией наблюдалась незначительная положительная динамика в виде уменьшения болезненности и рубцевания некоторых язвенных дефектов. В связи с упорством процесса в августе 2019 г. больная обратилась в клинику кожных и венерических болезней им В.А. Рахманова ПМГМУ им И.М. Сеченова.

Аллергоанамнез и наследственность не отягощены. Вредные привычки отрицает.

Из анамнеза жизни. Холецистэктомия по поводу жёлчнокаменной болезни в 2009 г. Субтотальная резекция паращитовидной железы по поводу аденомы паращитовидной железы в 2009 г. Наблюдается у эндокринолога, медикаментозную терапию по данному поводу не получает.

Сопутствующие заболевания: 2-я степень гипертонической болезни, II стадия, высокий риск (принимает эналаприл), нарушение толерантности к глюкозе (принимает метформин), мочекаменная болезнь.

Локальный статус при поступлении (**рис. 1, а**): кожный процесс островоспалительного характера, ограниченный, асимметричный. Локализован на коже задней поверхности левого бедра. Представлен поверхностной серповидной язвой размером 23 × 5,5 см с чёткими контурами, валикообразно приподнятыми краями багрово-синюшной окраски (**рис. 1, б**). Дно язвы покрыто геморрагически-гнойным экссудатом. Вокруг язвы – зона фиолетово-розовой эритемы. В области латерального края язвы атрофический рубец неправильной формы с неровным рельефом и неравномерной пигментацией размером 25 × 17 см

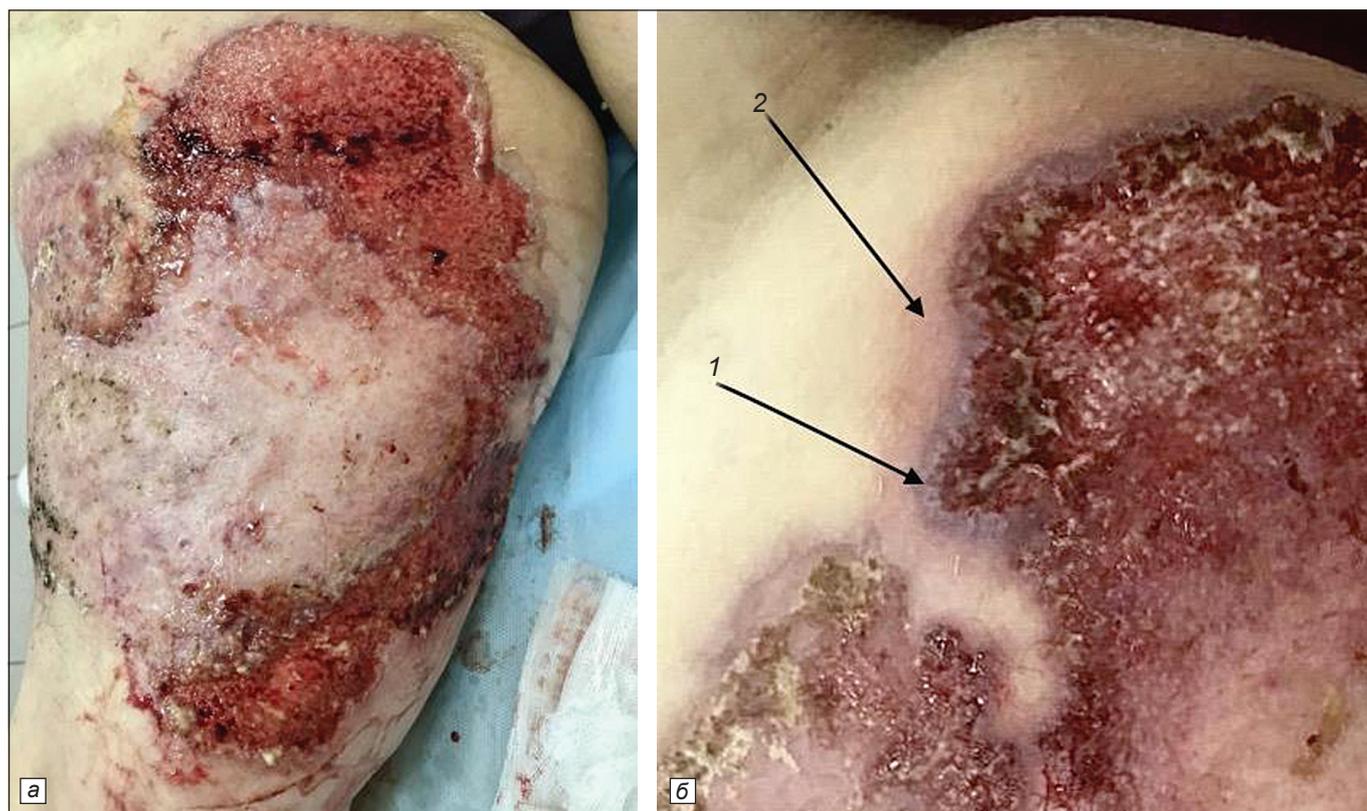


Рис. 1. Больная К., 39 лет. Гангренозная пиодермия. Высыпания расположены на коже задней поверхности левого бедра. *а* – 1-е сутки наблюдения; *б* – валикообразно приподнятые края язвы багрово-синюшной окраски (1), зона фиолетово-розовой эритемы вокруг язвы (2).

(на месте прежних зарубцевавшихся язв). Субъективно беспокоит болезненность, особенно по периферии язвенного дефекта.

Лабораторные исследования: в клиническом анализе крови выявлен нейтрофильный лейкоцитоз до $13,7 \times 10^9/\text{л}$ (норма $4\text{--}11 \times 10^9/\text{л}$), в биохимическом анализе крови повышение показателей глюкозы $6,6$ ммоль/л (норма $4,1\text{--}5,9$ ммоль/л), в коагулограмме выявлено повышение концентрации фибриногена до $5,5$ г/л (норма $1,8\text{--}4$ г/л); общий анализ мочи без патологии. Антитела к ВИЧ 1, 2, HBsAg, HCVAb, КСР на сифилис – отрицательны. При бактериологическом анализе отделяемого язв выделен *Staphylococcus aureus*, чувствительный к цефалоспорином.

По результатам гистологического исследования (рис. 2) – обильная нейтрофильная инфильтрация с явлениями лейкокластического васкулита.

Проведено лечение: системная иммуносупрессивная терапия совместно с корригирующими препаратами (преднизолон 40 мг/сут, азатиоприн 50 мг 2 раза в день, аспаркам 1 табл. 3 раза в день, омез 20 мг 2 раза в день), сосудистая терапия (трентал 400 мг в/в капельно), антигистаминные препараты (хлоропирамин 25 мг), нестероидные противовосо-

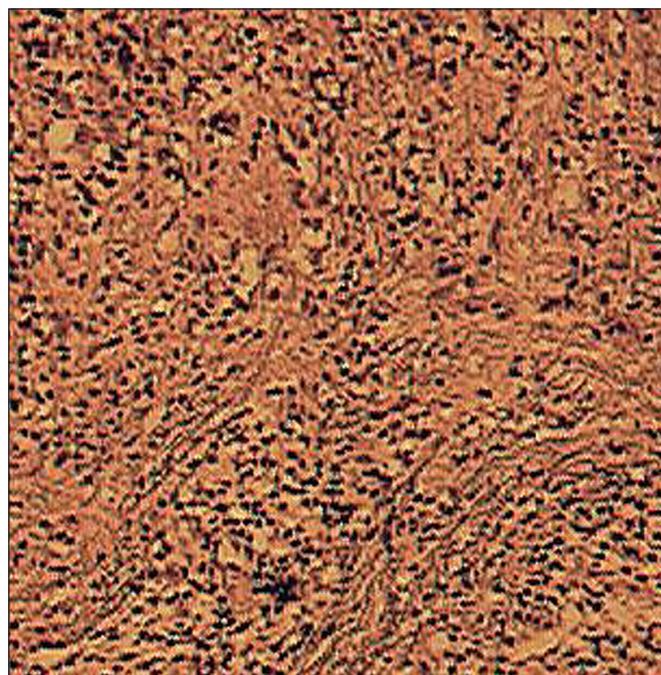


Рис. 2. Та же больная. Гистологическая картина биоптата кожи с края язвы. Наблюдается обильный смешанный инфильтрат с преобладанием нейтрофилов в дерме. Лейкокластический васкулит с утолщением стенок сосудов и пропитыванием их нейтрофильными лейкоцитами.



Рис. 3. Та же больная на 14-е сутки лечения. На фоне терапии отмечается уменьшение гиперемии вокруг очага, начало рубцевания язвенных дефектов.



Рис. 4. Та же больная на 45-е сутки лечения. Отмечается почти полное рубцевание язвенного дефекта.

палительные средства (найз 100 мг 2 раза в день, кетонал 2 мл в/м 1 раз в день), антибактериальная терапия (цефтриаксон по 1 г 14 инъекций). Наружно: антисептическая обработка раневой поверхности, мазевые повязки бранолинд Н, фагодерм гель. На фоне проводимой терапии в течение 1 мес отмечена положительная динамика в виде уменьшения гиперемии вокруг очага, очищения и частичного рубцевания язвенного дефекта (рис. 3). Субъективные симптомы купированы. Появления новых высыпаний не отмечено. Больная продолжила вышеуказанное лечение под контролем анализов крови с постепенным снижением дозы преднизолона. На 45-е сутки лечения доза преднизолона составила 25 мг/сут, азатиоприна – 100 мг/сут. Отмечается выраженная положительная динамика в виде рубцевания 95% поверхности язвы (рис. 4). Болезненности в области высыпаний нет. Назначенную терапию пациентка переносит хорошо, побочных эффектов не отмечает. Динамическое наблюдение за больной продолжается.

Гангренозная пиодермия – диагноз, который основывается на типичных анамнестических данных заболевания и отсутствии ответа на антибиотики [14]. Классически язва описывается как очаг поражения с быстрым ростом. Края язвенных дефектов валикообразно приподняты, багрово-синюшной окраски с зоной эритемы по периферии. Язвы при ГП могут локализоваться на любом участке кожного покрова, но чаще возникают в области нижних конечностей [15]. У представленной пациентки язва наблюдалась на коже бедра, клинические проявления соответствовали классической форме ГП.

Гистопатологически при ГП выявляется лейкокластический нейтрофильный васкулит, который отмечен у наблюдаемой нами больной [16].

Лечение ГП, как правило, представляет определённые проблемы в связи с установлением ошибочного диагноза и назначением неадекватной терапии. У представленной больной в связи с неправильным диагнозом фурункулёза в течение 4 мес отсутствовала положительная динамика [17]. Золотого стандарта

CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS, AND THERAPY OF DERMATOSES

терапии ГП не существует, и в настоящее время основными препаратами являются системные (СГК) и топические глюкокортикоиды. В течение нескольких дней от начала терапии СГК в большинстве случаев начинается активное рубцевание язвенных дефектов. Однако для достижения полной ремиссии процесса требуются недели, а порой и месяцы [18]. Лечение также зависит от тяжести течения ГП. При тяжёлом и генерализованном течении могут применяться иммуносупрессоры (циклофосфамид, азатиоприн, метотрексат) как стероидсберегающие препараты в комплексном лечении с СГК или в виде монотерапии. В настоящее время существует всё больше доказательств эффективности биологической терапии в лечении ГП. Применяют ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт), ингибиторы IL-1 (анакинра, канакинумаб, гевокизумаб), ингибиторы IL-12 и IL-23 (устекинумаб) [19].

Таким образом, ГП является сложным для диагностики и лечения заболеванием, которое представляет большой интерес как для дерматологов, так и для врачей смежных специальностей (хирургов, сосудистых хирургов, ревматологов). Необходимо проведение дальнейших исследований для разработки диагностических критериев ГП и более углублённого изучения патофизиологических механизмов развития заболевания с целью оптимизации методов его лечения [20].

ЛИТЕРАТУРА

- Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., ред. *Дерматологический атлас*. М.: Геотар-медиа; 2015.
- Олисова О.Ю., ред. *Кожные и венерические болезни*. М.: Практическая медицина; 2015.
- Fayyaz B. Pyoderma gangrenosum in primary care setting: the challenges involved. *J. Community Hosp. Intern. Med. Perspect.* 2018; 8(2): 57–9.
- Елькин В.Д., Митрюковский Л.С., Плотникова Е.В. Современные представления о гангренозной пиодермии. *Терапевтический архив*. 2014; 86(12): 121–6.
- Голдсмит Л.А., Кац С.И., Джилкрест Б.А., Паллер Э.С., Леффель Д.Д., Вольф К., ред. *Дерматология Фицпатрика в клинической практике*. Пер. с англ. М.: Издательство Панфилова; 2016: т. 2: 382–419.
- Marzano A.V., Ortega-Loayza A.G., Heath M., Morse D., Genovese G., Cugno M. Mechanisms of inflammation in neutrophil-mediated skin diseases. *Front. Immunol.* 2019;10:1059. doi:10.3389/fimmu.2019.01059
- DeFilippis E.M., Feldman S.R., Huang W.W. The genetics of pyoderma gangrenosum and implications for treatment: a systematic review. *Br. J. Dermatol.* 2015; 172(6): 1487–97.
- Marzano A.V., Damiani G., Ceccherini I., Berti E., Gattorno M., Cugno M. Autoinflammation in pyoderma gangrenosum and its syndromic form (pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis). *Br. J. Dermatol.* 2017; 176(6): 1588–98.
- Prat L., Bouaziz J.D., Wallach D., Vignon-Pennamen M.D., Bagot M. Neutrophilic dermatoses as systemic diseases. *Clin. Dermatol.* 2014; 32(3): 376–88.
- Isailovic N., Daigo K., Mantovani A., Selmi C. Interleukin-17 and innate immunity in infections and chronic inflammation. *J. Autoimmun.* 2015; 60: 1–11. doi: 10.1016/j.jaut.2015.04.006.

- Ковальчук Л.В., Свитич О.А., Ганковская Л.В., Мироншиченкова А.М., Ганковский В.А. Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе инфекционных заболеваний человека. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2012; (2): 147–53.
- Barbosa N.S., Tolkachjov S.N., El-Azhary R.A., Davis M.D., Camilleri M.J., McEvoy M.T., et al. Clinical features, causes, treatments, and outcomes of peristomal pyoderma gangrenosum (PPG) in 44 patients: The Mayo Clinic experience, 1996 through 2013. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2016; 75(5): 931–9.
- Shavit E., Alavi A., Sibbaid R.G. Pioderma gangrenosum: A critical appraisal. *Adv. Skin Wound Care.* 2017; 30(12): 534–42.
- Osaka A., Ide H., Ban S., Takimoto T., Aoki K., Kobori Y., et al. Pyoderma gangrenosum after radical prostatectomy: case report. *Int. Cancer Conf. J.* 2018; 7(3): 114–6.
- Lemos A.C., Aveiro D., Santos N., Marques V., Pinheiro L.F. Pyoderma gangrenosum: an uncommon case report and review of the literature. *Wounds.* 2017; 29(9): E61–9.
- Billings S.D. Common and critical inflammatory dermatoses every pathologist should know. *Mod. Pathol.* 2020; 33(Suppl.1): 107–17. Available at: <http://www.nature.com/articles/s41379-019-0400-z>
- Saffie M.G., Shroff A. A case of pyoderma gangrenosum misdiagnosed as necrotizing infection: A potential diagnostic catastrophe. *Case Rep. Infect. Dis.* 2018; 2018: 1–5.
- Saffie M.G., Shroff A. A case of pyoderma gangrenosum misdiagnosed as necrotizing infection: A potential diagnostic catastrophe. *Case Rep. Infect. Dis.* 2018; 2018: 8907542. doi: 10.1155/2018/8907542
- Седов В.М., Андреев Д.Ю., Парамонов Б.А., Мухтарова А.М., Ключник А.Ю. Гангренозная пиодермия как хирургическая проблема. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2010; 169(3): 111–6.
- Jain A.G., Sharbatji M., Afzal A., Afridi S.M., Gordon D. Pyoderma gangrenosum in the absence of any underlying predisposing condition: A diagnostic dilemma. *Cureus.* 2019; 11(3): e4213. doi:10.7759/cureus.4213

REFERENCES

- Olisova O.Yu., Teplyuk N.P., eds. *Dermatological Atlas. [Dermatologicheskij atlas]*. Moscow: Geotar-media; 2015. (in Russian)
- Olisova O.Yu., ed. *Skin and venereal diseases [Kozhnye i venericheskie bolezni]*. Moscow: Practical medicine [Prakticheskaya meditsina]; 2015. (in Russian)
- Fayyaz B. Pyoderma gangrenosum in primary care setting: the challenges involved. *J. Community Hosp. Intern. Med. Perspect.* 2018; 8(2): 57–9.
- Elkin V.D., Mitriukovskii L.S., Plotnikova E.V. The modern concepts of pyoderma gangrenosum. *Therapeutic archive. Russian Journal (Terapevticheskiy arkhiv)*. 2014; 86(12): 121–6.
- Goldsmith L.A., Katz S.I., Gilchrest B.A., Paller A.S., Leffell D.J., Wolff K., eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. McGraw-Hill Companies: 2012. vol. 2.
- Marzano A.V., Ortega-Loayza A.G., Heath M., Morse D., Genovese G., Cugno M. Mechanisms of inflammation in neutrophil-mediated skin diseases. *Front. Immunol.* 2019;10:1059. doi:10.3389/fimmu.2019.01059
- DeFilippis E.M., Feldman S.R., Huang W.W. The genetics of pyoderma gangrenosum and implications for treatment: a systematic review. *Br. J. Dermatol.* 2015; 172(6): 1487–97.
- Marzano A.V., Damiani G., Ceccherini I., Berti E., Gattorno M., Cugno M. Autoinflammation in pyoderma gangrenosum and its syndromic form (pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis). *Br. J. Dermatol.* 2017; 176(6): 1588–98.
- Prat L., Bouaziz J.D., Wallach D., Vignon-Pennamen M.D., Bagot M. Neutrophilic dermatoses as systemic diseases. *Clin. Dermatol.* 2014; 32(3): 376–88.
- Isailovic N., Daigo K., Mantovani A., Selmi C. Interleukin-17 and innate immunity in infections and chronic inflammation. *J. Autoimmun.* 2015; 60: 1–11. doi: 10.1016/j.jaut.2015.04.006.

11. Kovalchuk L.V., Svitich O.A., Gankovskaya L.V., Mironshnichenkova A.M., Gankovskii V.A. The role of Toll-like receptors in pathogenesis of human infection. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health". Russian Journal (Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik "Chelovek i ego zdorov'e")*. 2012; (2): 147–53. (in Russian)
12. Barbosa N.S., Tolkachjov S.N., El-Azhary R.A., Davis M.D., Camilleri M.J., McEvoy M.T., et al. Clinical features, causes, treatments, and outcomes of peristomal pyoderma gangrenosum (PPG) in 44 patients: The Mayo Clinic experience, 1996 through 2013. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2016; 75(5): 931–9.
13. Shavit E., Alavi A., Sibbaid R.G. Pioderma gangrenosum: A critical appraisal. *Adv. Skin Wound Care.* 2017; 30(12): 534–42.
14. Osaka A., Ide H., Ban S., Takimoto T., Aoki K., Kobori Y., et al. Pyoderma gangrenosum after radical prostatectomy: case report. *Int. Cancer Conf. J.* 2018; 7(3): 114–6.
15. Lemos A.C., Aveiro D., Santos N., Marques V., Pinheiro L.F. Pyoderma gangrenosum: an uncommon case report and review of the literature. *Wounds.* 2017; 29(9): E61–9.
16. Billings S.D. Common and critical inflammatory dermatoses every pathologist should know. *Mod. Pathol.* 2020; 33(Suppl.1): 107–17. Available at: <http://www.nature.com/articles/s41379-019-0400-z>
17. Saffie M.G., Shroff A. A case of pyoderma gangrenosum misdiagnosed as necrotizing infection: A potential diagnostic catastrophe. *Case Rep. Infect. Dis.* 2018; 2018: 1–5.
18. Saffie M.G., Shroff A. A case of pyoderma gangrenosum misdiagnosed as necrotizing infection: A potential diagnostic catastrophe. *Case Rep. Infect. Dis.* 2018; 2018: 8907542. doi: 10.1155/2018/8907542
19. Sedov V.M., Andreev D.Yu., Paramonov B.A., Mukhtarova A.M., Klyuzhnik A.Yu. Pyoderma gangrenosum as a surgical problem. *Grekov's bulletin of surgery. Russian Journal (Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova)*. 2010; 169(3): 111–6. (in Russian)
20. Jain A.G., Sharbatji M., Afzal A., Afridi S.M., Gordon D. Pyoderma gangrenosum in the absence of any underlying predisposing condition: A diagnostic dilemma. *Cureus.* 2019; 11(3): e4213. doi:10.7759/cureus.4213