

Гангренозная пиодермия: современное состояние проблемы

В.П. Адашкевич✉

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Витебск, Республика Беларусь

Аннотация

Гангренозная пиодермия (ГП) – это редкий нейтрофильный дерматоз, который проявляется быстроразвивающимися болезненными кожными язвами с подрывными краями и периферической эритемой. Эпидемиологические исследования показывают, что средний возраст начала ГП составляет около 40 лет, а частота – 3–10 случаев на 1 млн человек в год. ГП часто ассоциируется с множеством других иммуноопосредованных заболеваний, чаще всего с неспецифическим воспалительным заболеванием кишечника и ревматоидным артритом. Причина патологии не совсем понятна, но ГП обычно считают аутовоспалительным заболеванием. Проведенные исследования сосредоточивались на роли Т-клеток, особенно на краю раны, которые могут поддерживать деструктивный аутовоспалительный ответ со стороны врожденной иммунной системы. ГП трудно диагностировать, так как возможно несколько дифференциальных диагнозов. Для постановки точного диагноза помимо клинического обследования необходимы лабораторные анализы биопсийной ткани раны, а новые диагностические критерии облегчают процесс диагностики. Лечение ГП обычно начинается с быстродействующих иммуносупрессивных препаратов (кортикостероидов или циклоспорина) для уменьшения воспаления. Затем добавляются действующие медленнее иммуносупрессивные средства с благоприятным профилем нежелательных явлений, среди них биопрепараты (в частности, фактор некроза опухоли).

Ключевые слова: гангренозная пиодермия, дерматоз, язва, диагностика, лечение

Для цитирования: Адашкевич В.П. Гангренозная пиодермия: современное состояние проблемы. Consilium Medicum. 2021; 23 (8): 603–608. DOI: 10.26442/20751753.2021.8.201054

REVIEW

Pyoderma gangrenosum: current state of the problem

Uladzimir P. Adaskevich✉

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Abstract

Pyoderma gangrenosum (PG) is a rare neutrophilic dermatosis that presents with rapidly developing, painful skin ulcers hallmarked by undermined borders and peripheral erythema. Epidemiological studies indicate that the average age of PG onset is in the mid-40s, with an incidence of 3–10 cases per million person-years. PG is often associated with a variety of other immune-mediated diseases, most commonly inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis. The cause of PG is not well understood, but PG is generally considered an autoinflammatory disorder. Studies have focused on the role of T cells, especially at the wound margin; these cells may support the destructive autoinflammatory response by the innate immune system. PG is difficult to diagnose as several differential diagnoses are possible; in addition to clinical examination, laboratory tests of biopsied wound tissue are required for an accurate diagnosis, and new validated diagnostic criteria will facilitate the process. Treatment of PG typically starts with fast-acting immunosuppressive drugs (corticosteroids and/or cyclosporine) to reduce inflammation followed by the addition of more slowly acting immunosuppressive drugs with superior adverse event profiles, including biologics (in particular, anti-tumour necrosis factor agents).

Keywords: pyoderma gangrenosum, dermatosis, ulcer, diagnosis, therapy

For citation: Adaskevich UP. Pyoderma gangrenosum: current state of the problem. Consilium Medicum. 2021; 23 (8): 603–608. DOI: 10.26442/20751753.2021.8.201054

Введение

Гангренозная пиодермия (ГП) – редкое воспалительное заболевание неизвестной этиологии, для которого характерны нейтрофильная инфильтрация дермы и разрушение тканей [1]. Название заболевания может ввести в заблуждение, поскольку термин «пиодермия» предполагает наличие бактериальной инфекции, однако, хотя изъязвления в данном случае покрыты гнойным налетом, воспаление не является инфекционным [2]. Для заболевания типичны рецидивирующие кожные изъязвления с гнойно-слизистым или геморрагическим экссудатом. Эти очень болезненные язвы имеют подрывные края и окружены эритемой. Во многих случаях ГП ассоциируется с воспалительной болезнью кишечника, ревматологическим заболеванием или неоплазией [1–3].

Эпидемиология

ГП – редкое заболевание, точные данные о его распространенности отсутствуют. Согласно оценкам, она составляет 3–10 случаев на 1 млн населения в год [2]. Пик заболевания приходится на возрастной период от 20 до 50 лет с незначительным преобладанием женского пола, дети и подростки составляют 4% пациентов с ГП. Иногда сообщается о заболевании у пожилых пациентов [4].

Этиология и патогенез

Точный этиопатогенез заболевания неизвестен. Выделяют следующие основные группы патогенетических факторов: дисрегуляция иммунной системы, генетическая предрасположенность, дисфункция нейтрофилов, аномальное воспаление [5].

Информация об авторе / Information about the author

✉ **Адашкевич Владимир Петрович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. дерматовенерологии и косметологии УО ВГМУ. E-mail: vitebsk.derma@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2680-8599

✉ **Uladzimir P. Adaskevich** – D. Sci. (Med.), Prof., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University. E-mail: vitebsk.derma@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2680-8599

Рис. 1. ГП после укуса насекомого.

Дисрегуляция иммунной системы

К иммунологическим факторам можно отнести следующие: частая ассоциация ГП с аутоиммунными заболеваниями; феномен патергии, указывающий на аномальный ответ на инициирующий стимул, такой как травма [2]; нарушение клеточно-опосредованного иммунного ответа при ГП [4]; отложение иммуноглобулинов в кровеносных сосудах дермы; моноклональная или поликлональная гиперглобулинемия также связана с ГП [6]. Однако иммунологические аномалии, ассоциирующиеся с ГП, не всегда постоянно наблюдаются у всех пациентов, и неясно пока, являются ли они эпифеноменом [6].

Генетическая предрасположенность

Значение генетической предрасположенности к ГП лучше всего иллюстрируется тем, что заболевание в качестве симптомокомплекса входит в состав редких генетически детерминированных синдромов, таких как PAPA-синдром (гнойный артрит, ГП, гангренозные акне), PASH-синдром (ГП, акне, гнойный гидраденит) и PASS-синдром (гнойный артрит, ГП, акне, гнойный гидраденит). Причиной перечисленных синдромов являются мутации гена *PSTPIP1/CD2BP1*, расположенного в хромосоме 15q. Патологии наследуются по аутосомно-доминантному механизму. Мутированный ген *PSTPIP1* вызывает множество эффектов, такие как снижение ингибирования воспаления с активацией каспазы 1, увеличение продукции интерлейкина (ИЛ)-1 β и 18, что приводит к нейтрофильной инфильтрации, связанной с перечисленными синдромами [5].

Дисфункция нейтрофилов

ГП считается частью спектра нейтрофильной патологии. В патогенезе ГП предполагаются нарушение нейтрофильного фагоцитоза, наличие аномалий в миграции нейтрофилов и колебаний в уровнях интегрина [7]. В язвах ГП обнаружена избыточная экспрессия ИЛ-8 (мощного лейкоцитарного хемотаксического агента). В случае упомянутого PAPA-синдрома (гнойный стерильный артрит, ГП и акне) отмечается гиперэкспрессия гена ИЛ-16, а белок ИЛ-16 является хемотаксическим к нейтрофилам.

Аномальное воспаление

При ГП обнаружили повышенные уровни воспалительных медиаторов, что указывает на патологический воспалительный процесс. Сообщается, что на раневых краях язв ГП происходит вовлечение Т-клеток и макрофагов. В раневом слое обнаружен ИЛ-8, также известный как хемотаксический фактор нейтрофилов. Таким образом, Т-клетки и макрофаги, вероятно, играют ключевую роль в патогенезе заболевания через аномальную передачу сигналов цитокинам. Экспрессия провоспалительных цитокинов при ГП значительно увеличена [5]. Отсюда следует, что факторы, запускающие/поддерживающие различные

Рис. 2. Язвенная форма ГП.

иммунологические/нейтрофильные аномалии, многочисленны и включают генетическую предрасположенность к паравоспалительным, паранеопластическим или параиммунным феноменам [5]. У предрасположенного пациента после инициирующего события, такого как незначительная травма, вместо нормального ответа, распознающего и устраняющего повреждение ткани, возникает аномальный ответ, приводящий к образованию очагов ГП [8].

Пиогенная гранулема может развиваться также вследствие лекарственной терапии после пропилтиоурацила, пегфилграстима (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор), гефитиниба (ингибитор рецептора эпидермального фактора роста), иматиниба, сунитиниба, изотретиноина и биологических препаратов. Хотя патогенез заболевания, вызванного лекарственными препаратами, неясен, в большинстве случаев такая ГП разрешается после отмены препарата. Имеются сообщения о возникновении ГП после повторного применения одного и того же препарата [5, 9, 10].

Клиника

Клиническая картина ГП очень изменчива и зависит от формы и стадии заболевания [1]. У 25–50% пациентов отмечается феномен патергии – появление ГП в участках незначительных кожных травм: укол иглой, место прививки, укус насекомого (рис. 1). Места предпочтительной локализации – голени (обычно в претибиальной области) или перистомальные участки, реже туловище, голова или затылок; у детей – ягодицы, перианальная область, голова и шея [2]. В некоторых случаях параллельно с поражением кожи отмечают внекожные манифестации или нейтрофильные инфильтраты в суставах, легких (нередко), сердечной мышце, центральной нервной системе, желудочно-кишечном тракте, а также абсцессы в селезенке, печени и глазах. Возможно, в таких случаях имеют место аутовоспалительные синдромы, которые еще предстоит определить [2].

На морфологическом уровне выделяют (1) язвенную, (2) буллезную, (3) пустулезную и (4) вегетативную клинические формы (табл. 1). Хотя у пациентов могут присутствовать клинические признаки нескольких форм, но обычно в клинической картине доминирует один вариант.

Язвенная форма

Эта форма встречается наиболее часто (рис. 2). Первым проявлением обычно является пустула или узелок-фурункул на внешне неизменной коже (чаще всего на ногах, но иногда в месте предшествующей травмы или хирургического вмешательства). Вокруг первичного очага формируется зона эритемы, очаг постепенно увеличивается, в его центре происходит дегенерация тканей, появляются корки и эрозии, преобразующие очаг в язву. При этом усиливается

Таблица 1. Клинические признаки ГП [5]

Форма	Локализация	Сочетанные заболевания	Патергия	Прогноз	Морфология
Язвенная	Нижние конечности/ туловище	ВЗК/артрит	Есть	Вариабельный	Крупная болезненная язва с подрытыми краями
Пустулезная	Нижние конечности/туловище, слизистая рта	ВЗК	Вариабельная	Хороший	Множественные стерильные пустулы окружены ободком
Буллезная	Верхние конечности/лицо	Миелогенная лейкокемия	Есть	Плохой	Быстроразвивающиеся везикулы/пузыри с некрозом в центре и эрозиями
Вегетативная	Голова и шея	Отсутствуют	Нет	Хороший	Веррукозные и изъязвленные очаги

Таблица 2. Различия между детской и взрослой формами ГП [5]

Признак ГП	Дети	Взрослые
Морфология первоначального очага	Пустула	Макула/папула
Локализация	Генерализованная	Нижние конечности
Ассоциированные заболевания	Отсутствуют	Присутствуют
Тест патергии	Отсутствует	Присутствует
Прогноз	Хороший	Вариабельный

субъективное ощущение боли. Края язвы синюшного оттенка, подрытые, отечные, серпигинозно распространяющиеся, дно покрыто гнойным отделяемым [2]. Возможны 2 варианта клинического течения: (1) внезапно начинающаяся и быстро прогрессирующая язва, (2) безболезненная и постепенно прогрессирующая язва. Для 1-го случая характерны внезапное начало и быстрое прогрессирование очага до тяжелого некроза. Во 2-м случае очаг прогрессирует постепенно и возможна спонтанная регрессия [4].

Буллезная форма

Эта форма (называемая также атипичной) характеризуется быстрым развитием везикулы/пузыря воспалительного генеза. После быстрого вскрытия покрывки в центре очага формируются эрозия с ободком эритемы и поверхностный некроз. Такие очаги чаще наблюдаются на лице и верхних конечностях. Они встречаются у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями, такими как лейкокемия. На основании клинической картины некоторые авторы считают, что буллезная ГП и атипичный синдром Свита представляют собой различные участки одного и того же спектра реактивных кожных состояний у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями [4].

Пустулезная форма

Эта форма считается слабым проявлением язвенной ГП, при которой пустулы не развиваются в язвы [4]. Пустулезная ГП представляет собой крупные, круглые или овальные болезненные стерильные пустулы с красным ободком, обычно располагающиеся на поверхности туловища и в меньшей степени на лице и разгибательных поверхностях конечностей. Эта форма ГП обычно ассоциируется с обострением воспалительного заболевания кишечника (ВЗК) и проявляется также лихорадкой и артралгиями [2, 4].

Вегетативная форма

Эту локализованную неагрессивную форму ГП называют также поверхностной гранулематозной пиодермией. Она возникает как единичный фурункулезный узел, абсцесс или эритематозная, бородавчатая, эрозированная и изъязвленная бляшка без эритематозного ободка, наблюдаемого при классической язвенной ГП, и редко ассоциируется с системными расстройствами. Эта форма ГП, как

Рис. 3. Гематологический вариант ГП.



правило, лучше реагирует на локальные или легкие методы системной терапии, чем другие варианты [2, 4].

Редкие варианты

Перистомальная ГП – редкая форма заболевания, которая наблюдается после энтеростомии/колостомии у пациентов с ВЗК. Она считается проявлением феномена патергии вследствие раздражения перистомальной кожи, вызванного протечкой фекалий или адгезивным стомическим устройством [11].

Хотя поражение гениталий при ГП наблюдается в связи с развитием язв на других участках тела, описаны также случаи ГП с одиночными поражениями вульвы, полового члена и мошонки [12, 13]. При наличии очагов на гениталиях необходимо кроме других причин генитальных язв исключить также болезнь Бехчета. Локализация ГП на гениталиях и ягодицах наблюдается чаще в педиатрической популяции. При ГП в ассоциации с ВИЧ-инфекцией может встречаться поражение области промежности, осложненное вторичной инфекцией [5].

У детей ГП встречается редко (только 4% случаев) [14]. Очаги при этом генерализованные с поражением области гениталий. Однако клиническая картина, локализация и ответ на терапию такие же, как в случае классических очагов у взрослых. Возможные различия представлены в табл. 2.

В 50–70% случаев ГП ассоциируется с системными заболеваниями (табл. 3), которые могут предшествовать пиогенной гранулеме, развиваться впоследствии или протекать одновременно с ней. В зависимости от ассоциированного состояния можно выделить следующие варианты ГП: паравоспалительная/параиммунная (ассоциируется с ВЗК, сосудистыми коллагенозами, артритами); паранеопластическая (связана с малигнизацией); гематологическая (лейкемии, полицитемия); лекарственная,

Таблица 3. Заболевания, ассоциирующиеся с ГП [2, 5]

Категория ГП	Заболевание
Паравоспалительная	ВЗК, болезнь Крона (15–20%)
	Артрит серонегативный или серопозитивный, обычно симметричный (ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит) – до 37% случаев
	Сосудистые коллагенозы
	Другое – ВИЧ-инфекция, гнойный гидраденит
Паранеопластическая	Злокачественное заболевание внутренних органов
	Карциноидная опухоль
Гематологическая	Лейкемия
	Миелопролиферативные заболевания (часто с атипичным буллезным вариантом) и миелодисплазия
	Парапротеинемии (обычно иммуноглобулин А) – около 15% случаев
Лекарственная	Пропилтиоурацил
	Пегфилграстим (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор)
	Гефитиниб (ингибитор рецептора эпидермального фактора роста)
	Иматиниб
	Сунитиниб
	Изотретиноин
	Биологические препараты

Таблица 4. Гистопатология ГП [1, 5]

Тип ГП	Гистопатология
Язвенный	Центр очага – абсцесс с выраженным дермальным нейтрофильным инфильтратом, переходящим в панникулит, а также участки некроза ткани
	Иногда незначительный лейкоцитокластический васкулит вблизи центра абсцесса (вторичный признак по сравнению с выраженными воспалительными изменениями)
Буллезный	Слабо определяемый субэпидермальный или интраэпидермальный пузырь с некрозом эпидермиса и выраженный отек верхнего слоя дермы с преобладанием нейтрофилов
Пустулезный	Плотный дермальный нейтрофильный инфильтрат (часто сконцентрирован вокруг фолликула) с субэпидермальным отеком и инфильтрацией нейтрофилов в эпидермис с образованием субэпидермальных скоплений
Вегетативный	Псевдоэпителиоматозная гиперплазия, образование синусового хода, палисадные гранулемы на фоне очагов дермальных нейтрофильных абсцессов

идиопатическая (рис. 3). Чаще всего ГП ассоциируется с ВЗК, артритом и гематологическими заболеваниями. При связи с ВЗК пиогенная гранулема обычно имеет язвенную или пустулезную форму. Возможны также пероральная и перистомальная формы ГП. ГП в сочетании с миелолиферативными заболеваниями может проявляться в буллезной форме.

Диагностика

Диагноз зависит в основном от распознавания прогрессирующих клинических признаков, гистология служит для исключения дифференциальных диагнозов [1]. На заключение указывает наличие кратероподобной язвы, из которой при нажатии выделяется гной, а также сетчатых, напоминающих штопку рубцов в сочетании с ВЗК. Диагностически значимым является также начало заболевания в форме пустул (хотя анамнестические данные не всегда надежны) и таких признаков, как подрытые края язвы, гной и

Таблица 5. Диагностические критерии ГП [1]

Основные (большие критерии)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Внезапное начало заболевания, связанное с появлением болезненного очага, соответствующего определенным морфологическим критериям (язвенный, буллезный, пустулезный, вегетативный), у пациентов обычно среднего возраста, существенная токсемия отсутствует 2. Связь с приемом подозрительных лекарств и обнаружение в биопсийном материале выраженной нейтрофилии ткани при отсутствии лейкоцитокластического васкулита, при этом специальными методами и бактериальным посевом исключены диагнозы злокачественных опухолей и инфекционных заболеваний 3. Отсутствие окклюзии сосудов, застойных явлений, васкулита, диагноз которых исключается соответствующими исследованиями
Дополнительные (малые) критерии, подтверждающие диагноз
<ol style="list-style-type: none"> 1. Локализация на характерных участках (язвенная ГП – на голених или в местах травмы кожи, вегетативная – на туловище, буллезная – на верхних конечностях, пустулезная – на туловище в местах травмы кожи или в перистомальной области) 2. Быстрое прогрессирование воспалительного очага с усилением интенсивности боли (кроме вегетативной ГП) 3. В отдельных случаях сочетание с системными заболеваниями, такими как артриты, ВЗК или дискразия крови (кроме вегетативной ГП) 4. Быстрое уменьшение боли и воспаления после начала системной стероидной терапии

положительный тест патергии. Гистопатологические изменения зависят от типа очага, стадии его эволюции и участка, с которого взяли биопсию. Типичным для ГП является массивная нейтрофильная инфильтрация в отсутствие васкулита и образования гранулем. Установить гистопатологическое отличие ГП от других язвенных процессов с нейтрофилией дермы очень сложно, а иногда невозможно [5]. Гистопатология различных морфологических типов ГП представлена в табл. 4.

Если у взрослых предпочтительными участками локализации поражений являются не нижние конечности и область вокруг стомы, диагноз необходимо перепроверять. В отсутствие достоверных диагностических тестов для ГП предлагаются следующие диагностические критерии, повышающие вероятность диагноза (табл. 5).

В целом, несмотря на подробные характеристики ГП, диагноз не всегда устанавливается сразу, примерно в 10% случаев существует риск ошибочного заключения.

Дифференциальный диагноз

ГП необходимо дифференцировать со следующими группами заболеваний [5]:

- сосудистые заболевания с окклюзией сосудов (в том числе артериит) и заболевания вен (венозные застойные язвы);
- системный васкулит (гранулематоз с полиангиитом, ливедоидный васкулит, узловатый полиартериит);
- инфекции (подкожные микозы, туберкулез, сифилис, гангренозная эктима);
- злокачественные заболевания (лимфомы, лейкемия);
- внешние повреждения ткани (укусы насекомых, артифициальный панникулит);
- другие нейтрофильные дерматозы (атипичный синдром Свита, болезнь Бехчета);
- лекарственные реакции (пустулезная лекарственная реакция, галогенодерма).

В первую очередь ГП дифференцируют с очень болезненными васкулярными язвами, артериальными, венозными или вызванными антифосфолипидным синдромом. Затем следуют язвы при васкулитах мелких или средних сосудов, эктима (наличие гемолизирующих стрептококков) или споротрихозах, а также опухоли с изъязвлением (гистология), другие нейтрофильные дерматозы (кожные язвы при болезни Бехчета), галогенодерма (после контакта с бро-

мом или йодом), вегетирующая пузырчатка (гистология и прямая иммуофлюоресценция) и артефакты. Если язвы очень распространенные или многочисленные, можно предположить PAPA-синдром или родственный синдром гиперкальпротектинемия и гиперцинкемия с тысячекратным повышением уровней кальпротектина и цинка [2].

Терапия

Основными направлениями терапии ГП являются мероприятия, помогающие контролировать воспаление и оптимизировать заживление ран. Выбор лечения зависит от множества факторов, в том числе от локализации, количества, размера очагов, наличия внекожных проявлений, ассоциированных заболеваний и побочных эффектов терапии. В большинстве случаев ГП ограничена 1–3 очагами поражения с вовлечением менее чем 5% поверхности тела [5].

Комплексное оптимальное лечение ГП предполагает исключение провоцирующих заболевание факторов, адекватное лечение раны, купирование боли, а также топическую, системную и целенаправленную иммуномодулирующую терапию.

Критериями ответа на терапию являются побледнение эритемы и спад отека по краю раны, а также уменьшение боли. Цель лечения – достигнуть такого результата в течение суток, поскольку боль часто мучительна. Для дальнейшего контроля над ходом заболевания необходимо обращать внимание на болезненность (параметр, значимый также для рецидива) и размеры язвы [2].

Лечение раны и купирование боли

Уход за ранами является неотъемлемой частью лечения. Кожные очаги при ГП являются исключительно болезненными и требуют ежедневной обработки охлажденным стерильным физиологическим раствором или слабым антисептическим раствором. Важно поддерживать оптимальную влажность в ране, в случае выраженной экссудации помогает раствор перманганата калия (1:2000). Нанесение на язвенные очаги сульфасалазина серебра в виде 1% крема обычно успокаивает боль и может способствовать формированию гранулематозной ткани и подавлению роста бактерий [1]. Для устранения боли могут быть назначены топические анальгетики, а также системные Ацетаминофен, нестероидные противовоспалительные препараты и опиаты [5]. При поверхностных очагах иногда используют гидроколлоидные повязки, которые накладывают на 2–3 дня, после чего они рассасываются в очаге. Очистление раны является частью стандартного ухода, но консервативная обработка (ферментативная, аутолитическая или хирургическая) для удаления нежизнеспособных тканей должна выполняться осторожно [5]. Ввиду риска патергической реакции следует избегать агрессивной хирургической обработки, примененной давящих повязок, которые могут прилипать к основанию язвы, и сильных адгезивов.

Местная и внутриочаговая терапия

Местное лечение является важным дополнением системной терапии, способствуя облегчению симптомов. Топическая терапия может быть убедительной для достижения контроля над ограниченным заболеванием в случаях вегетативной ГП, легкой формы язвенной ГП или поверхностной перистомальной ГП. В случаях локализованной ГП часто применяются топические и вводимые внутрь очага кортикостероиды. Фторированной кортикостероидной мази, применяемой для обработки периферии активного очага, возможно, достаточно для заживления вегетативной или перистомальной ГП. При изолированных пустулезных очагах, поверхностных изъязвлениях и перистомальной ГП эффективен такролимус [1]. Благоприятный эффект

при вегетативной ГП оказывают инъекции триамцинолона ацетонида в край очага (5–10 мг/мл 2 раза в неделю), это касается и язвенной ГП в случае устойчивости участка язвы к другим видам терапии. Внутриочаговое введение циклоспорина и такролимуса также является эффективным у отдельных пациентов.

Системная терапия

Терапией 1-й линии считаются системные кортикостероиды, которые применяются при прогрессирующей, тяжелой или обезображивающей болезни (обычно при язвенной или буллезной форме). Вначале они назначаются в достаточно высокой дозе (преднизолон перорально 0,5–1 мг/кг в день, либо метилпреднизолон внутривенно в форме пульс-терапии в дозе 1000 мг/сут). Эффект можно наблюдать в течение 2–3 дней [5]. Применение стероидов в этой дозе продолжают до заметного улучшения, а затем дозу постепенно снижают. Неблагоприятные последствия, возникающие при длительном применении системных кортикостероидов, должны контролироваться, часто ограничивают их длительное использование. Циклоспорин (2,5–5 мг/кг в день) часто применяется в качестве терапии 2-й линии и может быть эффективным, особенно в случаях, устойчивых к кортикостероидам. Сообщалось также об успешном использовании других системных иммунодепрессантов, включая метотрексат, микофенолата мофетил, сульфасалазин и азатиоприн. Однако эффективность этих препаратов не доказана в контролируемых испытаниях. Терапевтические возможности при ГП расширило применение таких методов лечения, как биологические препараты, в частности антагонисты фактора некроза опухоли α , ИЛ-1, ИЛ-12/23. Наиболее убедительные доказательства эффективного использования при ГП имеются в отношении инфликсимаба (5 мг/кг в неделю внутривенно в 0, 2, 6-ю неделю и каждые 6–8 нед) и адалимумаба (40 мг подкожно еженедельно), особенно на фоне ВЗК [4, 15]. Такие препараты, как эфализумаб и алефацепт, также успешно применялись в лечении ГП [16]. Этанерцепт может быть эффективен при лечении рефрактерных случаев ГП, но, по-видимому, обладает меньшей результативностью по сравнению с инфликсимабом в лечении ГП, протекающей на фоне активной болезни Крона [5]. Роль антагонистов ИЛ-1 и ИЛ-12/23 в ведении пациентов с ГП является многообещающей, но ограничена нехваткой доказательств.

Заключение

Прогноз заболевания зависит от варианта ГП, возраста и пола пациента, наличия сочетанного заболевания, а также вида, дозировки и продолжительности терапии, необходимой для контроля заболевания [16]. Хороший прогноз имеют пациенты с вегетативной и перистомальной ГП. В 1-м случае очаги обычно заживают в течение 6 мес с начала терапии при щадящем режиме лечения, во 2-м больные часто хорошо отвечают на местную и внутриочаговую терапию. Полная ремиссия и разрешение очагов у пациентов с пустулезной формой ГП происходят, если удается стабилизировать течение сложного ВЗК, которое обычно сопутствует этой форме ГП. Худший прогноз имеет тяжелая хроническая язвенная форма ГП, для которой характерно плохое состояние больного и высокий уровень смертности. Неблагоприятный прогноз имеют также пациенты с буллезной формой ГП на фоне заболевания крови.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interest.

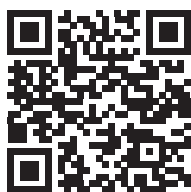
Литература/References

1. Powell FC, Hackett BC, Walach D. Гангренозная пиодермия. Дерматология Фитцпатрика в клинической практике. Глава 33-я. 2-е изд. Перевод с англ. М.: Изд-во Панфилова, 2015; с. 411-20

- [Powell FC, Hackett BC, Walach D. Gangrenous pyoderma. Fitzpatrick Dermatology in Clinical Practice. Chapter 33. 2nd ed. Translated from English. Moscow: Panflor Publishing, 2015; p. 411-20 (in Russian)].
- Sunderkötter C. Pyoderma gangrenosum. Vaskulitis und Vaskulopathien. Braun Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie. 6 Auflage. Band 1. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2012; s. 1081-5.
 - Wollina U. Pyoderma gangrenosum – a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:19.
 - Bhat RM. Pyoderma gangrenosum: An update. *Indian Dermatol Online J.* 2012;3(1):7-13.
 - Alavi A, French LE, Davis MD, et al. Pyoderma Gangrenosum: An Update on Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(3):355-72.
 - Ruocco E, Sangiuliano S, Gravina AG, et al. Pyoderma gangrenosum: An updated review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(9):1008-17.
 - Su WP, Davis MD, Weenig RH, et al. Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol.* 2004;43(11):790-800.
 - Bhat RM, Nandakishore B, Sequeira FF, et al. Pyoderma Gangrenosum: An Indian perspective. *Clin Exp Dermatol.* 2011;36(3):242-7.
 - Tinoco MP, Tamler C, Maciel G, et al. Pyoderma Gangrenosum following isotretinoin therapy for acne nodulocystic. *Int J Dermatol.* 2008;47(9):953-6.
 - Wang HY, French LE, Shear NH, et al. Drug-Induced Pyoderma Gangrenosum: A Review. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(1):67-77.
 - Hughes AP, Jackson JM, Callen JP. Clinical features and treatment of peristomal pyoderma gangrenosum. *JAMA.* 2000;284(12):1546-8.
 - Kim TH, Oh SY, Myung SC. Pyoderma gangrenosum of the penis. *J Korean Med Sci.* 2009;24(6):1200-2.
 - Parren LJMT, Nellen RJJ, van Marion AMW, et al. Penile pyoderma gangrenosum: Successful treatment with colchicines. *Int J Dermatol.* 2008;47:7-9.
 - Bhat RM, Shetty SS, Kamath GH. Pyoderma gangrenosum in childhood. *Int J Dermatol.* 2004;43:205-7.
 - Cohen PR. Neutrophilic dermatoses: A review of current treatment options. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10(5):301-12.
 - Miller J, Yentzer BA, Clark A, et al. Pyoderma gangrenosum: A review and update on new therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(4):646-54.

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.07.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 11.10.2021



OMNIDOCTOR.RU