

<https://doi.org/10.34883/PI.2023.9.2.014>



Тимошенко В.А., Крук Н.И. ✉, Шиманская И.Г.
Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск,
Беларусь

Гангренозная пиодермия: клинический случай

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 13.09.2022
Принята: 19.06.2023
Контакты: Kruk-med@yandex.ru

Резюме

Гангренозная пиодермия относится к нейтрофильным дерматозам – группе редких заболеваний кожи, характеризующейся неконтролируемыми процессами пролиферации и миграции нейтрофилов в кожу. В статье приводится клинический случай хронического, тяжелого, торпидного ко многим видам лечения дерматоза, который представляет интерес в связи с редкостью данного заболевания.

Ключевые слова: гангренозная пиодермия, нейтрофильные дерматозы

Timoshenko V., Kruk N. ✉, Shimanskaya I.
Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Pyoderma Gangrenosum: A Clinical Case

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 13.09.2022
Accepted: 19.06.2023
Contacts: Kruk-med@yandex.ru

Abstract

Pyoderma gangrenosum belongs to neutrophilic dermatoses, a group of rare skin diseases characterized by uncontrolled proliferation and migration of neutrophils into the skin. A clinical case of chronic, severe, torpid to many types of treatment dermatosis is presented, which is of interest due to the rarity of this disease.

Keywords: pyoderma gangrenosum, neutrophilic dermatoses

■ ВВЕДЕНИЕ

Гангренозная пиодермия (ГП, Pyoderma gangrenosum) относится к нейтрофильным дерматозам – группе редких заболеваний кожи, характеризующейся неконтролируемыми процессами пролиферации и миграции нейтрофилов в кожу. Известно, что ГП ассоциирована с иммуновоспалительными заболеваниями кишечника, патологией крови, аутоиммунными и онкологическими заболеваниями, но может

оказаться и идиопатическим заболеванием. Болезнь недостаточно известна и находится на стыке нескольких медицинских специальностей, что может привести к поздней постановке диагноза и длительному нерациональному лечению. В патогенезе играет роль aberrантная иммунная реакция, вовлекающая Т-лимфоциты и цитокины. Выявлены дефекты миграции, хемотаксиса и фагоцитоза нейтрофилов, а также случаи развития ГП на фоне иммунодефицитных состояний. В ряде работ отмечено депонирование иммуноглобулинов в стенках кровеносных сосудов и сосочковом слое кожи. Описаны синдромы аутовоспалительных заболеваний, в симптомокомплекс которых входит ГП, что может говорить о генетической предрасположенности в патогенезе, среди них: синдром PAPA – аутосомно-доминантное заболевание, включающее пиогенный стерильный артрит, гангренозную пиодермию и тяжелые кистозные акне; синдром PASH, включающий ГП, конглобатное акне и гнойный гидраденит; синдром PASS – сочетание ГП с конглобатным акне, гнойным гидраденитом и спондилоартритом [1]. Для ГП характерен феномен патергии – появление высыпаний в участках незначительных кожных травм. В Международной классификации Европейской ассоциацией дерматовенерологов (EADV) в 2015 г. предложены следующие клинические формы ГП: язвенная (классическая), пустулезная, буллезная, вегетирующая, перистомальная, генитальная, инфантильная и внекожная [3]. Для язвенной формы характерно начало со стерильной пустулы, узелка-фурункула, пузырька с эритематозным ореолом, иногда с болезненным панникулита, далее быстрое формирование язв с подрытыми краями голубоватого оттенка и дном, покрытым гнойным отделяемым. Чаще всего высыпания локализуются на конечностях, реже – туловище, голове. Описаны сочетания классической язвенной формы с артритами, воспалительными заболеваниями кишечника, моноклональными гаммапатиями, злокачественными опухолями. Буллезная ГП может начинаться с крупного болезненного поверхностного пузыря с серозным или геморрагическим содержимым, узлов или бляшек красно-коричневого цвета. Высыпания быстро изъязвляются с образованием фиолетово-красного валика или мелких пузырей по периферии. Площадь язв расширяется или спонтанно эпителизируется с формированием атрофических рубцов и одновременным появлением новых элементов. Буллезная форма может ассоциироваться с гематологическими заболеваниями, заболеваниями кишечника и онкопатологией. При пустулезном варианте наблюдаются генерализованные стерильные гнойнички, чаще на конечностях и верхних отделах туловища, исключительно на фоне острого воспалительного заболевания кишечника [1, 2]. Вегетирующая ГП, вегетирующий пиодерматит (пиостоматит), представлена поверхностными изъязвлениями, склонными к периферическому росту, на дне которых образуются вегетации, без мокнутия, как правило, на коже туловища или слизистой оболочке рта. Эта форма является маркером воспалительных заболеваний кишечника, прежде всего язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК). Генитальная форма не отличается от классической, высыпания располагаются на вульве, половом члене, мошонке, иногда с вовлечением уретры, шейки матки. Перистомальная форма – пример ГП с развитием патергического феномена у пациентов с ЯК или БК после илео- или колостомы [1, 3]. Инфантильная ГП характеризуется поражением в области половых органов и перианальной области у младенцев. Внекожная форма – поражение слизистых оболочек глаз, легких, сердца, селезенки, центральной нервной системы и других органов, в том числе при отсутствии кожных проявлений [4]. Гистопатологическая

Клинические формы и характерная гистопатологическая картина
Clinical forms and characteristic histopathological picture

Форма ГП	Гистологическая картина
Язвенная	Абсцессы с выраженным дермальным нейтрофильным инфильтратом, переходящим в панникулит, некроз ткани, периваскулярный лимфоцитарный инфильтрат по периферии
Пустулезная	Плотный дермальный нейтрофильный инфильтрат (часто вокруг фолликула), субэпидермальный отек, инфильтрация нейтрофилов в эпидермисе с формированием субкорнеальных скоплений
Буллезная	Суб- или интраэпидермальный пузырь с некрозом эпидермиса, выраженный отек верхнего слоя дермы с преобладанием нейтрофилов, микроабсцессы в сосочковом и сетчатом слоях дермы, сосуды с отеком эндотелием, экстравазаты эритроцитов
Вегетирующая	Гранулематозный процесс в сосочковом слое кожи с плотным нейтрофильным инфильтратом в центре гранулем, некроз с палисадом из гистиоцитов и гигантских клеток инородного тела, по периферии выявляются в значительном количестве плазмциты и эозинофилы, псевдоэпителиоматозная гиперплазия

картина зависит от клинического типа ГП, времени и места взятия биопсии [2]. Так, в центре очага наблюдается выраженная нейтрофильная инфильтрация, абсцессы в среднем и глубоком слоях дермы с поражением ПЖК, в то время как периферическая зона эритемы представлена периваскулярным лимфоцитарным инфильтратом (см. таблицу).

В диагностике ГП предлагается выделять большие, главные, и малые, второстепенные, критерии. Так, согласно Дельфийскому консенсусу международных экспертов по диагностике ГП предлагается диагностическая модель из 1 главного и 4 второстепенных критериев, где главный – это биопсия с характерной нейтрофильной инфильтрацией, а второстепенные включают следующие: 1) исключение инфекции; 2) феномен патергии; 3) воспалительные заболевания кишечника или артриты в анамнезе; 4) изъязвление папулы, пустулы или пузырька в течение 4 дней от появления высыпания; 5) периферическая эритема, подрывтый край и болезненность в месте изъязвления; 6) множественные язвы с минимум 1 на передней поверхности голени; 7) крибриформные рубцы (неправильной формы с неровным рельефом и неравномерной пигментацией, ребристые, напоминающие лист смятой бумаги) на месте зажившей язвы; 8) уменьшение размеров язвы в течение 1 месяца от начала приема иммуносупрессивной терапии [5].

В лечении ГП применяются глюкокортикостероиды (ГКС) в комбинации с антибиотиками, изотретиноином, циклоспорином, талидомидом. При генитальной форме положительный эффект давал колхицин в малых дозах, при злокачественном течении ГП – миноциклин и пульс-терапия ГКС. В резистентных к лечению случаях применяются блокаторы α -ФНО (инфликсимаб) и другие биологические средства (этанерцепт, эфализумаб, адалимумаб, алефацепт). При пиостоматите-пиодермите используют дапсон, сульфасалазин, азатиоприн, метотрексат, циклоспорин, ГКС, препараты цинка, инфликсимаб. Лечение фонового заболевания играет немаловажную роль, в ряде случаев колэктомия приводила к ремиссии процесса на коже [1].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Повышение осведомленности о редком дерматозе на примере представленного клинического случая.

■ ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Нами проведено обследование и наблюдение пациента А. 65 лет. Со слов пациента, болеет в течение 1,5 года. Появление первых высыпаний связывает с царапиной кожи левого локтевого сустава, появлением зуда на фоне удовлетворительного общего состояния, температура тела не повышалась. Пациент лечился у хирурга по месту жительства, получал антибиотикотерапию и наружную обработку спиртосо-держащими препаратами. Эффекта от лечения не наблюдалось, первичное высыпание увеличилось в размере, приобрело синевато-коричневый цвет в центре, по периферии высыпания появились везикулезные, единичные пустулезные элементы на эритематозном фоне. Далее образовался крупный пузырь, который быстро сохся в коричневую корку, что сам пациент связывал с обработкой спиртовыми растворами. На коже лица, шеи, спины и нижних конечностей – эритематозно-папулезные, везикулезные высыпания; фото предоставлены самим пациентом (рис. 1). Пациент обратился к дерматовенерологу и был госпитализирован в дерматовенерологический диспансер с диагнозом «распространенная паратравматическая микробная



Рис. 1. Первичные высыпания в области левого локтевого сустава и лица
Fig. 1. Primary rash of the left elbow joint area and face

экзема», получал терапию системными ГКС, антибиотиками, обработку антисептическими растворами и топическими комбинированными мазями с ГКС до полной отмены препаратов. На фоне лечения высыпания регрессировали с образованием атрофических рубцов.

Под наше наблюдение пациент попал при повторной госпитализации, обострение случилось через пару месяцев после отмены системных ГКС и было связано с приемом алкоголя. При поступлении кожный процесс носил распространенный характер с ложнополиморфными высыпаниями в виде эритематозно-отечных, везикулезных элементов с эрозивно-язвенным центром, единичными пустулезными, корковыми и пузырьными высыпаниями, атрофическими рубцами. В дальнейшем все высыпания слились с образованием глубоких мокнущих язв с подрытыми краями, плотными корками, периферической эритемой (рис. 2).

В общем анализе крови: умеренный лейкоцитоз – $11,86 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы палочкоядерные – 8%, СОЭ – 12 мм/ч. БАК: общий белок – 62,2 г/л, глюкоза – 4,71 ммоль/л, гликированный гемоглобин – 6,92%, АлАТ – 43,4 Ед/л, АсАТ – 16,2 Ед/л, триглицериды – 1,96 ммоль/л, креатинин – 65 мкмоль/л, мочевиная – 402 мкмоль/л, мочевина – 6,7 ммоль/л, Са – 2,27 ммоль/л, К – 4,67 ммоль/л, Na – 140 ммоль/л, Cl – 101,8 ммоль/л. Ig E общий – 4370 МЕ/мл. Антитела к ВИЧ, сифилису, HBsAg, HCVAb – отрицательно.



Рис. 2. Полиморфные высыпания верхних и нижних конечностей на разных этапах эволюции морфологических элементов

Fig. 2. Polymorphic rashes of the upper and lower extremities at different stages of morphological evolution

Иммунологическое исследование – активация популяции натуральных киллеров и неспецифических звеньев иммунитета с нарушением регуляторной функции Т-хелперов. NK-клетки – 22,7%, NK-клетки абсолютное – $0,63 \times 10^9$ кл/л, CD3 + HLA-DR + Т-лимфоциты – 14,6%, CD3 + HLA-DR + Т-лимфоциты абсолютное – $0,41 \times 10^9$ кл/л, Т-хелперы (CD3+-CD4+) – 22,1%, Т-хелперы (CD3+-CD4+) абсолютное – $0,62 \times 10^9$ кл/л, цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+-CD8+) – 49,3%, цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+-CD8+) абсолютное – $1,38 \times 10^9$ кл/л, соотношение CD4+%/CD8+% лимфоцитов – 0,45.

Анализ мазков-отпечатков – акантолитические клетки не обнаружены. Антитела к десмоглеину-1 и -3, к тканевой трансглутаминазе IgA, IgG, к BP 230, BP 180 не обнаружены.

Посев отделяемого дна язв на флору и чувствительность к антибиотикам: обнаружен *Staphylococcus aureus* – 10^6 с резистентностью к азитромицину, кларитромицину, клиндамицину, эритромицину.

Гистопатологическая картина: участок кожи с ортокератозом, очаговым паракератозом и наличием субкорнеальных пустул с некротическим детритом и лейкоцитами в просвете. В верхних отделах дермы полиморфноклеточный инфильтрат со значительной примесью лейкоцитов, инфильтрат распространяется через дермо-эпидермальное соединение в эпидермис. Заключение: гистологическая картина более всего соответствует гангренозной пиодермии.

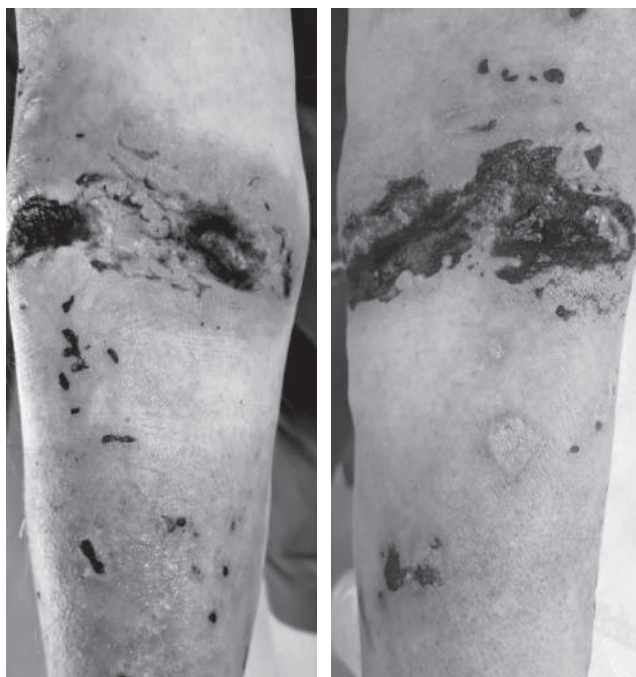


Рис. 3. Глубокие язвенные дефекты в области локтевых сгибов
Fig. 3. Deep ulcerative lesions of the ulnar flexure region



Рис. 4. Полная эпителизация язвенных элементов верхних конечностей с образованием неровных ребристых рубцов с неравномерной пигментацией
Fig. 4. Complete epithelialization of ulcerative elements of the upper extremities with the formation of uneven ribbed scars with irregular pigmentation

Пациенту выставлен диагноз: гангренозная пиодермия, буллезная форма. После консультации с терапевтом пациент получал системную терапию с метилпреднизолоном в дозировке 32 мг в сутки, биотраксон, офлоксацин, актовегин, пентоксифиллин, пантопразол, аспаркам, гептрал, наружную обработку 0,05%-ным раствором хлоргексидина, раствор метиленовый синий, оксикорт, тридерм, ируксол, олазол. Эффект от проводимого лечения был незначительный, новые элементы не появлялись, но язвы в течение двух недель слились в единое язвенное поражение в области локтевых сгибов (рис. 3). К проводимому лечению были добавлены плаквенил в дозировке 400 мг в сутки и методжект 10 мг в неделю. После консультации с врачом-комбустиологом пациент самостоятельно проводил перевязки с помощью медицинских повязок «Радмедтек» D4 и D2 1 раз в неделю. В течение последующих 2 месяцев наблюдалась положительная динамика клинического и иммунологического статуса пациента с регрессом и эпителизацией очагов ГП (рис. 4).

По истечении данного времени пациенту рекомендованы отмена иммуносупрессивной терапии с постепенным снижением суточной дозы ГКС, амбулаторное наблюдение дерматолога по месту жительства, консультация гастроэнтеролога, эндокринолога, онколога с проведением онкопоиска.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный клинический случай является наглядным примером хронического, тяжелого, торпидного ко многим видам лечения дерматоза и представляет интерес в связи с редкостью данного заболевания, плохой осведомленностью врачей, в том числе специализированных отделений, сложностью диагностики и лечения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Elkin V.D., Mitryukovsky L.S., Plotnikova E.V. Modern concepts of pyoderma gangrenosum. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2014;12:121–126.
2. Goldsmith L.A., Katz S.I., Gilcrest B.A., Paller A.S., Leffel D.J., Wolf K. *Dermatology Fitzpatrick in clinical practice: Per. from English. Ed. 2nd, isp., Rev., add. M.*: Panfilov Publishing House. 2015(1); 1168 p.
3. Ufimtseva M.A., Bochkarev Yu.M., Chernyadev S.A., Gurkovskaya E.P., Zhunisova D.S. Pyoderma gangrenosum – interdisciplinary problem. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2020;179(3):95–99. Available at: <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2020-179-3-95-99>. (in Russian)
4. Zapolsky M.E., Lebedyuk M.N., Prokofieva N.B., Komarov S.I., Borisova K.A., Dobrovolskaya A.V. Differential diagnostic and clinical features of pyoderma gangrenosum. *Ukrainian Journal of Dermatology, Venerology, Cosmetology*. 2016;4(63):82–88.
5. Maverakis E., Ma C., Shinkai K., Fiorentino D., Callen J.P., Wollina U., Marzano A.V., Wallach D., Kim K., Schadt C., Ormerod A., Fung M.A., Steel A., Patel F., Qin R., Craig F., Williams H.C., Powell F., Merleev A., Cheng M.Y. Diagnostic Criteria of Ulcerative Pyoderma Gangrenosum. *JAMA Dermatology*. 2018;154(4):461–466.