

© Коллектив авторов, 2010
УДК 616.5-002.4-089

В.М.Седов, Д.Ю.Андреев, Б.А.Парамонов, А.М.Мухтарова, А.Ю.Клюжник

«ГАНГРЕНОЗНАЯ ПИОДЕРМИЯ» КАК ХИРУРГИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА

Кафедра факультетской хирургии (зав. — проф. В.М.Седов) ГОУВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет» МЗСР РФ

Ключевые слова: пиодермия, хирургия.

Нейтрофильный дерматоз — группа воспалительных заболеваний, для которых характерны феномен патергии (запуск воспалительного процесса после травмы) и наличие неинфекционных нейтрофильных инфильтратов кожи [48]. Одной из форм этого вида дерматоза является гангренозная пиодермия (ГП), обычно проявляющаяся язвами голеней с выраженным болевым синдромом. ГП впервые была описана L.Brocq в 1908 г. и позднее более детально L.A.Brunsting и соавт. в 1930 г. [6]. Название сложилось исторически и является весьма условным, так как, по современным данным, заболевание не является ни гангреной, ни пиодермией.

Точные эпидемиологические данные о ГП отсутствуют. С наибольшей частотой она встречается в возрасте 20–50 лет, причем среди пациентов преобладают женщины. У детей и подростков бывает только в 4%. Изредка сообщалось о случаях ГП у пожилых людей. Общая частота заболевания составляет 3–10 случаев на 1 млн населения в год [35, 50].

Взгляды на этиологию заболевания менялись. Изначально причиной считалась инфекция на фоне ослабленного иммунитета [6]. R.K.Fulbright и соавт. [17] высказали гипотезу, что ГП возникает вследствие извращенного иммунного ответа на еще неустановленные антигены. Отложения белков в сосудах кожи в областях поражений при ГП наводили на мысль о реакции, подобной феномену Артюса [45].

В серии из 86 пациентов с ГП большинство (78%) больных имели сопутствующие системные заболевания [35]. При этом самыми распространенными из них (37%) были артриты. На втором месте по частоте (36% больных) — воспалительные заболевания кишечника — хронический язвенный колит и болезнь Крона. Интересно, что при этом половина больных с артритом имели воспалительные заболевания кишечника.

Точная связь ГП и воспалительных заболеваний кишечника пока неизвестна. Частота ГП у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника достигает 1,2–5% [19]. Ввиду того, что неоднократно сообщалось об аутоантителах к кожным и кишечным антигенам, перекрестно реагирующие антигены в кишечнике и коже могут быть ответственны за вторичные кожные проявления [46]. Из стула больных с ГП были выделены эпидермолитические протеазы [43]. Кроме того, сыворотка больного с ГП при введении ее морским свинкам-альбиносам вызывала у них язвы, подобные пиодермическим [13], однако патогенетическая значимость этих фактов неизвестна. L.Driessen и H.van Saene [14] успешно вылечили двух больных с ГП с длительными существующими язвами, резистентными к другим формам терапии, путем элиминации у них *E. coli* за счет селек-

тивной деконтаминации пищеварительного тракта. Авторы предположили, что у этих бактерий имеются антигены, перекрестно реагирующие с антигенами кожи. Полное удаление пораженного кишечника (проктоколектomia) приводило к полному и стойкому заживлению кожных поражений [20, 35]. При колэктомии с сохранением пораженной прямой кишки кожные поражения часто сохраняются; было высказано предположение, что это происходит из-за сохранения антигенов толстой кишки [20].

Сообщалось о нейтрофильной дисфункции у больных с ГП (дефекты хемотаксиса, гиперреактивность, искаженные интегриновые осцилляции на нейтрофилах) и о повышенной экспрессии интерлейкинов-8 [31] и -16 [29]. По-видимому, механизмы защиты эпидермиса от нейтрофильной инфильтрации являются недостаточными, что и приводит к некрозу [50].

Связь ГП и артритов была хорошо исследована R.J.A.Holt и соавт. [21]. Артрит и ГП могут сочетаться с воспалительным заболеванием кишечника или быть в отдельной ассоциации. Описаны различные виды артритов при ГП. Наиболее частым вариантом является необычный, прогрессирующий, эрозивный серонегативный артрит, не связанный с HLA-B27, псориазом и синдромом Рейтера. Обычно этот тип артрита поражает суставы асимметрично и может вызывать их деформацию. Как правило, вовлекаются крупные суставы (коленные, голеностопные, лучезапястные). Такой вид суставных поражений напоминает поражение суставов у больных с воспалительными заболеваниями кишечника без ГП. У некоторых пациентов обострения артрита совпадают с появлением кожных поражений. Было отмечено исчезновение артрита после удаления пораженного отдела толстой кишки у больных с воспалительными заболеваниями кишечника [35]. Случаи сопутствующего ГП классического серопозитивного ревматоидного артрита также были описаны, но встречаются реже, чем серонегативный артрит [35]. Кроме того, сообщалось о случаях серонегативного HLA-B27 — позитивного спондилоартрита, сочетающегося с ГП [32].

ГП также возникала на фоне гепатита С и широкого спектра лимфопролиферативных заболеваний, включающих моноклональные гаммопатии, лейкомию, лимфому и миелодиспластический синдром [50].

ГП является типичным клиническим проявлением так называемого PAPA-синдрома (аббревиатура от Pyogenic sterile Arthritis, Pyoderma gangrenosum, and Acne), также известного как семейный рецидивирующий артрит [29]. Для этого аутосомного доминантного наследственного заболевания характерна, как следует из названия, триада симптомов — стерильный гнойный артрит (иногда диагностируется как

остеомиелит, что приводит к ошибочным оперативным вмешательствам), гангренозная пиодермия и акне — поражение сальных желез воспалительного характера в виде фолликулов, папул и пустул. Причиной PAPA-синдрома являются мутации гена PSTPIP1 в 15-й хромосоме, задействованного в регуляции воспалительного ответа [49].

ГП может возникать и вследствие терапии некоторыми лекарственными препаратами, такими как пропильтиоурацил, пегфилгастрим — гранулоцит-стимулирующий фактор и gefitinib — блокатор рецептора эпидермального фактора роста [50].

Язвы при ГП наиболее часто встречаются на голенях. Они могут возникать и на других участках тела — сообщалось об их появлении на груди, руках, туловище, голове, шее и на перистомальной коже. Внекожные проявления включают поражения слизистой оболочки верхних дыхательных путей, глаз, слизистой оболочки гениталий, стерильные нейтрофильные инфильтраты легких, инфильтраты селезенки и нейтрофильный миозит. Как еще одно внекожное проявление ГП, можно отметить и лизис кортикального слоя кости, прилежащей к пиодермической язве [50].

Развитие ГП является серьезным осложнением пластических операций на молочной железе и других хирургических вмешательств [17, 23]. При этом зоны с выраженной подкожной клетчаткой имеют, по-видимому, больший риск подобных осложнений [50].

Типичное начало пиодермической язвы — фолликулярная пустула с быстрым ростом и некрозом окружающих тканей. Другой вариант характерного начала заболевания — появление язвы на месте поврежденной кожи (феномен патергии). Кожа вокруг язвы инфильтрирована и отечна. В типичных случаях края язвы подрыты, имеют фиолетовую или синюшную окраску. Растущие язвы окружены зоной эритемы. Отделяемое из язв имеет гнойный характер, быстро приобретает дурной запах из-за вторичной инфекции. Для этих язв характерен выраженный болевой синдром [6, 46].

В зависимости от клинической картины, скорости прогрессирования, связи с системными заболеваниями ГП была разделена на 4 клинических варианта: язвенная, пустулезная, буллезная и вегетирующая [36]. Обычно у больного имеется один из вариантов заболевания, но иногда наблюдается и сочетание разных клинических типов ГП.

Язвенная ГП — наиболее распространенная форма с типичной клиникой заболевания.

Пустулезная ГП характеризуется тем, что пустулы не превращаются в язвы, а «замирают» на этой стадии. Такие болезненные пустулы, расположенные преимущественно на туловище и разгибательной поверхности конечностей, могут существовать у пациентов месяцами. Эта форма ГП наблюдается, главным образом, в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника; выраженность клинических проявлений часто коррелирует с активностью этих заболеваний [44].

Буллезная ГП. Проявляется в виде пузырей, растущих по своей окружности. После их прорыва возникают язвы, которые являются более поверхностными, чем в классическом варианте, но все равно имеют синеватые подрытые края. При этой форме чаще поражаются лицо и руки, чем ноги. Часто сочетается со злокачественными заболеваниями крови [5].

Вегетирующая ГП, иначе называемая поверхностной гранулематозной пиодермией, представляет собой медленно прогрессирующую форму. Представляют собой изъязвленные бляшки синевато-красного цвета, резко ограниченные от окружающей здоровой кожи, приподнятые над ее поверхностью и имеющие неправильные округлые очертания. В

отличие от классической язвенной ГП, многие больные не имеют сопутствующих системных заболеваний. Тем не менее, по данным S.M.Langan и F.C.Powell [27], 18% этих пациентов имели такие заболевания, как сахарный диабет, ревматоидный артрит, хроническая лимфоцитарная лейкемия, истинная полицитемия, парапротеинемия и саркоидоз легких.

Диагноз ГП основывается, прежде всего, на клинических данных и подкрепляется данными гистологического исследования при биопсии. Так как большинство больных с ГП имеют сопутствующие системные заболевания, следует провести исследования для их выявления [55]. Специфические для ГП лабораторные параметры отсутствуют, однако у пациентов часто наблюдаются нейтрофильный лейкоцитоз и повышенная СОЭ [48]. Гистологические данные при ГП неспецифичны и изменяются в зависимости от стадии раневого процесса. Начальные поражения представляют собой глубокий гнойный фолликулит с плотной нейтрофильной инфильтрацией. Примерно в 40% случаев можно выявить лейкоцитокластический васкулит. Была описана ГП с некротизирующим гранулематозным воспалением [33, 45]. Эти данные иллюстрируют сложность диагностики, основанной только на гистологических данных, так наблюдались случаи совместного существования ГП и системного некротизирующего васкулита. Таким образом, диагноз ГП ставится путем исключения других возможных заболеваний.

Дифференциальная диагностика весьма затруднительна. Ошибочный диагноз может иметь серьезные последствия, так как лечение ГП может быть противопоказано при других заболеваниях, вызывающих кожные изъязвления, например, при инфекционных или злокачественных процессах [48].

Следующие группы заболеваний могут имитировать клинические проявления ГП:

- 1) трофические язвы венозной этиологии. Обычно значительно менее болезненные, чем язвы при ГП;
- 2) васкулиты. Кожные изъязвления являются характерным проявлением нескольких васкулитов.

При гранулематозе Вегенера типично появление язв, напоминающих ГП, на лице. Интересно, что многие случаи так называемой «злокачественной пиодермии» — заболевания с изъязвлением лица и шеи, текущего более злокачественно, чем ГП, — фактически являются проявлением гранулематоза Вегенера [18]. Гистологически обнаруживают некротический васкулит и гранулему из гранулоцитов, преимущественно нейтрофильных, лимфоцитов и плазмочитов, среди которых встречаются гигантские клетки [1].

Криоглобулинемический васкулит может иметь место при криоглобулинемии II (моноклональная и поликлональная) и III (поликлональная) типов. При гистологическом исследовании — лейкоцитокластический васкулит [48].

У больных с системным или кожным узелковым полиартериитом могут наблюдаться быстро прогрессирующие кожные язвы, имитирующие ГП. Имеются характерные гистологические изменения (воспаление артерий среднего и малого диаметра), но часто требуются повторные биопсии из-за сегментарного поражения сосудов [48].

Белая атрофия кожи (ливедоидный васкулит) характеризуется окклюзирующим тромбозом посткапиллярных венул, что приводит к крайне болезненным, медленно заживающим язвам, поражающим, прежде всего, нижние конечности. Гистологически наблюдается поверхностное перисосудистое воспаление с минимальными признаками гиперчувствительности при иммунофлюоресценции и интрамуральным отложением гиалина. При присоединении вторичной инфек-

ции данное состояние легко спутать с ГП даже при гистологическом анализе [48].

В эту же группу следует отнести язвы при ревматоидном васкулите;

3) онкологические заболевания с кожными изъязвлениями: гистиоцитоз из клеток Лангерганса, лимфомы и лейкомия;

4) первичные кожные инфекции: глубокие микозы (например споротрихоз), кожный туберкулез и др.;

5) язвы, вызванные лекарственными препаратами, например развитие изъязвлений нижних конечностей при длительном лечении гидроксимочевинной;

6) другие воспалительные заболевания: липоидный некробиоз, кальцифилаксия, синдром Марторелла.

Приступая к **лечению ГП**, необходимо провести терапию сопутствующих системных заболеваний, так как их эффективное лечение часто приводит к значительному регрессу ГП [42].

Для больных с большой площадью поражения или быстро прогрессирующим течением ГП обязательной является системная терапия. Однако в настоящее время нет общепринятых принципов ее проведения. Тем не менее, основываясь на предполагаемой аутоиммунной природе заболевания, для начальной терапии широко используются кортикостероиды, например преднизолон, 1–2 мг на 1 кг массы больного в день [36, 46, 50]. Начальная терапия высокими дозами кортикостероидов преследует цель предотвратить прогрессирование и быстро остановить воспаление. Еще более быстрый эффект имеет пульсовая терапия сверхвысокими дозами кортикостероидов (1 г метилпреднизолона в сутки, в виде 4-часовых внутривенных инфузий на протяжении 5 дней, ежедневно, с последующим назначением 40–60 мг преднизолона в день перорально с постепенным снижением дозы) [16, 25, 37]. Для пульсовой терапии, кроме метилпреднизолона, также использовался и дексаметазон [38]. Поскольку это лечение может иметь фатальные побочные эффекты у сердечно-сосудистых больных, принимающих диуретики, необходим тщательный отбор пациентов.

Циклоспорин А является ингибитором активации Т-лимфоцитов. В отличие от других иммуносупрессантов препарат не вызывает значительной миелосупрессии. Иммуносупрессорная терапия циклоспорином А после начальной стероидной терапии или в сочетании с ней стала общепринятым методом лечения при ГП с обширными поражениями. Во многих случаях стероиды могут быть полностью заменены циклоспорином А. Была показана эффективность 2–3 мг циклоспорина А на 1 кг массы тела в сутки [30]. Потенциальные побочные эффекты включают гипертензию, гирсутизм, тремор, нарушение функций печени и почек и риск развития лимфомы [38]. Этот препарат вызывает ранний ответ, но не влияет на частоту рецидивов [47]. Поэтому комбинация с другими препаратами может стать необходимой даже после начальной положительной реакции на монотерапию циклоспорином А.

В лечении ГП применяются препараты из группы сульфаниламидов (сульфасалазин, сульфацидидин) и сульфонов (дапсон). Механизм эффективности этих препаратов при ГП не полностью понятен, но, по-видимому, связан с их способностью ингибировать хемотаксис нейтрофилов [38].

Сульфасалазин исторически был первым препаратом, использовавшимся для лечения ГП. Он был эффективен у 9 из 12 пациентов в дозировке 1–4 г/день. Сульфацидидин, метаболит сульфасалазина, с успехом применялся даже у тех пациентов, которые не реагировали на сульфасалазин [10].

Дапсон является самым распространенным противолепрозным средством и в этих целях назначается в дозах 50–100 мг/день. Для лечения ГП эффективен в дозировках вплоть до 200 мг/день (только для пациентов с нормальным уровнем глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы). Дапсон ингибирует миграцию нейтрофилов, образование активных форм кислорода и оказывает много других противовоспалительных действий [36, 37]. При терапии дапсоном требуется регулярный мониторинг пациентов из-за опасности метгемоглобинемии.

Клофазимин — краситель на основе феназина — также является лепростатическим и туберкулостатическим препаратом, который используется при неэффективности терапии дапсоном. Он связывается с микобактериальной ДНК и, кроме того, обладает противовоспалительным свойством, которое объясняют его способностью стимулировать фагоцитоз и, блокируя образование гипохлорной кислоты, уменьшать хлорирование белков нейтрофилами. Для лечения ГП эффективен в дозах 300–400 мг/день (обычная дозировка при лечении лепры составляет 100 мг/день). Обычным побочным эффектом препарата является окрашивание кожи в красный цвет [2].

Миноциклин — еще один антимикробный препарат, обладающий положительным свойством при ГП. Используется в дозировке 200–300 мг/день. Эффект проявляется спустя несколько недель независимо от тяжести заболевания или сопутствующих заболеваний. Эффективность миноциклина при ГП, возможно, связана с противовоспалительным действием тетрациклинов вследствие подавления хемотаксиса нейтрофилов [10].

Талидомид обладает антиангиогенными и противовоспалительными свойствами вследствие подавления фактора некроза опухоли альфа, основного фактора роста фибробластов и хемотаксиса нейтрофилов. При лечении ГП препарат был эффективен при пероральном приеме в дозировке 100–400 мг/день [16, 38]. Побочные эффекты включают периферическую сенсорную невропатию, проявляющуюся дис- и парестезиями. Является тератогенным препаратом, поэтому противопоказан всем женщинам детородного возраста [50].

Колхицин, ингибитор волокон митотического веретена с противовоспалительными свойствами, использовался в лечении двух больных с ГП из Греции [50]. Он может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с преднизолоном, в зависимости от тяжести заболевания. Его применение могут ограничивать побочные эффекты, связанные с желудочно-кишечным трактом.

Азатиоприн — цитотоксический препарат, обычно назначается в дозе 100–150 мг/день как заместитель стероидов, так как лишен их побочных эффектов. Важный недостаток препарата в том, что его действие начинается спустя 2–4, а иногда и 8–12 нед от начала приема. Поэтому его назначают в указанной дозировке совместно с 100 мг/день метилпреднизолона; последний может быть постепенно отменен, когда азатиоприн начнет действовать. Подобный подход был применен и в сочетании с аутодермопластикой, что привело к полному заживлению пиодермических язв через 16 нед [16]. На протяжении лечения необходимо следить за картиной крови и уровнем трансаминаз [36, 37, 46]. Метаболизм азатиоприна варьирует в широких пределах из-за распространенного генетического полиморфизма тиопурин метилтрансферазы, главного фермента метаболизма азатиоприна. Назначение азатиоприна совместно с сульфасалазином является хорошим выбором в случаях, когда ГП

развивается на фоне язвенного колита или болезни Крона [50].

Еще один цитотоксический препарат, использовавшийся при лечении ГП, это циклофосфамид. Короткий интенсивный курс терапии циклофосфамидом, за которым следует назначение азатиоприна или метотрексата, является эффективным лечением болезни Крона, рефрактерной к стероидам. В случаях ГП, ассоциированной с болезнью Крона, при использовании этой схемы лечения удавалось достичь долгосрочных (вплоть до 30 мес) ремиссий [41]. Рекомендуемые «дерматологические» дозировки циклофосфамида для лечения тяжелой ГП составляют 1 г/нед внутривенно в течение первых 3 нед, затем 1–2 мг/(кг·день) перорально в комбинации с низкими дозами кортикостероидов. Альтернативой является назначение циклофосфамида в «ревматологическом» режиме: 0,5–1,0 г каждые 4 нед на протяжении 3–6 мес. К недостаткам лечения ГП циклофосфамидом относятся более позднее, чем при ревматических заболеваниях, наступление клинического эффекта (обычно через несколько недель) и частые рецидивы после прекращения терапии [16].

Хлорамбуцил является менее токсичным, но еще медленнее действующим алкилирующим средством, чем циклофосфамид [38]. Показаны хорошие результаты лечения ГП при его пероральном приеме в дозе 2–4 мг/день. Первые признаки улучшения наблюдались после 6–8 нед приема [16].

К новым препаратам для лечения ГП относятся мофетил микофенолат, натрия микофенолат, инфликсимаб, этанерцепт и такролимус.

Мофетил микофенолат сам по себе неактивен, но быстро гидролизует и превращается в активное вещество — микофеноловую кислоту. Последняя избирательно подавляет пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, а также синтез антител, адгезию и миграцию лимфоцитов. При дозировке мофетила микофенолата 2 г/день риск побочных эффектов, связанных с печенью или почками, очень низок. Препарат с успехом использовался при лечении рефрактерных язв при ГП и перистомальной ГП [12]. Однако не так давно было доложено о случае стафилококкового и псевдомонадного сепсиса у пациента с ГП, получавшего лечение мофетил микофенолата [28].

Покрытый кишечнорастворимой оболочкой натрия микофенолат является более совершенным источником микофеноловой кислоты. При метаболизме 720 мг этого препарата образуется столько же микофеноловой кислоты, сколько при метаболизме 1000 мг мофетила микофенолата. Последние исследования показывают, что препарат является не менее безопасным, чем мофетил микофенолат [7].

Инфликсимаб представляет собой химерное моноклональное антитело к фактору некроза опухоли альфа, состоящее на 75% из человеческого белка и на 25% — из мышшиного. Было сообщено о его эффективности для лечения ГП, ассоциированной с воспалительным заболеванием кишечника, в дозировке 5 мг/кг массы тела. Инфликсимаб назначается в виде инфузий на 1-, 3-й и 6-й неделях; затем — каждые 8 нед. В случае сопутствующей болезни Крона это сложное антитело обычно сочетают с низкими дозами метотрексата. В небольшом исследовании, включавшем 4 пациентов с ГП и болезнью Крона, инфликсимаб назначался либо как единственная инфузия, либо как серия из трех инфузий в дозировке 5 мг на 1 кг массы тела в день. У всех больных наблюдалось быстрое заживление пиодермических язв в течение 4 нед после начала данной терапии. Язвы зажили полностью, при этом рецидивы не наблюдались [40]. В другом исследовании у четырех пациентов с ГП, сочетающейся с болезнью Крона, наблюдалось значительное улучшение после единственной

инфузии инфликсимаба [26]. Так как у 3–17% пациентов с болезнью Крона наблюдались побочные реакции, связанные с введением антител, рекомендуется совместно с инфликсимабом назначать стероиды или иммуносупрессанты, такие как метотрексат или азатиоприн [22].

Положительный эффект при ГП наблюдался и при использовании другого антагониста фактора некроза опухоли альфа — химерного белка этанерцепта, полученного в своей структуре 2 белка, обычно кодируемыми разными генами: рецептор фактора некроза опухоли человека и Fc-участок человеческого иммуноглобулина G1 [39]. Этанерцепт назначается в виде подкожных инъекций 50 мг препарата дважды в 1 нед. Ввиду того, что при лечении антагонистами фактора некроза опухоли альфа имеется риск реактивации туберкулеза, пациенты должны быть обследованы для исключения туберкулеза [22].

Такролимус (FK-506) — новый, относящийся к макролидам, препарат, обладающий иммуносупрессивными свойствами (является селективным ингибитором кальциневрина). Он с успехом использовался для лечения ГП в дозировках 0,1–0,3 мг на 1 кг массы тела в день (при пероральном приеме) [16, 38, 50].

Описана впечатляющая эффективность иммуноглобулина при ГП. Его внутривенное назначение привело к быстрому заживлению пиодермической язвы, рефрактерной к пероральному преднизолону и циклоспирину А. При этом на протяжении 3-летнего периода наблюдения рецидивов ГП не возникало [8].

Отдельные сообщения указывают на эффективность йодистого калия в лечении ГП, не поддающейся стандартной терапии. Так, описан случай обширной пиодермической язвы, которая не реагировала на комбинированную терапию преднизолоном, дапсоном и миноциклином. Добавление к указанным препаратам йодистого калия в дозировке 900 мг/день (через 2 нед доза была увеличена до 1200 мг/день) привело к практически полному заживлению язвы через 1 мес. Точный механизм терапевтического эффекта йодида калия остается неизвестным, хотя *in vitro* была показана его способность ингибировать хемотаксис нейтрофилов и подавлять продукцию ими токсичных форм кислорода. Удивительно, но йодид калия может также усугублять течение ГП у некоторых пациентов [3].

В единичном сообщении была отмечена высокая эффективность внутривенно назначенного гепарина для лечения ГП, ассоциированной с язвенным колитом и артритом [15]. Данная терапия привела к быстрому купированию симптомов колита, артрита и заживлению пиодермической язвы.

Имеются данные об эффективности никотина в лечении ГП. Так, употребление жевательной резинки, содержащей никотин (6 мг/день), привело к заживлению кожных поражений при упорной ГП через 3 нед [38].

Заживление пиодермических язв было достигнута у 7 из 10 больных после плазмафереза [10]. Однако отсутствует логическое обоснование его применения, так как не было показано наличие каких-либо патологических соединений в плазме больных с ГП.

Поскольку ГП является нейтрофильным дерматозом, удаление активированных нейтрофилов должно облегчать симптомы заболевания. Лейкоцитаферез, при котором лейкоциты удаляются экстракорпорально, и адсорбтивный аферез гранулоцитов, являющийся более избирательной процедурой, с успехом применялись в единичных случаях, когда стандартная системная терапия оказывалась неэффективной [50].

Начальная терапия	Кортикостероиды
Препараты первой линии*	Кортикостероиды+циклоsporин А Кортикостероиды+азатиоприн
Препараты второй линии	Мофетила микофенолат [в комбинации с циклоsporином А и(или) кортикостероидами] Дапсон (как монотерапия или как часть комплексной терапии) Хлорамбуцил (как монотерапия или как часть комплексной терапии) Сульфасалазин Миноциклин Циклофосфамид
Препараты третьей линии**	Инфликсимаб Талидомид Такролимус

* При недостаточной эффективности начальной терапии.

** Являются препаратами первой линии для прогрессирующей, высокоактивной ГП.

Немецкими авторами был предложен следующий алгоритм лечения ГП, базирующийся на эффективности начальной терапии [16]:

Краеугольным камнем местной терапии ГП является принцип влажного заживления ран. Для лечения небольших неглубоких язв используются местные препараты сильнодействующих стероидов. Однако, по данным литературы, они редко оказываются эффективными, за исключением перистомальной ГП. Было сообщено об эффективности внутривенных инъекций стероидов — суспензии триамцинолона ацетонида при лечении недавно возникших небольших язв при ГП [24].

Местные препараты ингибиторов кальциневрина, таких как такролимус (0,1% мазь — Протопик или 0,5% раствор, дважды в день) и пимекролимус (1% крем Элидел), использовались с успехом в некоторых случаях ГП. Особенно хорошие результаты были получены при лечении перистомальной ГП.

Были единичные сообщения об эффективности местного применения таких препаратов, как бекаплермин, 10% крем 5-аминосалициловой кислоты, 2% раствор кромогликата натрия, 20% водный раствор мехлорэтамидина, смесь кремов сульфадиазина серебра и метилпреднизолона 100:1.

У одного пациента для лечения ГП применялись внутривенные инъекции циклоsporина А (35 мг в физиологическом растворе дважды в неделю). Через 2 нед наблюдалось улучшение, а через 3 мес — полное заживление пиодермической язвы.

Сообщалось о случаях успешного использования гипербарической оксигенации для лечения ГП [16, 38, 50].

Хирургическое лечение должно использоваться с осторожностью, так как хирургическая травма может служить пусковым фактором для ГП [23, 34]. Любое хирургическое вмешательство должно быть выполнено на фоне иммуносупрессивной терапии и только у тех больных, у которых прогрессирование заболевания остановлено. Иммуносупрессивная терапия должна продолжаться до полного заживления трофических язв и донорской зоны [34]. При выполнении этих условий аутодермопластика обширных трофических язв при ГП расщепленным перфорированным лоскутом позволяет добиться более быстрого и косметически приемлемого результата, чем при заживлении вторичным натяжением [11].

Несмотря на последние достижения в лечении ГП, долгосрочный прогноз остается непредсказуемым. Прогноз зависит от клинического типа ГП, выраженности клиники и сопутствующих заболеваний. Так, пиодермические язвы,

возникающие на фоне артрита, имеют более плохой прогноз. У больных с ГП, прослеженных на протяжении 2 лет, отмечалось заживление 78,9% язв, не связанных с артритом, и только 23,4%, связанных с артритом язв [9]. В зависимости от тяжести заболевания лечение занимает от нескольких недель до многих месяцев и иногда бывает безуспешным. В некоторых сериях наблюдений смертность (в том числе связанная с побочными эффектами лечения) достигает 30% [50]. Даже при полном заживлении язв отмена иммуносупрессивной терапии нередко приводит к рецидивам заболевания [4].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.Н. (ред.). Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей.—В 2 т.—2-е изд., перераб. и доп.—М.: Медицина, 1999.—880 с.
2. Arbiser J.L., Moschella S.L. Clofazimine: a review of its medical uses and mechanisms of action // J. Am. Acad. Dermatol.—1995.—Vol. 32.—P. 241–247.
3. Asahina A., Minatani Y., Tada Y. et al. Successful treatment of pyoderma gangrenosum with potassium iodide // Acta. Derm. Venereol.—2006.—Vol. 86.—P. 84–5.
4. Blitz N.M., Rudikoff D. Pyoderma gangrenosum // Mt. Sinai J. Med.—2001.—Vol. 68.—P. 287–297.
5. Brooklyn T., Dunnill G., Probert C. Diagnosis and treatment of pyoderma gangrenosum // B.M.J.—2006.—Vol. 333.—P. 181–184.
6. Brunsting L.A., Goeckerman W.H., O'Leary P.A. Pyoderma [ecthyma] gangrenosum: clinical and experimental observations in five cases occurring in adults // Arch. Dermatol.—1930.—Vol. 22.—P. 655–680.
7. Budde K., Galnder P., Diekmann F. et al. Review of the immunosuppressant enteric-coated mycophenolate sodium // Expert. Opin. Pharmacother.—2004.—Vol. 5.—P. 1333–1345.
8. Carlesimo M., Cantisani C., Mari E. et al. A case of pyoderma gangrenosum successfully treated with intravenous immune globulin // World Wide Wounds, online journal.—Published in Jan, 2007.
9. Charles C.A., Bialy T.L., Falabella A.F. et al. Poor prognosis of arthritis-associated pyoderma gangrenosum // Arch. Dermatol.—2004.—Vol. 140.—P. 861–864.
10. Chow K.P., Ho C.V. Treatment of pyoderma gangrenosum // J. Am. Acad. Dermatol.—1996.—Vol. 34.—P. 1047–60.
11. Cliff S., Holden C.A., Thomas P.R.S. et al. Split skin grafts in the treatment of pyoderma gangrenosum // Dermatol. Surg.—1999.—Vol. 25.—P. 299–302.
12. Daniels N.H., Callen J.P. Mycophenolate mofetil is an effective treatment for peristomal pyoderma gangrenosum // Arch. Dermatol.—2004.—Vol. 140.—P. 1427–1429.

13. Delescluse J., De Bast C., Achten G. Pyoderma gangrenosum with altered cellular immunity and dermatonecrotic factor // *Br. J. Dermatol.*—1972.—Vol. 87.—P. 529–532.
14. Driessen L., van Saene H. A novel treatment of pyoderma gangrenosum by intestinal decontamination (abstract) // *Br. J. Dermatol.*—1983.—Vol. 108.—P. 108.
15. Dwarakanath A.D., Yu L.G., Brookes C. et al. Sticky neutrophils, pathergic arthritis, and response to heparin in pyoderma gangrenosum complicating ulcerative colitis // *Gut.*—1995.—Vol. 37.—P. 585–8.
16. Ehling A., Karrer S., Klebl F. et al. Therapeutic management of pyoderma gangrenosum // *Arthritis Rheum.*—2004.—Vol. 50.—P. 3076–3084.
17. Fulbright R.K., Wolf J.E., Tschen J.A. Pyoderma gangrenosum at surgery sites // *J. Dermatol. Surg. Oncol.*—1985.—Vol. 11.—P. 883–886.
18. Gibson L.E., Daoud M.S., Muller S.A., Perry H.O. Malignant pyodermas revisited // *Mayo Clin. Proc.*—1997.—Vol. 72.—P. 734–736.
19. Greenstein A.J., Janowitz H.D., Sachar D.B. The extraintestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients // *Medicine (Baltimore).*—1976.—Vol. 55.—P. 401–412.
20. Hibbert AD, Cuthbertson AM. Systemic manifestations of chronic ulcerative colitis refractory to colectomy // *Aust. NZ. J. Surg.*—1980.—Vol. 50.—P. 44–46.
21. Holt P.J.A., Davies M.G., Saunders K.C., Nuki G. Pyoderma gangrenosum. Clinical and laboratory findings in 15 patients with special reference to polyarthritis // *Medicine (Baltimore).*—1980.—Vol. 59.—P. 114–133.
22. Hommes D.W., Oldenburg B., van Bodegraven A.A. et al. Guidelines for treatment with infliximab for Crohn's disease // *Neth. J. Med.*—2006.—Vol. 64.—P. 219–229.
23. Horner B., El-Muttardi N., Mercer D. Pyoderma gangrenosum complicating bilateral breast reduction // *Br. J. Plast. Surg.*—2004.—Vol. 57.—P. 679–681.
24. Jennings J.L. Pyoderma gangrenosum: Successful treatment with intralesional steroids // *J. Am. Acad. Dermatol.*—1983.—Vol. 9.—P. 575–580.
25. Johnson R.B., Lazarus G.S. Pulse therapy: Therapeutic efficacy in the treatment of pyoderma gangrenosum // *Arch. Dermatol.*—1982.—Vol. 118.—P. 76–84.
26. Kaufman I., Caspi D., Yeshurun D. et al. The effect of infliximab on extraintestinal manifestations of Crohn's disease // *Rheumatol. Int.*—2005.—Vol. 25.—P. 406–410.
27. Langan S.M., Powell F.C. Vegetative pyoderma gangrenosum: a report of two new cases and a review of the literature // *Int. J. Dermatol.*—2005.—Vol. 44.—P. 623–629.
28. Lee M.R., Cooper A.J. Mycophenolate mofetil in pyoderma gangrenosum // *J. Dermatol. Treatm.*—2004.—Vol. 15.—P. 303–307.
29. Lindor N.M., Arsenaault T.M., Solomon H. et al. A new autosomal dominant disorder of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne: PAPA syndrome // *Mayo Clin. Proc.*—1997.—Vol. 72.—P. 611–615.
30. Matis W.L., Ellis C.N., Griffiths C.E.M. et al. Treatment of pyoderma gangrenosum with cyclosporin // *Arch. Dermatol.*—1992.—Vol. 128.—P. 1060–1064.
31. Oka M., Berking C., Nesbit M. et al. Interleukin-8 overexpression is present in pyoderma gangrenosum ulcers and leads to ulcer formation in human skin xenografts // *Lab. Invest.*—2000.—Vol. 80.—P. 595–604.
32. Oliveria I., Costa A.M., Cantini F. et al. Pyoderma gangrenosum in association with undifferentiated seronegative spondyloarthritis // *Arthritis Rheum.*—1996.—Vol. 39.—P. 1062–1065.
33. Park H.J., Kim Y.C., Cinn Y.W. et al. Granulomatous pyoderma gangrenosum: two unusual cases showing necrotizing granulomatous inflammation // *Clin. Exp. Dermatol.*—2000.—Vol. 25.—P. 617–620.
34. Powell F.C., O'Kane M. Management of pyoderma gangrenosum // *Dermatol. Clin.*—2002.—Vol. 20.—P. 347–55.
35. Powell F.C., Schroeter A.L., Su W.P., Perry H.O. Pyoderma gangrenosum: a review of 86 patients // *Q. J. Med.*—1985.—Vol. 55.—P. 173–186.
36. Powell F.C., Su W.P., Perry H.O. Pyoderma gangrenosum: Classification and management // *J. Am. Acad. Dermatol.*—1996.—Vol. 34.—P. 395–409.
37. Prystowsky J.H., Kahn S.N., Lazarus G.S. Present status of pyoderma gangrenosum // *Arch. Dermatol.*—1989.—Vol. 125.—P. 57–64.
38. Ramesh M.B. Management of pyoderma gangrenosum — an update // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.*—2004.—Vol. 70.—P. 329–35.
39. Roy D.B., Conte E.T., Cohen D.J. The treatment of pyoderma gangrenosum using etanercept // *J. Am. Acad. Dermatol.*—2006.—Vol. 54.—P. 128–134.
40. Sapienza M.S., Cohen S., Dimarino A.J. Treatment of pyoderma gangrenosum with infliximab in Crohn's disease // *Dig. Dis. Sci.*—2004.—Vol. 49.—P. 1454–1457.
41. Schmidt C., Wittig B.M., Moser C. et al. Cyclophosphamide pulse therapy followed by azathioprine or methotrexate induces long-term remission in patients with steroid-refractory Crohn's disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.*—2006.—Vol. 24.—P. 343–350.
42. Sheldon D.G., Sawchuk L.L., Kozarek R.A., Thirlby R.C. Twenty cases of peristomal pyoderma gangrenosum: diagnostic implications and management // *Arch. Surg.*—2000.—Vol. 135.—P. 564–568.
43. Stoughton R.B. Enzymatic cytolysis of epithelium by filtrates from patients with ulcerative colitis // *J. Invest. Dermatol.*—1953.—Vol. 20.—P. 353–356.
44. Su W.P., Davis M.D., Weenig R.H. et al. Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria // *Int. J. Dermatol.*—2004.—Vol. 43.—P. 790–800.
45. Su W.P., Schroeter A.L., Perry H.O. et al. Histopathologic and immunopathologic study of pyoderma gangrenosum // *J. Cutan. Pathol.*—1986.—Vol. 13.—P. 323–330.
46. Van den Driesch P. Pyoderma gangrenosum: a report of 44 cases with follow-up // *Br. J. Dermatol.*—1997.—Vol. 137.—P. 1000–1005.
47. Vidal D., Puig L., Gilaberte M. et al. Review of 26 cases of classical pyoderma gangrenosum: clinical and therapeutic features // *J. Dermatol. Treat.*—2004.—Vol. 15.—P. 146–152.
48. Weenig R.H., Davis M.D., Dahl P.R. et al. Skin ulcers misdiagnosed as pyoderma gangrenosum // *N. Engl. J. Med.*—2002.—Vol. 347.—P. 1412–1418.
49. Wise C.A., Gillum J.D., Seidman C.E. et al. Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder // *Hum. Molec. Genet.*—2002.—Vol. 11.—P. 961–969.
50. Wollina U. Pyoderma gangrenosum a review // *Orphanet J. Rare Dis.*—2007.—Vol. 2.—P. 19.

Поступила в редакцию 28.10.2009 г.