

Гангренозная пиодермия: современное состояние проблемы

М.В.Жучков^{1,2✉}, А.А.Копейкин^{1,3}, И.М.Ловков³, А.В.Синяков³, В.И.Рогачев³, У.В.Жучкова³

¹ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России». 390013, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9;

²ГБУ РО «Областной клинический кожно-венерологический диспансер». 390046, Россия, Рязань, ул. Спортивная, д. 9;

³ГБУ РО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи». 390013, Россия, Рязань, ул. Дзержинского, д. 11

✉ misha.juchkov@gmail.com

В статье приводятся данные литературы, посвященные современному состоянию проблемы этиологии патогенеза, диагностики и лечения гангренозной пиодермии. Авторы также приводят собственные наблюдения и опыт использования микофенолата мофетила при гангренозной пиодермии.

Ключевые слова: гангренозная пиодермия, нейтрофильный дерматоз.

Для цитирования: Жучков М.В., Копейкин А.А., Ловков И.М. и др. Гангренозная пиодермия: современное состояние проблемы. Consilium Medicum. 2017; 19 (7.2. Хирургия): 23–27. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.2.23-27

REVIEW

Gangrenous pyoderma: modern state of problem

M.V.Zhuchkov^{1,2✉}, A.A.Kopeykin^{1,3}, I.M.Lovkov³, A.V.Sinyakov³, V.I.Rogachev³, U.V.Zhuchkova³

¹I.P.Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 390026, Russian Federation, Ryazan, ul. Vysokovol'tnaia, d. 9;

²Ryazan State Regional Dermato-Venerological Clinic. 390046, Russian Federation, Ryazan, ul. Sportivnaia, d. 9;

³City Clinical Emergency Hospital. 390013, Russian Federation, Ryazan, ul. Dzerzhinskogo, d. 11

✉ misha.juchkov@gmail.com

The article presents literature data devoted to modern problems of etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of gangrenous pyoderma. The authors also give their own observations and experience in the use of mycophenolate mofetil with gangrenous pyoderma.

Key words: gangrenous pyoderma, neutrophilic dermatosis.

For citation: Zhuchkov M.V., Kopeykin A.A., Lovkov I.M. et al. Gangrenous pyoderma: modern state of problem. Consilium Medicum. 2017; 19 (7.2. Surgery): 23–27. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.2.23-27

Среди нейтрофильных дерматозов, таких как субкорнеальный пустулез Снеддона–Вилкинсона, гранулемы лица и синдрома Свита, гангренозная пиодермия (ГП) занимает особое положение. Оно заключается в том, что ГП в силу особенностей клинической картины заболевания – междисциплинарная проблема. Двумя основными группами специалистов, занимающихся ведением такого рода пациентов, являются врачи дерматологи и хирурги. И несмотря на часто пугающие визуальные проявления болезни в виде выраженных ulcerаций, большого числа пустулезных и буллезных элементов, значительной степени выраженности некротических изменений дна язвенных дефектов, возможности хирургических модальностей при ГП весьма ограничены.

Исследования, посвященные эпидемиологии ГП, по понятным причинам являются библиографической редкостью. Но многие из них указывают частоту выявления данной патологии – около 3 случаев на 1 млн населения в год [1]. Достоверных гендерных различий в показателях заболеваемости ГП не выявляется, но большинство трайлов демонстрирует более высокие показатели заболеваемости в старших возрастных группах [2]. Интересной особенностью ГП является высокая частота ассоциации с различными заболеваниями внутренних органов (неспецифический язвенный колит, ревматоидный артрит, болезнь Крона, парапротеинемия и пр.). Но такая коморбидность почти всегда клинически незначима, т.е. ГП не является ни этиологически связанным проявлением, ни патогенетически обусловленным осложнением приведенных заболеваний [3]. В последние годы появляется все больше публикаций, описывающих различные новые клинические ассоциации у данной категории больных: волосатоклеточный лейкоз [4], аутоиммунный гепатит [5], аортоартериит Такаясу [6], рак молочной железы [7], эозинофильный фасциит [8] и многие другие. Гетерогенность этиопатогенеза

ассоциированных с ГП заболеваний, количество которых в последние годы растет как снежный ком, позволяет полностью согласиться с позицией профессора Франка Пауэлла о вероятно «случайном» характере таких ассоциаций.

С момента первого описания ГП в 1930 г. Brunsting, Goeckerman и O'Leary взгляды на этиопатогенез данного заболевания существенно менялись от гипотезы о «редкой разновидности злокачественной пиодермии» [9] до понимания иммунных механизмов нарушения хемотаксиса нейтрофилов и формирования типичного реактивного нейтрофильного дерматоза без признаков васкулита [10].

Несмотря на наличие четырех основных клинических форм заболевания, визуальные проявления ГП во многом идентичны. У абсолютного большинства пациентов первичной эфлоресценцией является воспалительная пустула, напоминающая фурункул. С течением времени вокруг пустулы начинает расширяться зона гиперемии, значительно опережая по скорости роста центральный инфльтрированный воспалительный очаг. Локализация указанных очагов переменна и во многом определена развитием феномена паттергии. Последний формируется примерно у 1/4 пациентов и характеризуется формированием типичных очагов ГП в местах незначительной травмы (укусы перепончатокрылых насекомых, инъекции лекарственных препаратов и пр.). На клиническом примере изображен пациент, у которого феномен паттергии реализовался в области контакта ремня от брюк (рис. 1). При прогрессировании очагов поражения в центральной зоне формируются некроз, дегенерация элементов эпидермиса и дермы, язвенные дефекты, которые покрываются корками. Одновременно с этим очаги становятся болезненными при пальпации. Дно ulcerаций покрыто гнойным содержимым, как на рис. 2. Края язвенных дефектов почти всегда имеют характерный сине-фиолетовый оттенок (рис. 3).

Учитывая тот факт, что данная проблема носит в России междисциплинарный характер и входит в компетенцию как минимум двух основных специалистов – хирургов и дерматовенерологов, остановимся на основных современных подходах к тактике ведения данной категории пациентов.

Для формирования оптимальной лечебной программы всегда необходимо учитывать тактику медикаментозной терапии ассоциированных с ГП состояний (если таковые имеются у пациента), так как зачастую характер их фармакотерапии идентичен.

Местное дерматотропное лечение, безусловно, не является ключевым в тактике ведения пациентов с ГП, за исключением вегетативной клинической формы, но тем не менее его игнорирование способно привести к импетигнизации нейтрофильного процесса и несколько ухудшить прогноз [13].

Перманганат калия в разведении 1:2000 является модальностью, позволяющей контролировать колонизацию язвенного дефекта комменсальными микроорганизмами и устранять значительную экссудацию очага. Особое значение указанный препарат имеет у пациентов с вовлечением слизистой оболочки полости рта [14].

Сульфадиазин серебра в форме 1% крема более эффективен как антисептическая модальность, чем перманганат калия, в том числе из-за длительно персистирующей в ране лекарственной формы. Одним из полезных плейотропных эффектов сульфадиазина серебра является его местноанестезирующий эффект, вероятно связанный с деградацией ноцицептивных волокон в дерме. Применение этого препарата будет ограничено пожилым возрастом пациентов и/или значительной площадью язвенного дефекта из-за потенциальной опасности развития почечной недостаточности при длительном использовании крема [15].

Клиническая реализация феномена паттергии на практике происходит при некорректном наложении простых марлевых повязок, адгезирующихся к дну язвенного дефекта. Официальные гидроколлоидные повязки, несмотря на высокую стоимость, полностью решают эту проблему [16]. Добавление 2% водного раствора хромогликата натрия под гидроколлоидную повязку дополнительно уменьшает адгезивность последней [17].

Основным нерешенным вопросом в современной тактике ведения данной категории пациентов на территории нашей страны является целесообразность использования так называемой некрэктомии.

Под некрэктомией (от греч. nekros – мертвый, ektome – удаление) понимают иссечение и удаление некротически измененных тканей. Исторически I этапом этой процедуры является некротомия, т.е. рассечение некротизированных тканей. Ее выполняют при наличии линии демаркации несколькими продольными разрезами тканей на всю глубину некроза, что обеспечивает отток экссудата и так называемую мумификацию. Собственно, некрэктомия является II этапом хирургической обработки раневого дефекта, при котором полностью некротизированные участки иссекают в пределах здоровых тканей. Одной из наиболее обоснованных точек приложения некротомии и некрэктомии являются термические ирритантные дерматиты (ожоги и отморожения) 3 и 4-й степени деструкции тканей. Кроме того, некрэктомия в хирургии занимает заслуженное место при хирургической обработке гнойных ран и гнойных очагов (флегмона, абсцесс, мастит, остеомиелит и пр.) [18]. При данных состояниях некрэктомия, безусловно, является патогенетически обоснованным хирургическим вмешательством, чего никак нельзя сказать о ГП. Почему?

Во-первых, сам термин ГП является исторически сложившимся, но, к сожалению, совершенно некорректным. ГП – не пиодермия в привычном понимании этого терми-

на. Это не разновидность тяжелой гнойной бактериальной инфекции, а иммунологически обусловленный нейтрофильный дерматоз. Более того, как и любой нейтрофильный дерматоз, он всегда первично стерилен, хоть и подвержен при некорректной обработке риску комменсальной контаминации. Именно поэтому все традиционные хирургические принципы ведения гнойной инфекции не должны иметь никакого отношения к ГП.

Во-вторых, для данного заболевания чрезвычайно характерным является формирование феномена паттергии, т.е. формирование новых очагов или распространение уже имеющихся при травмировании измененной или неизмененной кожи пациента. Таким образом, любая хирургическая манипуляция в язвенном дефекте у пациента с ГП неминуемо приводит к прогрессированию процесса. В мировой литературе к настоящему времени доказательств этому масса [19]. В одном ретроспективном обзоре W.Barańska-Rybak и соавт. была наглядно продемонстрирована связь между тем или иным хирургическим вмешательством и прогрессированием ГП [20]. Череду опубликованных работ продемонстрировала причинную связь ГП с реконструктивными операциями на молочных железах [21, 22], хирургическими вмешательствами в области кисти [23] и т.д. Таким образом, накопленный зарубежный опыт позволяет с уверенностью утверждать о нецелесообразности проведения некрэктомии у пациентов с различными клиническими формами ГП.

К патогенетически обоснованным местным терапевтическим вмешательствам у пациентов с ГП можно отнести применение топических ГКС на периульцеральные краевые зоны [24] и топических ингибиторов кальциневрина (прежде всего 0,1% такролимуса) [25]. Наиболее эффективной топической модальностью, способной при систематическом использовании снизить объем системной иммуносупрессивной терапии, является применение интрадермальных инъекций (инъекций в краевой периульцеральный валик) длительно действующих ГКС-препаратов (триамцинолона ацетонида и бетаметазона динатрия фосфата/дипропионата) [26]. В последнее время стали появляться данные об эффективности внутривагальных инъекций циклоспорина и такролимуса.

Учитывая тот факт, что популяционная распространенность ГП невелика, данные о клинической эффективности отдельных системных лекарственных препаратов основываются на небольших несистематизированных и нерандомизированных клинических исследованиях, описывающих небольшие выборки пациентов.

Исторически первыми системными лекарственными препаратами, использованными в терапии ГП, были ГКС. Одной из первых работ, продемонстрировавшей клиническую эффективность данной группы лекарственных средств у коморбидных пациентов, страдавших неспецифическим язвенным колитом и классической формой ГП, была публикация R. Van Hoeden и соавт., 1955 [27]. В настоящее время большинство исследователей единодушны в отношении 4 основных принципов назначения этой группы лекарственных препаратов при ГП [28]:

1. ГКС рекомендуются в качестве препаратов первого выбора у большинства пациентов с ГП, вне зависимости от степени тяжести, клинической формы кожного процесса и наличия или отсутствия ассоциированных заболеваний.

2. Инициальной дозой преднизолона является доза в 0,5–1,5 мг/кг в сутки, в таком диапазоне она варьирует в зависимости от клинической формы ГП.

3. При получении первых положительных результатов медикаментозного лечения у каждого пациента с ГП необходимо рассмотреть возможность дополнительного назначения стероидзаместительной терапии (в том числе цитостатических лекарственных препаратов) или монотерапевтического уменьшения дозы системных ГКС.

4. Необходимо избирать внутривенную пульс-терапию ГКС только в исключительных клинических ситуациях.

Дапсон является одним из лекарственных препаратов, традиционно используемых у пациентов с ГП в комбинации с ГКС для так называемого стероидсберегающего эффекта [29]. При невегетативных клинических формах ГП клинический эффект от применения препарата весьма существенный, но метгемоглобинемия и гемолиз серьезно ограничивают его широкое применение.

Клофаземин, миноциклин, рифампицин и некоторые другие антибактериальные препараты иногда использовались при ГП за счет своего плейотропного, т.е. не связанного с антибактериальным механизмом действия [30].

Циклоспорин чрезвычайно эффективен при всех клинических формах ГП и используется при данном заболевании как самостоятельно (при невозможности ГКС-терапии), так и в комбинации со стероидами [31]. Но, как и в случае с дапсоном, широкому внедрению в клиническую практику циклоспорина мешают два его основных побочных эффекта – артериальная гипертензия и нарушение функции почек.

Большинство других иммуносупрессивных лекарственных препаратов, таких как метотрексат, азатиоприн, колхицин, циклофосфамид, мелфалан, хлорамбутил, такролимус и прочие, эпизодически применяются при ГП, но с переменным успехом [32].

Среди многочисленных иммунодепрессантов, используемых в клинической практике, хочется выделить микофенолата мофетил. Данный препарат используется у пациентов с ГП с 1997 г., когда группой американских ученых был продемонстрирован первый успешный опыт комбинированной терапии циклоспорина и микофенолата [33]. С этого момента эффективность и безопасность данного лекарственного препарата были продемонстрированы при ГП неоднократно [34, 35]. Микофенолата мофетил является 2-морфолиноэтиловым эфиром микофеноловой кислоты, которая в свою очередь представляет собой весьма мощный селективный обратимый и неконкурентный ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы (ИМФДГ). Последний способен подавлять синтез гуанозинового нуклеотида *de novo* в клетке. Важнейший механизм подавления энзимной активности ИМФДГ связан со структурным сходством микофеноловой кислоты и кофактора никотинамиддинуклеотидфосфата, что препятствует окислению ИМФ в ксантозо-5-монофосфат, т.е. биосинтезу гуанозинового нуклеотида *de novo*. При большей цитостатической активности микофенолата мофетил в отношении лимфоцитов его активность в отношении нейтрофилов также существенна, что создает теоретическую предпосылку к использованию его при ГП.

Под нашим наблюдением находились четверо пациентов ГБУ РО «Областной клинический кожно-венерологический диспансер», с классической формой ГП. Пациенты получали пероральный преднизолон 0,5–0,75 мг/кг в сутки и пероральный микофенолата мофетил 500 мг 2 раза в сутки до полного рубцевания эрозивно-язвенных дефектов. В нашем исследовании были продемонстрированы клиническая эффективность и безопасность такой комбинированной терапии у пациентов. Средний период медикаментозной терапии в исследовании составил 11,4 мес. После этого пациентам проводилось поэтапное снижение дозы ГКС с последующей их отменой.

Наиболее перспективным направлением медикаментозной терапии пациентов с различными клиническими формами ГП является применение генно-инженерных биологических препаратов, что позволяет значительно уменьшить число нежелательных лекарственных реакций от применения системных ГКС. Так, например, длительная терапия инфликсимабом у пациентов с ГП не сопряжена с серьезными побочными действиями препарата и хорошо

переносится у пациентов в разных возрастных категориях [36, 37].

В заключение необходимо отметить: несмотря на то что ГП является относительно редкой патологией, важнейшей задачей на пути оптимизации терапии таких пациентов является тесное взаимодействие хирургов и дерматологов при определении индивидуальной стратегии совместного ведения.

Литература/References

- Powell FC, Su WP, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: classification and management. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 395.
- Bennett ML et al. Pyoderma gangrenosum. A comparison of typical and atypical forms with an emphasis on time to remission. Case review of 86 patients from 2 institutions. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79 (1): 37–46.
- Powell FC et al. Pyoderma gangrenosum: a review of 86 patients. *Q J Med* 1985; 55 (217): 173–86.
- Jain A et al. Bullous Pyoderma Gangrenosum Associated with Hairy Cell Leukemia and Its Complete Response to Cladribine Therapy. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2017; 33 (2): 273–5.
- Vandemergel X et al. Unusual association between auto-immune hepatitis and pyoderma gangrenosum. A case report. *Rev Med Brux* 2017; 38 (2): 95–8.
- Okamura K et al. A case of primarily facial pyoderma gangrenosum associated with Takayasu arteritis. *JAAD Case Rep* 2017; 3 (2): 124–6.
- Gobert J, Mercuzot A, Sergent F. A new pyoderma gangrenosum case revealing breast cancer. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2017; 45 (1): 54–5.
- Maranda EL et al. A case of eosinophilic fasciitis associated with pyoderma gangrenosum. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31 (2): e101–e102.
- Lane CG. Pyoderma gangrenosum. *Arch Derm Syphilol* 1947; 55 (5): 714.
- T helper 1-related molecules as well as IL-15 are hyperexpressed in the skin lesions of patients with pyoderma gangrenosum. *Clin Exp Immunol* 2017; 189 (3): 383–91.
- Antiga E, Braswell SF, Kostopoulos TC, Ortega-Loayza AG. Pathophysiology of pyoderma gangrenosum (PG): an updated review. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73 (4): 691–8.
- Karimi K et al. Acute Cutaneous Necrosis: A Guide to Early Diagnosis and Treatment. *J Cutan Med Surg* 2017; 21 (5): 425.
- Gameiro A et al. Pyoderma gangrenosum: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2015; 8: 285–93.
- Marzano AV et al. Pyoderma gangrenosum with severe cutaneous and oral involvement. *Eur J Dermatol* 2013; 23 (2): 257–8.
- Chaby G et al. Topical silver sulfadiazine-induced acute renal failure. *Ann Dermatol Venereol* 2005; 132 (11 Pt. 1): 891–3.
- Rodenbeck DL, Kennon AW, Davis LS. Peristomal pyoderma gangrenosum (PG): A simple hydrocolloid dressing technique to promote wound healing. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73 (3): 107–8.
- Smith KC, Su WP, Leiferman KM. Cromolyn sodium in 2% aqueous solution under an occlusive hydrocolloid dressing may be effective adjunctive treatment in management of pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17 (3): 509–11.
- Винник Ю.С., Маркелова Н.М., Тюрюмин В.С. Современные методы лечения гнойных ран. *Сиб. мед. образование*. 2013; 1: 18–24. / Vinnik Yu.S., Markelova N.M., Tyuryumin V.S. Sovremennyye metody lecheniya gnoinykh ran. *Sib. med. obrazovanie*. 2013; 1: 18–24. [in Russian]
- Wirtzfeld N et al. Pathergic postsurgical-induced Pyoderma gangrenosum. *Rev Med Liege* 2017; 72 (5): 227–32.
- Barańska-Rybak W et al. A retrospective study of 12 cases of pyoderma gangrenosum: why we should avoid surgical intervention and what therapy to apply. *Am Surg* 2011; 77 (12): 1644–9.
- Goshtasby PH, Chami RG, Johnson RM. A novel approach to the management of pyoderma gangrenosum complicating reduction mammoplasty. *Aesthet Surg J* 2010; 30 (2): 186–93.
- Patel DK, Locke M, Jarrett P. Pyoderma gangrenosum with pathergy: A potentially significant complication following breast reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2017; 70 (7): 884–92.
- Ruebhausen MR et al. Postsurgical Pyoderma Gangrenosum Following Carpal Tunnel Release: A Rare Disease Following a Common Surgery. *Eplasty* 2017; 17: 10.
- Kechichian E et al. Pediatric pyoderma gangrenosum: a systematic review and update. *Int J Dermatol* 2017; 56 (5): 486–95. DOI: 10.1111/ijd.13584
- Larsen CG, Thyssen JP. Pustular penile pyoderma gangrenosum successfully treated with topical tacrolimus ointment. *Acta Derm Venereol* 2012; 92 (1): 104–5.
- Thomas KS et al. Clinical outcomes and response of patients applying topical therapy for pyoderma gangrenosum: A prospective cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75 (5): 940–9.

27. Van Der Hoeden R et al. Pyoderma gangrenosum complicating ulcerative colitis; cure during cortisone therapy. *Acta Gastroenterol Belg* 1955; 18 (3): 246–57.
28. Pompeo MQ. Pyoderma Gangrenosum: Recognition and Management. *Wounds* 2016; 28 (1): 7–13.
29. Brown RE, Lay L, Graham D. Bilateral pyoderma gangrenosum of the hand: treatment with dapsone. *J Hand Surg Br* 1993; 18 (1): 119–21.
30. Kaplan B et al. Treatment of pyoderma gangrenosum with clofazimine. *Int J Dermatol* 1992; 31 (8): 591–3.
31. Matis WL et al. Treatment of pyoderma gangrenosum with cyclosporine. *Arch Dermatol* 1992; 128 (8): 1060–4.
32. Teitel AD. Treatment of pyoderma gangrenosum with methotrexate. *Cutis* 1996; 57 (5): 326–8.
33. Hohenleutner U et al. Mycophenolate mofetil and cyclosporin treatment for recalcitrant pyoderma gangrenosum. *Lancet* 1997; 350 (9093): 1748.
34. Nousari HC et al. The effectiveness of mycophenolate mofetil in refractory pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol* 1998; 134 (12): 1509–11.
35. Al Ghazal P, Dissemond J. Therapy of pyoderma gangrenosum in Germany: results of a survey among wound experts. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015; 13 (4): 317–24.
36. Bobbitt SA et al. Treatment of refractory pyoderma gangrenosum with infliximab in a 17-month-old boy. *Dermatol Online J* 2016; 22 (4).
37. Lankarani KB. Infliximab for treatment of pyoderma gangrenosum. *Neth J Med* 2015; 73 (7): 357.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Жучков Михаил Валерьевич – ассистент каф. сестринского дела ФГБОУ ВО РязГМУ, зам. глав. врача ГБУ РО ОККВД. E-mail: misha.juchkov@gmail.com

Копейкин Александр Анатольевич – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной хирургии ФГБОУ ВО РязГМУ, зам. глав. врача по мед. части ГБУ РО ГКБСМП

Ловков Иван Михайлович – врач-хирург ГБУ РО ГКБСМП

Синяков Александр Валентинович – врач-хирург ГБУ РО ГКБСМП

Рогачев Вячеслав Иванович – врач-хирург ГБУ РО ГКБСМП

Жучкова Ульяна Владимировна – врач-хирург ГБУ РО ГКБСМП