



УДК 616.5-002.4-08:615.035.1

**Е.Ю. ЧАШКОВА<sup>1</sup>, Л.Р. ШЕДОЕВА<sup>1,2</sup>, Л.Г. ЧХЕНКЕЛИ<sup>2</sup>, В.Е. ПАК<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1

<sup>2</sup>Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1

## Опыт локального применения инфликсимаба при гангренозной пиодермии

**Чашкова Елена Юрьевна** — кандидат медицинских наук, врач-колопроктолог, заведующая отделом реконструктивной хирургии, тел. +7-902-515-54-16, e-mail: eyuch@rambler.ru<sup>1</sup>

**Шедоева Людмила Руслановна** — аспирант кафедры госпитальной хирургии с курсом нейрохирургии, мнс, тел. +7-924-609-12-89, e-mail: cristal608@yandex.ru<sup>1,2</sup>

**Чхенкели Леван Гурамович** — аспирант, кафедра госпитальной хирургии с курсом нейрохирургии, тел. +7-950-102-06-93, e-mail: levan.chkhenkeli@rambler.ru<sup>2</sup>

**Пак Владислав Евгеньевич** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом нейрохирургии, заведующий отделением колопроктологии ИОКБ, тел. +7-902-516-78-51, e-mail: pak\_ve@iokb.ru<sup>2</sup>

*В статье представлен результат лечения пациентки, страдающей болезнью Крона толстой кишки и тяжелой распространенной гангренозной пиодермией, безуспешно леченной более 2 лет у разных специалистов. На фоне проводимой базисной терапии выполнена сигмостомия и местное введение блокаторов TNF-α. Получен положительный результат в виде полного заживления зоны поражения.*

**Ключевые слова:** болезнь Крона, гангренозная пиодермия, инфликсимаб.

**E.Yu. CHASHKOVA<sup>1</sup>, L.R. SHEDOEVA<sup>1,2</sup>, L.G. CHKHENKELI<sup>2</sup>, V.E. PAK<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Research Centre of Reparative and Restorative Surgery, East Siberian Research Centre, Academy of Medical Science, Borcov Revolucii St. 1, Irkutsk, Russian Federation 664003

<sup>2</sup>Irkutsk State Medical University, Krasnogo Vosstaniya St. 1, Irkutsk, Russian Federation 664003

## Experience of the local using of infliximab in pyoderma gangrenosum

**Chashkova E.Yu.** — Cand. Med. Sc. Coloproctologist, Head of Laboratory of Reconstructive and Restorative Surgery, tel. +7-902-515-54-16, e-mail: eyuch@rambler.ru<sup>1</sup>

**Shedoeva L.R.** — Postgraduate Student of the Department of Hospital Surgery with the Course of Neurosurgery, tel. +7-924-609-12-89, e-mail: cristal608@yandex.ru<sup>1,2</sup>

**Chkhenkeli L.G.** — Postgraduate Student of the Department of Hospital Surgery with the Course of Neurosurgery, tel. +7-950-102-06-93, e-mail: levan.chkhenkeli@rambler.ru<sup>2</sup>

**Pak V.E.** — Cand. Med. Sc., Associate Professor of the Department of Hospital Reconstructive Surgery with a course Neurosurgery, Head of department of coloproctology, tel. +7-902-516-78-51, e-mail: pak\_ve@iokb.ru<sup>2</sup>

*The article presents the result of the treatment of a patient with Crohn's disease and severe widespread pyoderma gangrenosum. The patient had been treated unsuccessfully longer than for two years by different specialists. The patient underwent the basic therapy and sigmoidostomy. The local injections of TNF-α blockers were performed. The affected area was completely healed.*

**Key words:** Crohn's disease, pyoderma gangrenosum, Infliximab.

### Актуальность

Гангренозная пиодермия (gangrenous pyoderma) относится к редким (0,5-2% больных) [1] и тяжелым проявлениям воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Описание датируется 1930 годом (L. Brusting, W. Goeckerman, O'Leary из клиники Mayo) [2, 3]. Под гангренозной пиодермией понимают появление болезненной гнойной пустулы или фурункулоподобных высыпаний на коже нижних конечностей или на других участках тела, которые трансформируются в гнойную некротическую язву с красным ободком, увеличивающуюся в размерах путем эксцентрического роста, имеющую различные формы и размеры [1, 3]. Морфологической основой является гранулематозный ангиит с тромбозом [1, 3, 4]. У пациентов с болезнью Крона (БК) часто (25-80%) возникают периаанальные поражения, которые ухудшают течение заболевания и являются прогностически неблагоприятными. По данным разных авторов, в 29-41% случаев периаанальные поражения сочетаются с вовлечением в процесс толстой кишки и/или в 12-51,8% случаев — тонкой кишки [5-7]. Внекишечные проявления развиваются у 26-54% больных, страдающих БК, и чаще встречаются при поражении толстой кишки и прямой. Существует широкий диапазон периаанальных проявлений, что существенно замедляет первичную диагностику БК [6, 7]. Нередко основные признаки болезни отсутствуют или протекают субклинически, а внекишечные проявления, которые являются тяжелым и агрессивным показателем заболевания, могут возникать при обострении ВЗК, предшествовать им или развиваться в период ремиссии заболевания [1, 6, 8]. Учитывая аутоиммунный генез заболевания, лечение внекишечных проявлений болезни Крона достаточно сложное, предполагает усиление основной терапии, увеличение доз лекарственных препаратов или подключение новых. Однако иногда внекишечные проявления принимают резистентное течение и прогрессируют независимо от активности кишечных проявлений. При гангренозной пиодермии, не ассоциированной с ВЗК, наиболее эффективными средствами считают кортикостероиды [6]. При отсутствии ответа возможна пульс-терапия кортикостероидами, а также применение циклоспорина и такролимуса [1, 3], пересадка кожи, что также не всегда эффективно. В небольшом американском плацебо-контролируемом исследовании продемонстрирована эффективность системного применения инфликсимаба, которая может рассматриваться в качестве препарата выбора при лечении гангренозной пиодермии у пациентов с болезнью Крона [2, 9]. Исследований по местному применению инфликсимаба при гангренозной пиодермии в доступной литературе мы не нашли.

**Цель сообщения** — показать возможность лечения тяжелой, резистентной к базисной терапии прогрессирующей формы гангренозной пиодермии, местным введением блокаторов TNF- $\alpha$ . Предложенный вариант лечения способствовал полному заживлению обширных и длительно существующих ран промежности.

### Материалы и методы

**Пациентка Т., 74 года**, в 2010 г. выявлена болезнь Крона толстой кишки, назначена базисная терапия с положительным эффектом (сульфасалазин 2 г/сут., азатиоприн 100 мг/сут.). В течение следующего года появился гнойно-некротический дерматит промежности с тенденцией к распространению. В течение 2 лет неоднократно обследова-

лась и лечилась у дерматолога, гинеколога — без эффекта: зона поражения увеличивалась, сохранялся постоянный выраженный болевой синдром, обильное гнойное отделяемое из ран с характерным запахом, что не позволяло пациентке самостоятельно себя обслуживать в быту и передвигаться, даже минимальная двигательная активность приносила мучительные боли. Злокачественное поражение кожи исключено. В июне 2012 года в связи с острой задержкой мочи по экстренным показаниям наложена эпицистостома. В отделение колопроктологии ИОКБ поступила в январе 2013 года с тяжелым распространенным поражением промежности, половых губ, паховых областей, крестцово-копчиковой области с гнойным отделяемым и неприятным запахом, в состоянии хронического вялотекущего сепсиса, хронической интоксикации, с выраженным болевым синдромом (рис. 1, 2).

Каловые массы, оформленные 1 раз в сутки, без видимых патологических примесей. По эндоскопической картине (толстая кишка осмотрена до купола слепой кишки) — активности болезни Крона нет. Проведена инфузионно-корригирующая терапия, для временного отключения естественного пассажа кала по кишке наложена петлевая сигмостома из местного доступа, выполнена полнослойная биопсия тканей промежности, некротические ткани удалены острым путем. Учитывая опыт ряда исследователей [10-13] и наш собственный опыт успешного локального лечения периаанальных свищей блокаторами TNF- $\alpha$  (Ремикейд), выполнено местное введение препарата инфликсимаб в дозе 300 мг в область поражения (рис. 3). Диагноз гангренозной пиодермии был подтвержден гистологически: фиброзная и грануляционная ткань с гнойно-продуктивным гранулематозным воспалением, участки эпителизации многослойным плоским эпителием с псевдоэпителиоматозной гиперплазией. Казеозный некроз, эпителиоидные гранулемы отсутствуют, МБТ (-), грибковой микрофлоры нет. В послеоперационном периоде продолжена базисная терапия, симптоматическая терапия, выполнялись ежедневные перевязки с протеолитическим ферментом — имозимазой. Имозимаза — это растворимый протеолитический ферментный препарат пролонгированного действия для лечения гнойно-воспалительных и инфекционных заболеваний. Активные компоненты фермента обеспечивают энзиматический лизис белков только нежизнеспособных некротизированных тканей, независимо от локализации и этиологии воспалительного патологического процесса. Данный препарат разрешен к клиническому применению после успешного проведенных широких клинических испытаний. Положительный опыт применения был получен не только в хирургии, но и в смежных с хирургией специальностях [14-19]. Далее — продолжено местное введение инфликсимаба (Ремикейда) в дозе 300 мг, (всего три раза: 0, 2 и 6 недели), базисная терапия БК.

### Результаты

На фоне лечения отмечена выраженная положительная динамика в виде полной эпителизации раневой поверхности: на 8-е сутки рана очистилась, продукция серозного отделяемого значительно уменьшилась, появились молодая грануляционная ткань и островки эпителизации (рис. 4), через 14 дней — большое количество грануляций, эпителизация от краев раны, болевой синдром значительно уменьшился, что позволило пациентке самостоятельно передвигаться (рис. 5), через 6 недель —



практически полная эпителизация раневой поверхности, отделяемого из раны нет, раневая поверхность чистая, сухая (рис. 6).

Пациентка выписана на 22-е сутки после некрэктомии. Болевой синдром в промежности отсутствует, пациентка самостоятельно себя обслуживает, реабилитирована в обществе (рис. 7, 8).

#### Обсуждение

Лечение гангренозной пиодермии представляет собой непростую задачу и определяется конкретной клинической ситуацией, в ряде случаев приходится принимать нестандартные решения. Продемонстрирован успешный опыт местного введения блокато-

ров TNF- $\alpha$  — инфликсимаб (Ремикейд) у пациентки с крайне тяжелым агрессивным внекишечным проявлением болезни Крона. Следует отметить, что локализация поражения в области промежности встречается крайне редко, чаще поражаются конечности [1, 2, 6]. Зона локализации в нашем наблюдении продиктовала необходимость отключения пассажа мочи и кала естественным путем. Лечение гангренозной пиодермии у больных ВЗК с локальным применением биологической терапии — блокаторов TNF- $\alpha$  — расширяет возможности лечения в сложных и нетипичных случаях заболевания.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Барышников Е.Н., Нейман К.П. Гангренозная пиодермия при

Management. — 2007. — Vol. 3, № 2. — P. 301-308.

2. Габитов С.З., Юнусов Р.В., Митронин М.И. и др. Клинический случай гангренозной пиодермии // Практическая медицина. — 2011. — № 3-1 (50). — С. 47-50.

11. Corrado R., Ferdinando F., Siro B. et al. Treatment of perianal fistulas in Crohn's disease by local injections of antibody to TNF- $\alpha$  accounts for a favourable clinical response in selected case: A pilot study // Scandinavian journal of gastroenterology. — 2006. — Vol. 41. — P. 1064-1072.

3. Масюкова С.А., Фролова Л.И., Ильина И.В. и др. Случай развития гангренозной пиодермии у больного распространенной склеродермией, трудно поддающейся лечению // Современный проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. — 2010. — № 5. — С. 67-70.

12. Poggioli G., Laureti S., Pierangeli F. et al. Local injection of Infliximab for the treatment of perianal Crohn's disease // Diseases of the colon and rectum. — 2005 April. — Vol. 48, № 4. — P. 768-774.

4. Циммерман Я.С., Циммерман И.Я. Кожные симптомы и синдромы при болезнях органов пищеварения // Клиническая медицина. — 2012. — № 3. — С. 13-18.

13. Biancone L., Gretella M., Tosti C. et al. Local injection of Infliximab in the postoperative recurrence of Crohn's disease // Gastrointestinal endoscopy. — 2006. — Vol. 63, № 3. — P. 486-492.

5. Сокуренок С.И., Борисова Т.В., Семендяева М.Е. и др. Клиническое наблюдение пациента с преобладанием дерматологических проявлений при неспецифическом язвенном колите // Клиническая практика. — 2012. — № 3. — С. 36-41.

14. Григорьев Е.Г., Коган А.С. Хирургия тяжелых гнойных процессов. — Новосибирск: Наука, 2000. — 314 с.

6. Михайлова З.Ф. Системная патология при хронических воспалительных заболеваниях кишечника // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2010. — № 3. — С. 95-98.

15. Гумеров Р.Р. Локальный пролонгированный протеолиз в лечении абсцессов живота: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 2001. — 24 с.

7. Щукина О.Б., Макарова Е.А. Перианальная болезнь Крона: диагностика и медикаментозная терапия // Фарматека. — 2008. — № 13 (167). — С. 22-29.

16. Нецаев Е.В. Сочетанное применение физических и химических методов санации брюшной полости в лечении разлитого гнойного перитонита: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 1998. — 24 с.

8. Халиф И.Л., Лоранская И.Д. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона), клиника, диагностика и лечение. — Москва: Миклош, 2004. — 88 с.

17. Чашкова Е.Ю., Пак В.Е., Нестеров И.В. и др. Пролонгированный интестинальный протеолиз в комплексной терапии неспецифического язвенного колита // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1998. — № 4. — С. 61-66.

9. Brooklyn T.N., Dunnill M.G.S., Shetty A. et al. // Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial // Gut. — 2006. — Vol. 55, № 4. — P. 505-509.

18. Гумеров Р.Р., Малышев А.В., Князева В.Н. и др. Лизис денатурированных белковых субстратов иммобилизованными протеиназами // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. — 2003. — № 5. — С. 142-149.

10. Poggioli G., Laureti S., Campieri M. et al. Infliximab in the treatment of Crohn's disease // Therapeutics and Clinical Risk

19. Grigoryev E.G., Kogan A.S., Kolmakov S.A. et al. Immobilized proteinases in the treatment of diffuse purulent peritonitis // International Surgery. — 1998. — Vol. 83, № 3. — P. 245-249.

## ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС ЖУРНАЛА «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

В КАТАЛОГЕ «РОСПЕЧАТЬ» 37140

В РЕСПУБЛИКАНСКОМ КАТАЛОГЕ ФПС «ТАТАРСТАН ПОЧТАСЫ» 16848