

ГАНГРЕНОЗНАЯ ПИОДЕРМИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА *

Барышников Е. Н., Нейман К. П.

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

Гангренозная пиодермия — редкое, тяжелое осложнение воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), встречающееся у 0,5–2,0% больных язвенным колитом и болезнью Крона [2, 19, 22]. Появление этого осложнения резко утяжеляет заболевание из-за мучительных болей и прогрессирующего некроза кожи с вторичным инфицированием. Все это требует принятия экстренных мер, хотя и их эффективность остается мало предсказуемой. Имеются

ряд причин, затрудняющих выбор оптимальной терапии гангренозной пиодермии. Это различия течения заболевания, комплексность патогенетических механизмов, которые до конца не установлены, и отсутствие рандомизированных исследований. Вопросы диагностики и лечения гангренозной пиодермии нечасто обсуждаются в литературе. Это обстоятельство и заставило нас привлечь внимание к этой проблеме. Приводим описание случая.

Больной О., 24 лет, госпитализирован в ЦНИИ гастроэнтерологии в мае 2005 года с жалобами на учащенный, до 8–10 раз в сутки, кашицеобразный стул с примесью крови и слизи, умеренные боли в животе, подъемы температуры до 39°C, снижение веса на 6 кг в течение месяца. Из анамнеза известно, что эпизод диареи и лихорадки отмечался уже год назад, но легко купировался симптоматическими средствами. Симптомы возобновились в мае 2005 года на фоне стрессовой ситуации и сразу приобрели прогрессирующий характер. Госпитализирован в инфекционную больницу, где диагноз острой кишечной инфекции был снят. С подозрением на ВЗК переведен в ЦНИИГ в состоянии средней тяжести. Бледен. Пониженного питания (рост — 185 см, масса тела — 64 кг). Язык сухой, обложен белым налетом. Тахикардия — 100 ударов в минуту, АД — 110/60 мм рт. ст. Живот мягкий, чувствительный при пальпации в левой подвздошной области. Печень и селезенка не увеличены. Отмечалась умеренная железодефицитная анемия (гемоглобин — 98 г/л, железо — 10,3 мкмоль/л), гипопроteinемия (общий белок — 56,4 г/л, альбумины — 28,7 г/л). СОЭ ускорено до 40 мм/ч, уровень С-реактивного белка — 119 г/л. ЭГДС и УЗИ органов брюшной полости — без патологии. При колоноскопии было обнаружено, что слизистая слепой и восходящей кишки гиперемирована, отечна, лишена сосудистого рисунка, с единичными псевдополипами до 0,4 см в диаметре. Аналогичные изменения определялись дистальнее — до средней трети сигмовидной кишки, но уже с множественными псевдополипозными разрастаниями, сгруп-

пированными в продольном направлении, между которыми располагались глубокие, вытянутые вдоль длинника кишки, язвенные дефекты 0,8–1,0 см. Контактная кровоточивость минимальная. Дистальная часть сигмовидной кишки и прямая кишка, хотя и были гиперемированы, но сосудистый рисунок в них прослеживался, а изъязвления и контактная кровоточивость отсутствовали. Эндоскопическая картина более соответствовала болезни Крона толстой кишки, что нашло подтверждение и по данным гистологического исследования биоптатов, в которых обнаружена эпителиоидная гранулема.

Больному проводилась интенсивная терапия преднизолоном парентерально в течение 5 дней и затем орально 1 мг/кг массы тела, антибиотиками, инфузионная терапия с быстрой положительной динамикой. Выписан в состоянии клинической ремиссии с рекомендациями снижения и отмены кортикостероидов и поддерживающего лечения азатиоприном 150 мг/сут в течение 4 лет. Однако спустя 5 месяцев у больного неожиданно появляются отек и боли в левой голени, распространившиеся в течение 2 дней и на бедро. Госпитализирован в сосудистое отделение ГКБ № 1, где при доплерографии выявлен флотирующий тромб левой подвздошной вены и 31.10.05 г. имплантирован кава-фильтр. Проводилась антикоагулянтная терапия, на фоне которой, уже после выписки больного из стационара, через 3 недели вновь появились болезненные, воспалительные уплотнения в левой голени, лихорадка. Уплотнения сливались друг с другом и изъязвлялись, превратив латеральную поверхность голени в сплошную язвенную поверхность. Одновременно с этим вновь возобновились диарея и боли в животе.

* Фото к статье — на цветной вклейке в журнал.

Больной осмотрен в поликлинике ЦНИИГ, где констатировано обострение болезни Крона, отягченное тромбоемболическими осложнениями и гангренозной пиодермией с локализацией в области левой голени и межлопаточном пространстве. Учитывая инфицирование раны, дальнейшее ведение больного осуществлялось согласно рекомендациям ЦНИИГ в отделении гнойной хирургии ГКБ № 15. Больному назначена мощная иммуносупрессивная терапия, включавшая преднизолон 60 мг/сут, азатиоприн 150 мг/сут и циклоспорин 350 мг/сут, антибиотики, и на фоне этого лечения уже осуществлялась хирургическая обработка раны с удалением некротических тканей под общим обезболиванием. Лечение было успешным, и уже через 8 недель рана очистилась и эпителизовалась (фото 3 — см. цветную вклейку). Кишечные проявления купировались. В последующем, и в 2006, и в 2007 гг., гангренозная пиодермия дважды рецидивировала, но в более легкой форме. Применение азатиоприна не предотвращало рецидива, но смягчало его проявления. Каждый раз эффект достигался применением стероидов и циклоспорина, назначаемого на срок не менее 1 месяца.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Гангренозная пиодермия — удивительное и малопонятное заболевание, которое может быть идиопатическим, но все же чаще его развитие связывают с лежащими в основе лимфопролиферативными или аутоиммунными расстройствами [25]. Развитие гангренозной пиодермии при ВЗК не связано с локализацией и протяженностью поражения кишечника, активностью или тяжестью процесса. Это похоже на то, как ведет себя гангренозная пиодермия при вялотекущих онкогематологических заболеваниях, но отличается от ревматоидного артрита, где она всегда спутник тяжелого и прогрессирующего страдания. Причины этого очевидного различия неясны. Изъязвления при идиопатической гангренозной пиодермии обычно одиночные и обнаруживаются на нижних конечностях. В тех случаях, когда отмечается атипичная или множественная ее локализация, как правило, присутствует системное заболевание. В нашем наблюдении мы находим подтверждение и того, и другого тезиса. Гангренозная пиодермия у больного развилась вне периода обострения кишечных симптомов, то есть не являлась следствием выраженной активности. Она локализовалась на голени и в межлопаточном пространстве, то есть была множественной, что характерно для вторичного поражения кожи при системных заболеваниях.

«Классическая» форма гангренозной пиодермии, как известно, клинически характеризуется болезненным изъязвлением кожи с характерными пурпурно-фиолетовыми, подрытыми краями. Язва обычно менее 4 см в диаметре, но в отдельных случаях процесс может быть более распространенным. Этому

способствует и особое состояние, получившее название патергии, когда изменения на коже формируются и прогрессируют под влиянием любой механической травмы. К абортивным формам гангренозной пиодермии ряд исследователей относят локализованные или генерализованные везикуло-пустулезные высыпания [5, 10], а также вегетирующую пиодермию [1]. Таким образом, гангренозная пиодермия может быть самостоятельным заболеванием или ассоциированным. Она может быть одиночной или множественной, иметь склонность к прогрессированию или не проявлять ее. Однако всегда врач сталкивается с упорным и длительным течением гангренозной пиодермии, продолжающейся месяцами, а в трети случаев — с последующими рецидивами [13]. Диагностика гангренозной пиодермии сугубо клиническая. К биопсии прибегают лишь в сомнительных случаях, чтобы исключить васкулит или инфекцию. Поскольку глубокую биопсию следует брать из краев язвы, это часто способствует распространению некроза. Гистологически не имеется патогномичных признаков заболевания. Обычно выявляется интенсивный нейтрофильный инфильтрат в дерме и подкожных тканях, иногда с эпителиоидными гранулемами. Могут быть фибриноидный некроз, кровоизлияния, но отсутствуют иные доказательства васкулита или инфекции.

Ведение гангренозной пиодермии представляет собой сложную задачу и определяется конкретной клинической ситуацией. Лишь при ранних или легких формах гангренозной пиодермии можно пытаться ограничиться топическими агентами. В этом качестве могут использоваться мази или обкалывание кожи вокруг язвы глюкокортикоидами [27], мази такролимуса [14] или никотина [18], ауто- или гетерологичные коллагеновые матрицы [9]. Однако эта терапия малоперспективна в тяжелых случаях. Интенсивные боли, прогрессирование некрозов, риск вторичной инфекции заставляет начать раннее системное лечение, которое по своей природе всегда нацелено на иммуносупрессию. Первой линией терапии являются кортикостероиды. Их назначают первоначально в виде внутривенной пульс-терапии метилпреднизолоном 10–15 мг/кг массы тела в течение 3 дней с последующим переходом на оральный прием преднизолона 0,5–1,0 мг/кг в сутки. Это может позволить приостановить процесс и уменьшить боли, но чаще приходится обращаться к дополнительному назначению ингибиторов кальциневрина, а именно циклоспорину [6, 7, 11] и такролимусу [26]. Так поступили и мы в описанном случае, включив в лечение циклоспорин в дозе 5 мг/кг в сутки. Это обеспечило достижение быстрого результата. Чтобы сократить продолжительность лечения высокими дозами сте-



роидов и циклоспорином, в комбинацию вводятся также азатиоприн или микофенолат мофетил [16, 17, 25]. Мощную иммуносупрессивную терапию сопровождают назначением ко-тримоксазола 960 мг 3 раза в неделю для профилактики пневмоцистной пневмонии. Хотя описывается позитивный опыт от применения еще целого ряда агентов, они мало применяются в лечении гангренозной пиодермии при ВЗК. Это циклофосфамид [20], колхицин [15] или внутривенный иммуноглобулин [8]. Однако появился и новый препарат, который может стать первой линией терапии гангренозной пиодермии — инфликсимаб, эффективность его была подтверждена рядом сообщений, включая плацебо-контролируемое испытание [3, 12, 23, 28]. В нашем случае мы ограничились повторными, короткими курсами циклоспорина (1–2 месяца), который каждый раз удавалось отменить после купирования очередного рецидива.

Особого обсуждения заслуживает хирургическое лечение ВЗК и самой гангренозной пиодермии. Следует признать, что удаление пораженной кишки

не всегда приносит успех. Хотя гангренозная пиодермия и заживает, почти в 20% случаев наблюдается рецидив в зоне илеостомы [4, 13]. Не менее осторожной должна быть хирургическая тактика и в отношении непосредственно гангренозной пиодермии. Из-за патергии — хирургия, направленная на удаление некротических тканей или пластическую реконструкцию, может выполняться лишь в условиях адекватного медикаментозного контроля [24]. В противном случае это может принести больше вреда, способствуя распространению процесса [21]. В нашем наблюдении мы пошли на этот риск, будучи уверенными в успешности комбинированной иммуносупрессивной терапии. Таким образом, данный пример демонстрирует возможность контроля течения гангренозной пиодермии у больных ВЗК с помощью современных лекарственных препаратов. Появление инфликсимаба расширяет терапевтические возможности в упорных случаях заболевания и позволяет смотреть в будущее с обоснованным оптимизмом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Basler, R. S. W. Ulcerative colitis and the skin/R. S. W. Basler//Med. Clin. N. Am. — 1980. — Vol. 64. — P. 941–954.
2. Bernstein, C. N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: A population based study/C. N. Bernstein, J. F. Blanchard, P. Rawsthorne et al.//Am. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 96. — P. 1116–1122.
3. Brooklyn, T. N. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomized, double blind placebo controlled trial/T. N. Brooklyn, A. Shetty, J. Bowden et al.//Gut. — 2005. — Vol. 54, Suppl. 2. — A23.
4. Cairns, B. A. Peristomal pyoderma gangrenosum and inflammatory bowel disease/B. A. Cairns, C. A. Herbst, B. R. Sartor et al.//Arch. Surg. — 1994. — Vol. 129. — P. 769–772.
5. Callen, J. P. Vesiculopustular eruption in a patient with ulcerative colitis/J. P. Callen, T. Y. Woo//Arch. Dermatol. — 1985. — Vol. 121. — P. 399–404.
6. Capella, G. L. The simultaneous treatment of inflammatory bowel disease and associated pyoderma gangrenosum with oral cyclosporine A/G. L. Capella, E. Frigerio, C. Fracchiolla et al.//Scand. J. Gastroenterol. — 1999. — Vol. 34. — P. 220–221.
7. D'Inca, R. Tacrolimus to treat pyoderma gangrenosum resistant to cyclosporine/R. D'Inca, S. Fagioli, G. C. Sturniolo//Ann. Intern. Med. — 1998. — Vol. 128. — P. 783–784.
8. Dirschka, T. Successful treatment pyoderma gangrenosum with intravenous human immunoglobulin/T. Dirschka, U. Kastner, S. Behrens//J. Am. Acad. Dermatol. — 1998. — Vol. 29. — P. 789–790.
9. Farris, D. R. Resolution of pyoderma gangrenosum after therapy with lyophilized bovine collagen matrix/D. R. Farris, P. J. Schutzer, P. C. Don et al.//Dermatology. — 2003. — Vol. 206. — P. 284–285.
10. Fenske, N. A. Vesiculopustular eruption of ulcerative colitis/N. A. Fenske, J. E. Gern, D. Piece et al.//Arch. Dermatol. — 1983. — Vol. 119. — P. 664–669.
11. Ferrer Rios, T. Pyoderma gangrenosum with an atypical location and a rapid response to cyclosporine A/T. Ferrer Rios, M. Ramos Lora, H. Pallares Manrique et al.//Gastrointestinal. Hepatol. — 1999. — Vol. 22. — P. 227–229.
12. Grange, F. Corticosteroid-resistant pyoderma gangrenosum associated with Crohn's disease: rapid cure with infliximab/F. Grange, F. Djilali-Bouzina, A. M. Weiss et al.//Dermatology. — 2002. — Vol. 205. — P. 278–280.
13. Hossein Mir-Madjlessi, S. Clinical course and evolution of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in chronic ulcerative colitis: A study of 42 patients/S. Hossein Mir-Madjlessi, J. S. Taylor, R. G. Farmer//Am. J. Gastroenterol. — 1985. — Vol. 80. — P. 615–620.
14. Khurram, M. Topical tacrolimus (FK 506) in the treatment of recalcitrant parastomal pyoderma gangrenosum associated with Crohn's disease: report of two cases/M. Khurram, H. Marquez, J. Noguera et al.//Colorectal Dis. — 2004. — Vol. 6. — P. 250–253.
15. Kontochristopoulos, G. J. Treatment of pyoderma gangrenosum with low-dose colchicines/G. J. Kontochristopoulos, P. G. Stavropoulos, S. Gregoriou et al.//Dermatology. — 2004. — Vol. 209. — P. 233–236.
16. Lee, M. R. Mycophenolate mofetil in pyoderma gangrenosum/M. R. Lee, A. J. Cooper//J. Dermatol. Treat. — 2004. — Vol. 15. — P. 303–307.
17. Nousari, H. C. The effectiveness of mycophenolate mofetil in refractory pyoderma gangrenosum/H. C. Nousari, W. Lynch, G. J. Anhalt et al.//Arch. Dermatol. — 1998. — Vol. 134. — P. 1509–1511.
18. Patel, G. K. Successful treatment of pyoderma gangrenosum with topical O, S nicotine cream/G. K. Patel, J. R. Rhodes, B. Evans et al.//J. Dermatol. Treat. — 2004. — Vol. 15. — P. 122–125.
19. Requeiro, M. Infliximab for treatment of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease/M. Requeiro, J. Valentine, S. Plevy et al.//Am. J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 98. — P. 1821–1826.
20. Reynoso-von-Drateln, C. Intravenous cyclophosphamide pulses in pyoderma gangrenosum: an open trial/C. Reynoso-von-Drateln//J. Rheumatol. — 1997. — Vol. 24. — P. 689.
21. Rozen, S. M. Management strategies for pyoderma gangrenosum: case studies and a review of the literature/S. M. Rozen, M. Y. Nahabedian, P. N. Manson//Ann. Plast. Surg. — 2001. — Vol. 47. — P. 310–315.
22. Schorr-Lesnick, B. Selected rheumatologic and dermatologic manifestations of inflammatory bowel disease/B. Schorr-Lesnick, L. J. Brandt//Am. J. Gastroenterol. — 1988. — Vol. 83. — P. 216–223.
23. Tan, M. H. Improvement of pyoderma gangrenosum and psoriasis associated with Crohn's disease with anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody/M. H. Tan, M. Gordon, O. Leibold et al.//Arch. Dermatol. — 2001. — Vol. 137. — P. 930–933.
24. Vereecken, P. A case of pyoderma gangrenosum stabilized with lymecycline, topical benzoyl peroxide and treatment by autograft/P. Vereecken, J. C. Wautrecht, G. De-Dobbeller et al.//Dermatology. — 1997. — Vol. 195. — P. 50–51.
25. Vidal, D. Review of 26 cases of classical pyoderma gangrenosum: clinical and therapeutic features/D. Vidal, L. Puig, M. Gilaberte et al.//J. Dermatol. Treat. — 2004. — Vol. 15. — P. 146–152.
26. Weichert, G. Efficacy of tacrolimus (FK 506) in idiopathic treatment-resistant pyoderma gangrenosum/G. Weichert, D. N. Sauder//J. Am. Acad. Dermatol. — 1998. — Vol. 39. — P. 648–650.
27. Wenzel, J. Topical treatment of pyoderma gangrenosum/J. Wenzel, R. Gerdson, W. Philipp-Dormston et al.//Dermatology. — 2002. — Vol. 205. — P. 221–223.
28. Zaccagna, A. Anti-tumor necrosis factor alfa monoclonal antibody (infliximab) for the treatment of pyoderma gangrenosum associated with Crohn's disease/A. Zaccagna, A. Baerone, P. Puiatti et al.//Eur. J. Dermatol. — 2003. — Vol. 13. — P. 258–260.