

Е.Д. Егудина<sup>1</sup>, С.А. Триполка<sup>2</sup>, И.Ю. Головач<sup>3</sup><sup>1</sup>Медицинский центр «Клиника современной ревматологии», Киев<sup>2</sup>КНП Харьковского областного совета «Областная клиническая больница», Харьков<sup>3</sup>Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, Киев

# Нейтрофильные дерматозы: Свит-синдром и гангренозная пиодермия. Обзор литературы и собственные клинические наблюдения

Нейтрофильные дерматозы — гетерогенная группа воспалительных заболеваний кожи, которые имеют уникальные клинические особенности, но объединены наличием стерильного, преимущественно нейтрофильного инфильтрата, выявляемого по результатам гистопатологического исследования. К нейтрофильным дерматозом относят Свит-синдром, гангренозную пиодермию, болезнь Бехчета, нейтрофильную крапивницу, субкорнеальный пустулезный дерматоз, ладонно-подошвенный пустулез, акродерматит Аллопо, острый генерализованный экзентематозный пустулез, детский акропустулез и др. Морфология поражений кожи, ассоциированная с этими заболеваниями, неоднородна, что делает их диагностику сложной. Кроме того, необходима тщательная клиническая оценка состояния пациентов для исключения заболеваний, имитирующих эти расстройства, а также для диагностики потенциальных сопутствующих инфекционных, воспалительных и опухолевых процессов. В то время как некоторые нейтрофильные дерматозы могут исчезать самопроизвольно, большинство из них нуждается в лечении для достижения ремиссии. Задержка в диагностике и проведении лечения может привести к значительному повышению заболеваемости и даже смерти пациентов. Глюкокортикоиды являются препаратами выбора для лечения нейтрофильных дерматозов, при неэффективности которых возможно применение других биологических болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов, которые следует назначать в зависимости от степени тяжести поражения кожи, хронизации заболевания, наличия системного поражения и рефрактерности состояния. Данная работа посвящена освещению эпидемиологии, этиопатогенеза, клинических особенностей, диагностических признаков и современных методов лечения больных со Свит-синдромом и гангренозной пиодермией на основе обзора современной литературы и собственных клинических наблюдений.

## Ключевые слова

Нейтрофильные дерматозы, Свит-синдром, гангренозная пиодермия, заболевания соединительной ткани, диагностика, гистология, клинические случаи.

**Н**ейтрофильные дерматозы — гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся как локальным, так и генерализованным поражением кожи с/без системных проявлений. Эти заболевания заслуживают пристального внимания вследствие выраженности и тяжести симптомов, а также их возможной предикторной роли в отношении опухолевых процессов. Общим для всех нейтрофильных дерматозов является характерная пролиферация нейтрофильных гранулоцитов в дерме. Клинический диагноз должен быть подтвержден результатами гистопатологического исследования, а лечение следу-

ет проводить в зависимости от тяжести заболевания и лежащей в его основе причины [38]. К нейтрофильным дерматозам относят Свит-синдром (СС), гангренозную пиодермию, болезнь Бехчета, нейтрофильную крапивницу, субкорнеальный пустулезный дерматоз, ладонно-подошвенный пустулез, акродерматит Аллопо, острый генерализованный экзентематозный пустулез, детский акропустулез и др.

Данная работа посвящена освещению эпидемиологии, этиопатогенеза, клинических особенностей, диагностических признаков и современных методов лечения больных с СС и гангре-

нозной пиодермией на основе обзора современной литературы и собственных клинических наблюдений.

## Свит-синдром

### Эпидемиология

В 1964 г. доктор Роберт Дуглас Свит ввел термин «острый фебрильный нейтрофильный дерматоз» для описания 8 женщин в возрасте от 32 до 55 лет с лихорадкой, лейкоцитозом, болезненными высыпаниями на коже по типу бляшек различного диаметра и дермальными нейтрофильными инфильтратами по результатам гистологического исследования. Инфекционный этиологический агент не был выявлен, отмечен хороший терапевтический ответ на системную терапию глюкокортикоидами (ГК) [56]. С тех пор СС был описан во множестве единичных и сериях клинических случаев. Средний возраст дебюта заболевания составляет 37–57 лет [6]. Одни авторы сообщают о преобладании женщин в соотношении от 3 : 1 до 8 : 1 [6], другие — о почти эквивалентном распределении по полу [40].

Исследования заболеваний и лекарственных препаратов, использование которых ассоциировано с возникновением СС, привело к его классификации на классический, паранеопластический и лекарственно-индуцированный подтипы. Классический СС включает идиопатический подтип СС, возникающий вследствие инфекций, вакцинации, воспалительных заболеваний или в период беременности. В обзорах сообщается об инфекционных и воспалительных заболеваниях как этиологических факторах в 14–24 и 3–33 % случаев соответственно [40]. Инфекционные патогены включают бактерии, вирусы и грибы, причем верхние дыхательные пути (стрептококки) и пищеварительный тракт (сальмонеллез и иерсиниоз) являются наиболее распространенными локализациями патогена. Другие менее частые инфекционные агенты: стафилококк, микобактерии, цитомегаловирус, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), гепатит А, В и С [14]. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), системная красная волчанка, болезнь Бехчета, узловатая эритема, ревматоидный артрит, саркоидоз, рецидивирующий полихондрит, болезнь Грейвса и тиреоидит Хашимото также ассоциированы с СС [5]. Заболевание описано у пациентов с иммунными нарушениями, такими как ВИЧ-инфекция, после трансплантации паранеопластических органов или стволовых клеток [5]. Об СС, ассоциированном с беременностью, сообщалось в 1–4 % случаев [6].

Ретроспективные обзоры выявили широкий диапазон частоты паранеопластического СС — 3–67 % случаев [6, 14, 35, 40]. Чаще всего СС был ассоциирован с гематологическими злокачественными новообразованиями и миелопролиферативными заболеваниями [35, 40]. Следует отметить, что СС может появляться за месяцы или годы до диагностирования основного злокачественного новообразования [27, 35]. Лекарственно-индуцированный СС, по данным ретроспективных обзоров, выявляли в 1–27 % случаев [4, 9, 15, 22]. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор был наиболее частым этиологическим фактором; также есть сообщения о возникновении СС на фоне лечения нестероидными противовоспалительными препаратами, ацетилсалициловой кислотой, антибиотиками (азитромицин, амоксициллин, цiproфлоксацин, левофлоксацин, доксициклин), иммуносупрессивными (азатиоприн, абатацепт, адалимумаб, инфликсимаб) и иммуностимулирующими агентами (интерфероны и интерлейкины) [41].

### Патогенез

Патогенез заболевания до конца не изучен. Связь с инфекциями, аутоиммунными заболеваниями, новообразованиями и использованием лекарственных средств предполагает участие реакций гиперчувствительности в механизмах развития заболевания. Цитокины, по-видимому, играют ведущую этиологическую роль в развитии поражений и симптомов СС, к ним относят гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, макрофагальный колониестимулирующий фактор, интерферон-гамма, интерлейкин (ИЛ)-1, -3, -6 и -8 [20]. Несмотря на повышение частоты носительства HLA-BW 54, обнаруженное у японских пациентов с СС, анализ антигенов HLA в европейской популяции не выявил связи между этим синдромом и антигенами HLA-ABC [24].

### Клинические проявления

Классическим клиническим проявлением СС является внезапное возникновение на коже болезненных эритематозных бляшек или узелков [60]. Высыпания представлены в виде папул или узлов красного либо фиолетового цвета, которые сливаются между собой и образуют бляшки неправильной формы с четкими границами. Вследствие сильного отека кожи сыпь напоминает везикулы и пузыри, но на ощупь они плотные (псевдовезикулы). Отмечаются участки некроза эпидермиса, мокнущие эрозии и корки. Клинические варианты включают пустулезный, буллезный, гигантский целлюлитоподобный, некротический СС и нейтрофильный дерматоз дор-

Таблица 1. Клинико-гистопатологические особенности СС

Варианты	Характеристика
<i>Клинические</i>	
• Классический	Резкое начало болезненных эритематозных бляшек или узелков
• Пустулезный и буллезный	Пустулы и/или пузырьки, которые могут сливаться в буллы
• Гигантский целлюлитоподобный	Гигантские (диаметром > 100 мм) инфильтративные, эритематозные, везикулярные, буллезные или геморрагические бляшки
• Некротический	Эритематозные, горячие, отечные поражения с глубокой нейтрофильной инфильтрацией тканей и некрозом мягких тканей
• Нейтрофильный дерматоз дорсальных поверхностей кистей	Геморрагические буллы, бляшки и пустулы только на дорсальных поверхностях кистей
<i>Гистопатологические</i>	
• Нейтрофильный	Преимущественно нейтрофильные инфильтраты в дерме
• Гистиоцитарный	Преимущественно мононуклеарные инфильтраты в дерме, имитирующие гистиоциты
• Лимфоцитарный	Преимущественно лимфоцитарные инфильтраты в дерме с атипичными мононуклеарными клетками, идентифицированные как незрелые гранулоциты, которые впоследствии эволюционируют в нейтрофильные инфильтраты
• Подкожный	Преимущественно нейтрофильные инфильтраты исключительно в подкожной клетке, имеющие лобулярный или (реже) септальный паттерн
• Криптококкоидный	Дегенеративные аутолизированные воспалительные клетки с выраженной цитоплазматической вакуолизацией и ацеллюлярными базофильными телами, имитирующие капсулу криптококка и дрожжей соответственно

сальных поверхностей кистей [31, 55] (табл. 1). В ретроспективных обзорах сообщается о лихорадке при СС в 28–85% случаев [6, 14, 35, 39, 48]. Кроме того, характерным симптомом является патергия — развитие новых или ухудшение существующих поражений на фоне травмы кожи у 3–25% пациентов с СС [6, 39].

Несколько исследований были направлены на выявление признаков СС, ассоциированных со злокачественными новообразованиями. Клинические характеристики подобных ассоциаций: пожилой возраст [35, 48], везикулобуллезная морфология [6], лейкопения [40], анемия [14, 39, 48], тромбоцитопения [35, 39], повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) [14] и отсутствие артралгий [35, 39]. При этом гистиоцитарный подтип СС в большей мере связан с гематологическими злокачественными новообразованиями [39]. В одном исследовании также сообщалось, что лимфоцитарный СС является прогностическим маркером последующей миелодисплазии [59].

СС обычно проявляется кожными и конституциональными симптомами, однако в редких случаях возможны и системные проявления, которые приводят к инвалидности и смерти. Вовлечение глаз (конъюнктивит, эписклерит, склерит, ирит, хориоидит и васкулит сетчатки) могут вызывать слепоту [8]. Легочные проявления СС характеризуются одышкой, кашлем и плевритом с рентгенологическими признаками узловой, ретикулярной или пятнистой инфильт-

рации с выпотом или без него. Поражение сердца при СС проявляется аортальным стенозом, аортитом, кардиомегалией, окклюзией коронарной артерии и нейтрофильной инфильтрацией миокарда [34]. Также СС с поражением пищеварительного тракта может привести к кишечной непроходимости вследствие кишечной обструкции [52]. Кроме того, описаны случаи осложнения СС почечной или печеночной недостаточностью [18]. Неврологические осложнения включают энцефалит, менингит, головную боль, нарушение сознания, эпилепсию, парез и психические расстройства [30].

#### Диагностика

СС — это диагноз исключения. Клинические симптомы, результаты гистологического и лабораторного исследований не специфичны и не могут быть использованы отдельно для установления окончательного диагноза. В 1986 г. W.P. Su и H.N. Liu [54] предложили 2 больших и 4 малых диагностических критерия СС, которые были широко внедрены в клиническую практику. Эти критерии были модифицированы в 2012 г. S.L. Moschella и M.D.P. Davis [1] (табл. 2).

В 1996 г. D.C. Walker и P.R. Cohen [61] предложили 5 больших диагностических критериев лекарственно-индуцированного СС (табл. 3).

Дифференциальный диагноз СС охватывает широкий спектр инфекционных, воспалительных и опухолевых заболеваний. Первый этап в оценке состояния пациента с предполагаемым

Таблица 2. **Диагностические критерии СС**

*Большие критерии (должны быть представлены оба)*

- Резкое появление болезненных эритематозных бляшек или узелков
- Гистопатологические данные, подтверждающие плотный нейтрофильный инфильтрат без признаков лейкоцитокластического васкулита

*Малые критерии (должны быть два)*

- Пирексия > 38 °С
- Ассоциация с гематологическим или висцеральным злокачественным новообразованием, воспалительным заболеванием, беременностью, предшествующей инфекцией верхних дыхательных путей, пищеварительного тракта или вакцинацией
- Быстрый ответ на лечение системными ГК или калия йодидом
- Аномальные показатели лабораторных исследований (три из четырех из таких: СОЭ > 20 мм/ч, позитивный С-реактивный белок, лейкоцитоз > 8000 лейкоцитов, нейтрофилия > 70 % нейтрофильных гранулоцитов)

Таблица 3. **Диагностические критерии лекарственно-индуцированного СС (необходимо наличие всех критериев)**

1. Резкое появление типичных кожных поражений
2. Данные гистопатологического исследования, подтверждающие СС
3. Наличие лихорадки и конституциональных симптомов
4. Временная связь между использованием лекарственных препаратов и клинической манифестацией СС
5. Разрешение поражений кожи после отмены лекарственных препаратов или лечения системными ГК

СС: тщательный сбор анамнеза с особым вниманием к лихорадке и другим конституциональным симптомам, заболеваниям верхних дыхательных путей или другим инфекционным признакам, предшествующим прививкам, злокачественным новообразованиям и воспалительным процессам, воздействием лекарств и беременности. Второй этап: объективное исследование жизненно важных органов и общий осмотр кожи тела, включая слизистые оболочки. Для СС характерна реакция патергии, поэтому следует уделять пристальное внимание участкам кожи, подвергшимся венепункции/микротравматизации. Данные лабораторных исследований, предполагающие наличие СС, включают лейкоцитоз с нейтрофилией и повышение СОЭ и/или уровня С-реактивного белка. В тех случаях, когда СС ассоциирован со злокачественными новообразованиями, в общем анализе крови можно обнаружить лейкопению, анемию и тромбоцитопению. При патогистологическом исследовании кожи и подкожной жировой клетчатки важно одновременно провести бактериологическое исследование для исключения инфекции. При этом необходимо сообщить пациенту о потенциальной возможности ухудшения кожных повреждений после проведения биопсии.

Микроскопически СС проявляется наличием в основном нейтрофильных инфильтратов в дерме. Гистологические изменения характеризуются плотным дермальным полиморфноклеточным инфильтратом с преимущественной экспансией нейтрофильными гранулоцитами, располагающимися вокруг сосудов и распространяющимся иногда в подкожную клетчатку [38].

Эпидермис обычно не изменен, хотя возможны межклеточный отек (спонгиоз), экзоцитоз и везикуляция. Нейтрофильные инфильтраты обнаруживают и в подкожной клетчатке [60]. Лейкемические клетки и вторичное повреждение сосудов возникают редко [45]. Редкие гистологические подтипы включают гистиоцитарный, лимфоцитарный и криптококкоидный СС (см. табл. 1) [16, 63].

Не существует общепризнанного подхода к дальнейшей оценке пациентов с СС. Все они должны пройти возрастной скрининг на наличие злокачественных новообразований. Учитывая связь СС с гематологическими расстройствами, целесообразно провести анализ на парапротеинемии, а также, если необходимо, взять образец биопсии костного мозга. Дополнительное тестирование на ВЗК и системные аутоиммунные или другие сопутствующие заболевания следует рассматривать в зависимости от индекса клинических подозрений.

#### *Лечение*

Учитывая недостаток высококачественных данных, общепринятых руководящих принципов лечения СС в настоящее время не существует. СС может разрешиться самопроизвольно на фоне лечения сопутствующего заболевания или прекращения использования препаратов, вызвавших заболевание; тем не менее часто необходимо проведение таргетной терапии.

Системные глюкокортикостероиды (ГК) признаны стандартом терапии СС, при этом хороший ответ на лечение ГК является диагностическим критерием СС. Преднизолон можно

использовать в начальной дозе от 30 до 60 мг в день, что соответствует 0,5–1,5 мг/кг, с последующим постепенным снижением дозы [41]. При тяжелом течении заболевания с системными проявлениями доза преднизолона составляет 2 мг/кг в день. Сообщалось об эффективности пульс-терапии метилпреднизолоном при рефрактерном СС [41]. Кожные и внекожные проявления имеют тенденцию к уменьшению выраженности в течение первых 72 ч после начала терапии. Снижение дозы ГК не должно быть слишком быстрым, так как зачастую это индуцирует обострение.

При нетяжелом течении заболевания топические или внутриочаговые ГК можно назначать в качестве дополнительной или монотерапии. Недостатком внутриочаговой терапии ГК является теоретический риск возникновения новых кожных поражений вследствие патергии.

Для пациентов, которым противопоказаны системные ГК или желательно применение стероидсберегающего агента, методы лечения включают колхицин (1,5 мг/день), дапсон (100–200 мг/день) и калия йодид (900 мг/день) [46]. В ряде наблюдений сообщается об эффективности новых биологических агентов, таких как ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) и антагонист рецептора ИЛ-1 [2, 29].

Учитывая отсутствие качественных сравнительных данных, лечение следует подбирать индивидуально для каждого пациента, принимая во внимание любые сопутствующие заболевания, а также учитывая безопасность и переносимость каждого препарата. По данным ретроспективных исследований частота рецидивов СС колеблется в диапазоне от 15 до 45% с интервалами до 10 лет [6, 40, 35, 15, 48].

Приводим описание клинического случая СС у пациентки молодого возраста после перенесенной острой респираторной инфекции.

*Больная Л.*, 33 лет, обратилась с жалобами на наличие болезненных, плотных высыпаний на коже голеней, бедер, спины, туловища и верхних конечностей; повышение температуры тела до 38,6 °С, ощущение жара во всем теле; боль в мышцах и крупных суставах, общую слабость. Из анамнеза известно, что считает себя больной с 10 января 2018 г., когда после переохлаждения появились единичные высыпания в области коленных суставов, через 2 дня узловатые высыпания распространились на голени, бедра, спину, тогда же температура тела повысилась до 38 °С. Семейный врач назначил гатифлоксацин, «Нимесил» и «Тавегил». Проведенное лечение существенного эффекта не дало, высыпания продолжали нарастать, сохранялась пирексия выше

38 °С. Больную проконсультировал дерматолог, который диагностировал у нее васкулит и направил к ревматологу.

Из анамнеза известно, что в ноябре в течение 2 нед пациентка проходила лечение у ЛОР-врача по поводу острого тонзиллита и гайморита.

При осмотре: состояние относительно удовлетворительное, сознание ясное, астенизирована. Активна. Умеренного питания: ИМТ 24,1 кг/м<sup>2</sup>. В области голеней и бедер обнаружены множественные высыпания различного диаметра (от 3 до 15 см), плотные, багрово-синюшного цвета, местами сливного характера с нечеткими контурами, болезненные при пальпации. В верхней части спины и в области предплечий выявлены плотные эритематозные высыпания диаметром до 3 см, а также папулезные высыпания с наличием серозных корок и единичных везикул, болезненные при пальпации (рис. 1). Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Аускультация легких: над всей поверхностью перкуторно — ясный легочный звук, аускультативно — везикулярное дыхание, хрипы не выслушиваются. ЧДД 16 в 1 мин. Сердце: границы относительной сердечной тупости: правая: четвертое межреберье по правому краю грудины; верхняя: третье межреберье по левой парастеральной линии; левая: пятое межреберье на 1 см кнутри от левой среднеключичной линии. Тоны громкие, непостоянный 3-членный ритм и короткий систолический шум на верхушке и в точке Боткина. АД 130/80 мм рт. ст., пульс 70 в 1 мин, удовлетворительных качеств, ритмичный. Язык: влажный, чистый. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Физиологические отправления без особенностей.

На основании проведенных лабораторных обследований выявлены следующие изменения: повышение СОЭ до 60 мм/ч, уровня С-реактивного белка до 30 мг/л, анемия легкой степени (гемоглобин 107 г/л). Проведение скрининга на наличие аутоиммунных заболеваний не выявило каких-либо отклонений. Биохимический анализ крови, общий анализ мочи: без существенных отклонений. Тиреоидная панель: норма. Обследование на гепатит В и С: результат отрицательный. Рентгенография органов грудной клетки: без патологии. УЗИ сердца, внутренних органов и слюнных желез: пролабирование митрального клапана 1-й степени с митральной регургитацией 1–0-й степени, признаки хронического холецистита. Маммография: диффузная фиброзная мастопатия. ФГДС: эритематозная гастродуоденопатия. Дуоденогастральный рефлюкс. Проведены кон-



Рис. 1. Воспалительные папулы ярко-красного оттенка на спине и багрово-синюшные узлы на бедрах и голенях у пациентки А. при первичном обращении к ревматологу

сультации смежных специалистов: окулист — ангиопатия сетчатки по гипотоническому типу; гинеколог — патология не выявлена; ЛОР — хронический фарингит.

По данным проведенного гистопатологического исследования был подтвержден диагноз нейтрофильного дерматоза — СС. Таким образом, у пациентки обнаружено 2 основных и 4 дополнительных критерия.

Во время лечения в стационаре пациентка получала дексаметазон внутривенно и метилпреднизолон перорально в дозе 0,5 мг/кг. Выписана с положительной динамикой в виде значительного уменьшения высыпаний и нормализации температуры тела. Мышечная слабость и боль в суставах не беспокоили. Был рекомендован прием «Медрола» 8 мг/сут по нисходящей схеме.

Таким образом, СС, являясь очень редкой для курации патологией, представляет наибольший интерес как для ревматологов, так и для врачей смежных специальностей (инфекционистов, окулистов, невропатологов, сосудистых хирургов, дерматологов). Это связано, с одной стороны, с редкостью данной патологии, когда пациенты обращаются к инфекционистам и дерматологам, получают неэффективную или малоэффективную, как в данном случае, антибактериальную и антигистаминную терапию. С другой стороны, отсутствие четких методов верификации диагноза и трудность принятия решения о системной терапии ГК при наличии обширных воспалительных изменений кожи также откладывает своевременное начало адекватного лечения. Тяжелое поражение кожи и лихорадочный синдром, а также склонность к рецидивирующему течению значительно ухудшают качество жизни пациентов. Обсуждение подобных редких клинических случаев необходимо для повышения информированности врачей об этой пато-

логии и совместном коллегиальном ведении больных ревматологами, дерматологами и инфекционистами.

### Гангренозная пиодермия

В 1908 г. Луи Брок описал поражения кожи у пациентов, которые впоследствии были названы гангренозной пиодермией (ГП) [23]. ГП — это воспалительное нейтрофильное заболевание, характеризующееся язвенными поражениями кожи и системным вовлечением, во многих случаях ассоциированное с явлением патергии, и в 30–70% случаев возникающее на фоне воспалительных заболеваний [23]. В отличие от названия, ГП не является ни инфекционным, ни гангренозным состоянием. Современный термин «гангренозная пиодермия» (*pyoderma gangrenosum*) ввели американские дерматологи А. Brunsting, W. Goeckerman и Р. O’Leary (1930), ошибочно расценившие язвенный процесс на коже как дистантный фокус стрептококковой или стафилококковой инфекции в кишечнике при язвенном колите или в легких при эмпиеме у 5 пациентов. Под ГП понимают появление болезненной гнойной пустулы или фурункулоподобных высыпаний на коже, трансформирующихся в гнойную некротическую язву с ободком красно-синюшного цвета, размеры которой увеличиваются путем эксцентрического роста. Язва имеет различные формы и размеры.

Гангренозная пиодермия является редким воспалительным заболеванием кожи с предполагаемой частотой 3–10 случаев на 1 млн населения [49]. Болеют пациенты любого возраста, но чаще всего в возрасте от 40 до 60 лет [11]. Соотношение женщин и мужчин составляет 3 : 1 [11]. Приблизительно в 50% случаев ГП ассоциирована с другими заболеваниями, чаще с ВЗК, системными заболеваниями соединительной ткани и онкогематологическими заболеваниями.

Таблица 4. Клинико-гистопатологические особенности гангренозной пиодермии

Подтип	Клинические особенности	Гистопатологические особенности
Язвенный	Начинается как пустула, которая быстро трансформируется в язву с багрово-синюшными, неровными границами и нависающим эпидермальным краем. Ассоциирована с ВЗК, ревматоидным артритом и моноклональной гаммапатией	Нейтрофильная пандермальная воспалительная инфильтрация, отек кожи
Буллезный	Внезапное развитие булл сине-серого оттенка, которые быстро разрушаются, трансформируясь в язвы. Локализуются на лице, голове или верхних конечностях. Ассоциированы с гематологическими злокачественными новообразованиями	Субэпидермальные буллы с интраэпидермальной и дермальной нейтрофильной инфильтрацией
Вегетативный	Обычно единичная поверхностная язва с бородавчатым ростом. Нет ассоциации с другими заболеваниями	Псевдоэпителиоматозная гиперплазия и краевая гранулематозная реакция
Пустулезный	Множественные болезненные пустулы с эритематозным краем и симметричной локализацией. Тесная связь с ВЗК	Субкорнеальные пустулы и перифолликулярные нейтрофильные инфильтраты
Перистомальный	Болезненные папулы, которые трансформируются в язвы с багровыми и возвышающимися краями вокруг стомы	Смешанный дермальный воспалительный инфильтрат с преобладанием нейтрофильных гранулоцитов, грануляционная ткань

### Патогенез

Гангренозную пиодермию считают нейтрофильной дискразией. В патогенезе заболевания ведущая роль отводится активации иммунной системы с высвобождением ИЛ-1 $\beta$  клеточными лимфоцитами, а также клональной экспансии Т-лимфоцитов под воздействием различных триггеров. За этой клеточной экспансией следует нейтрофильная [13]. Нейтрофильные гранулоциты инфильтрируют дерму, вовлекая большие зоны пораженной области. Пустулярные поражения, наблюдаемые на ранних стадиях ГП, обусловлены аккумуляцией нейтрофильных гранулоцитов [13]. Огромное количество воспалительных патологически активных клеток высвобождают в больших количествах матриксные металлопротеиназы-9 и -10, а также ФНО- $\alpha$ . Эти медиаторы вызывают начальное изъязвление и приводят к его прогрессивному разрастанию [12]. Кроме того, матриксные металлопротеиназы-1 и -26, находящиеся на границах очагов, затрудняют процесс заживления ран [12].

Результаты иммуногистохимических исследований продемонстрировали экспрессию CD3-позитивных Т-клеток и CD163-позитивных клеток (макрофагов) на краю раны, в то время как ложе раны содержит в основном маркеры нейтрофильных гранулоцитов. Эти данные свидетельствуют, что активированные Т-клетки и макрофаги на краю раны могут приводить к экспансии язвы [36].

Морфологической основой заболевания является аллергический ангиит, сопровождающийся тромбозом, повреждением сосудистой стенки

и очаговыми изменениями в периваскулярных нейтрофильных инфильтратах [49]. В дерме и подкожных тканях гистологически выявляют интенсивный нейтрофильный инфильтрат, иногда с эпителиоидными гранулемами. Возможны также фибриноидный некроз, кровоизлияния, но отсутствуют иные доказательства васкулита или инфекции [36]. К проведению биопсии прибегают лишь в сомнительных случаях, чтобы исключить васкулит или инфекцию.

### Клинические проявления

Клинически ГП представлена папуло-пустулезным поражением, иногда с геморрагическим содержимым, быстрым прогрессированием до изъязвления различного уровня и вовлечением сухожилий и/или мышц [49]. Границы очагов хорошо разграничены, эритематозны, неровно приподняты, что обусловлено некротическим воспалительным процессом [49].

Существует широкая клиническая вариативность ГП с рядом подтипов: язвенным, буллезным, вегетативным, пустулезным, перистомальным (табл. 4). Как правило, у пациента преобладает одна из клинических форм, но она может сосуществовать с другими.

*Язвенная ГП* является наиболее распространенным морфологическим подтипом и клинически представлена воспалительным и болезненным узелком или пустулой, которая быстро трансформируется в язву с четко очерченными границами и приподнятыми нависающими багрово-синюшными краями, окруженную интенсивной эритемой и отеком. Также язва имеет

экссудативное основание [41]. Ее дно неровное с гнойно-кровянистым отделяемым. В стенках периферического валика часто определяют карманы, при надавливании на которые выделяется гнойное или сукровичное содержимое. На первоначальных этапах содержимое пустул и отделяемое язв стерильное, в дальнейшем возможно присоединение вторичной инфекции. Язвы болезненные, медленно (в течение месяцев) и неравномерно серпигинируют, иногда захватывают участки большой площади. Одновременно на каком-либо участке, чаще по периферии, происходит сочетанная эпителизация с образованием тонких атрофических, неравномерно пигментированных рубцов (*cribriforms carring*). Типичная локализация — конечности (около 70%), реже — туловище, голова, шея. Процесс также может быть диссеминированным. На высоте развития очаг поражения представляет собой обширную язвенную поверхность с неровными подрывными краями lividно-розового цвета с нависающими обрывками эпидермиса; края приподняты в виде валика шириной 10–15 мм, окруженного зоной гиперемии. Дно язвы неровное, выполнено сочными и легко кровоточащими грануляциями, иногда покрыто струпом. Отделяемое язвы обильное, гнойно-кровянистое, с примесью распадающихся тканей, с неприятным гнилостным запахом.

Новые поражения могут также развиваться в результате незначительных травм кожи. Этот ответ, известный как патергия, возникает примерно у 20–30% пациентов при случайной травме, хирургическом вмешательстве или уколе иглой [49]. Язвенная ГП чаще всего ассоциируется с ВЗК, ревматоидным артритом и моноклональной гаммапатией [36].

*Буллезная ГП* является атипичным и редким вариантом заболевания, которое проявляется возникновением быстро увеличивающихся и вскрывающихся булл синевато-серого оттенка, которые оставляют после себя поверхностные язвы [49]. Этот менее деструктивный процесс, чем язвенный вариант ГП, чаще локализуется на лице и верхних конечностях. При гистопатологическом исследовании обнаруживают субэпидермальные буллы с внутриэпидермальной и дермальной нейтрофильной инфильтрацией.

*Вегетативная ГП* также известна как поверхностная гранулематозная пиодермия [64]. Морфологически изменения варьируют от вегетативных поражений до поверхностных язв, наблюдаемых при классическом варианте ГП. Обычно они локализируются на туловище, а не на нижних конечностях, и чаще всего возникает единичное поражение. Этот вариант ГП имеет доброкачественное течение, дает относительно

быстрый ответ на топическую терапию и считается наименее агрессивной формой ГП. Гистопатологические особенности включают псевдоэпителиоматозную гиперплазию и краевую гранулематозную реакцию. Этот подтип ГП не имеет убедительной связи с какими-либо системными заболеваниями [3].

*Пустулезная ГП* является редким подтипом этого кожного дерматоза и характеризуется множественными болезненными пустулами с эритематозными нависшими краями. Часто пустулы расположены симметрично. Этот подтип тесно связан с ВЗК [28]. Он имеет тенденцию возникать во время обострения ВЗК и улучшаться по мере лечения основного заболевания. Гистопатологические особенности пустулезной формы ГП — это субкорнеальные пустулы и перифолликулярные нейтрофильные инфильтраты. Наиболее частая локализация — нижние конечности. Вегетирующий гнойный стоматит может быть проявлением пустулезной ГП на слизистых оболочках, а также ассоциирован с ВЗК [42].

*Перистомальная ГП* — это вариант ГП, который встречается вблизи участков стомы. Характеризуется болезненными папулами, которые трансформируются в язвы с багровыми и подрывными границами вокруг стомы. Учитывая связь ГП и патергии, перистомальная ГП может представлять собой патергический ответ на хирургическую травматизацию вследствие постановки стомы и впоследствии — неправильной обработки кожи. Гистологические особенности включают нейтрофильную инфильтрацию кожи с грануляционной тканью или кожные воспалительные инфильтраты [28].

Другие менее распространенные варианты ГП включают генитальную форму, которая представлена язвенным поражением на вульве, пенисе или мошонке, и послеоперационную ГП, чаще всего проявляющуюся в течение 2 нед после оперативного вмешательства на грудной или брюшной полости [58].

Достаточно редко при ГП обнаруживают системные внекожные проявления, наиболее распространенными из которых являются стерильные нейтрофильные легочные инфильтраты и плевральный выпот [50]. К другим органам, которые могут быть вовлечены в патологический процесс, относятся глаза (некротический склерокератит), печень (гепатит, гранулема), селезенка и костно-мышечная система (артрит, артралгия) [25].

#### *Диагностика*

ГП — это также диагноз исключения. Не существует общепринятых или утвержденных критериев, используемых для диагностики ГП; пред-

Таблица 5. **Диагностические критерии гангренозной пиодермии**

*Большие критерии (должны быть представлены оба):*

- Быстрое прогрессирование болезненной некротической кожной язвы с нависающими краями бордово-фиолетового цвета и нечеткими границами (от 1 до 2 см в день или увеличение размера на 50% в течение 1 мес)
- Отсутствие специфических причин изъязвления кожи (бактериальной инфекции, сифилиса, туберкулеза, грибковой инфекции и др.)

*Малые критерии (должны быть два):*

- Наличие феномена патергии в анамнезе и/или данные, свидетельствующие о клиническом обнаружении крибриформных рубцов (cribriforms scarring) неправильной формы с неровным рельефом и неравномерной пигментацией
- Системное заболевание, связанное с ГП (ВЗК, артрит, системное заболевание соединительной ткани, гаммапатия IgA или злокачественные новообразования)
- Гистопатологические данные (стерильная дермальная нейтрофилия ± смешанное воспаление ± лимфоцитарный васкулит)
- Реакция на лечение (быстрый ответ на системное применение ГК)

Таблица 6. **Заболевания, с которыми следует проводить дифференциальный диагноз ГП**

<b>Васкулит</b>	<b>Узелковый полиартериит, АНЦА-ассоциированные васкулиты, смешанная криоглобулинемия</b>
Сосудистые заболевания	Венозный тромбоз, заболевание периферических артерий, антифосфолипидный синдром
Бактериальные инфекции	Целлюлит, импетиго, гангренозная эктима, атипичная микобактериальная инфекция
Вирусные инфекции	Вирус простого герпеса, вирус ветряной оспы
Грибковые инфекции	Гистоплазмоз, бластомикоз, споротрихоз, криптококкоз, аспергиллез
Протозойные инфекции	Лейшманиоз, амебиаз
Воспалительные заболевания	СС, синдром Бехчета, кожные проявления болезни Крона
Злокачественные опухоли	Плоскоклеточный рак, базально-клеточный рак, кожная Т-клеточная лимфома, поражение кожи при лейкозе

лагаемые некоторыми авторами диагностические критерии представлены в табл. 5 [53].

Ошибочный диагноз ГП является распространенным явлением. В исследовании, проведенном R.H. Weenig и соавт. (2002) [62], ретроспективный обзор историй болезни 240 пациентов продемонстрировал большое количество случаев кожных язв, сходных с ГП. Эти результаты подчеркивают необходимость проведения тщательной оценки у всех пациентов с предполагаемым диагнозом ГП для исключения альтернативных диагнозов.

Дифференциальный диагноз ГП включает множество заболеваний, которые вызывают изъязвления кожи, такие как васкулит, тромбофильные состояния, злокачественные новообразования, инфекции и другие воспалительные процессы (табл. 6).

Оценка состояния пациента с подозрением на ГП должна включать тщательный сбор анамнеза, физикальное обследование, проведение биопсии кожи, исследование тканевой культуры и лабораторные анализы. Необходимо провести тщательный дифференциальный диагноз с ВЗК, артритом и злокачественными новообразованиями,

а также выявить состояния, которые могут приводить к ухудшению заживления ран, таких как венозный стаз или сосудистая недостаточность.

Биопсия кожи при ГП не может дать четких доказательств, но помогает исключить злокачественную опухоль, васкулит и инфекционные заболевания. Лабораторное обследование должно включать дифференциальное и целевое тестирование у пациентов на основе анамнеза и результатов физикального обследования с возможным определением уровня специфических аутоантител. При клиническом подозрении на моноклональную гаммапатию пациента должен проконсультировать гематолог для проведения биопсии костного мозга. Всем пациентам рекомендовано проведение соответствующего возрасту скрининга на наличие рака. Маркеры системного воспаления, такие как СОЭ и уровень С-реактивного белка, не являются специфичными для диагностики ГП, но часто повышены.

### *Лечение*

Учитывая недостаточное количество высококачественных данных, общепринятых и проверенных методов лечения ГП в настоящее время

не существует. Наиболее доказанными и эффективными мероприятиями в терапии больных с ГП являются локальный уход за раной, топическое и системное лечение. Первый шаг — остановка воспаления, второй шаг — заживление раны. Быстрый ответ на соответствующую терапию является одним из малых диагностических критериев ГП. Следует отметить, что «быстрый ответ» не относится к заживлению язвы, а классифицируется как уменьшение боли, экссудации, отека и уменьшения краевой эритемы/воспаления. Обычно это происходит в течение 1–2 нед после начала системного лечения.

Местные способы лечения для контроля воспаления являются методами лечения первой линии для пациентов с легким течением или локализованным заболеванием, таким как перистомальная ГП [32]. Среди топических методов лечения наиболее эффективны и часто используемые — ГК и ингибиторы кальциневрина [10, 57]. Отмечена их эффективность не только в обработке краев раны, но и для внутриочагового применения.

Системное лечение ГП включает мультимодальную лекарственную терапию для достижения ремиссии. Системные ГК признаны терапией первой линии. Их эффективность была продемонстрирована в нескольких ретроспективных сериях случаев, а также в отдельных слепых рандомизированных исследованиях [19, 43]. Обычно преднизолон применяют в дозах 0,5–1 мг/кг в день, а при тяжелом течении заболевания рекомендуют 2 мг/кг в день [19, 43]. Ответ на лечение, как правило, довольно быстрый, причем стабилизация заметна уже через 24 ч. В очень агрессивных случаях ГП было показано, что пульс-терапия метилпреднизолоном эффективна в дозе 500 мг/день в течение 3 дней [7].

Циклоспорин 4 мг/кг в день является альтернативной терапией первой линии, которая особенно эффективна у пациентов, которым терапия ГК противопоказана или не дала результата [43].

Новые и перспективные системные методы лечения ГП — это ингибиторы ФНО- $\alpha$ , которые в настоящее время считаются препаратами первого ряда наряду с системными ГК и циклоспорином. Это особенно актуально для пациентов с сопутствующими воспалительными состояниями, такими как ВЗК или артрит [1]. Инфликсимаб — химерное антитело против ФНО- $\alpha$  — является одним из наиболее изученных биологических агентов для лечения ГП [37]. Также есть данные, подтверждающие эффективность адалимумаба и этанерцепта для лечения ГП [47, 17]. Системная терапия второй линии при ГП

включает применение мофетила микофенолата, метотрексата, дапсона и миноциклина [33].

Данные в отношении лечения рефрактерной ГП ограничены, но есть ряд клинических наблюдений проведения плазмафереза, внутривенного введения иммуноглобулина и алкилирующих агентов, таких как циклофосфамид [21]. Также продемонстрированы обнадеживающие данные об эффективности ингибитора ИЛ-1 $\beta$  канакинумаба [26], ингибитора ИЛ-12/23 устекинумаба, ингибитора ИЛ-17 бродалумаба и анти-CD20 химерного антитела ритуксимаба [51] в терапии пациентов с рефрактерной ГП. Лечение данными препаратами является перспективным, учитывая важную роль этих цитокинов в хемотаксисе и миграции нейтрофильных гранулоцитов [44].

Приводим описание случая диагностики ГП у пациентки с болезнью Шегрена.

*Больная П.*, 60 лет, обратилась с жалобами на появление болезненных язвенных высыпаний на нижних конечностях, сухость во рту, слабость, утомляемость, сухость глаз, боль в крупных суставах и мышцах. Из анамнеза известно, что ранее пациентка проходила обследование и лечение в ревматологическом отделении, где ей установили диагноз: «Болезнь Шегрена с поражением экзокринных желез (сухой синдром), мышц, суставов, лимфатических узлов». В анализах крови: стойкое повышение СОЭ до 67 мм/ч, повышение маркеров воспаления, а также анемический синдром

Проведение скрининга на наличие аутоиммунных заболеваний позволило выявить следующие иммунологические феномены: наличие позитивных антител к SS-A (52/60) — 615,55 Ед/мл, к SS-B — 216,59 Ед/мл, позитивный ревматоидный фактор. Другие показатели крови — в пределах нормы. Функция щитовидной железы не изменена. Клинический анализ мочи без изменений. Обследование на боррелиоз, гепатит В и С — результат отрицательный. Рентгенография органов грудной клетки — без патологии. Ирригоскопия, ректороманоскопия — без патологии. ФГДС — атрофический гастрит, выявлен *Helicobacter pylori*. КТ головного мозга — без очаговых изменений. УЗДГ сосудов головы и шеи и нижних конечностей — без гемодинамических окклюзий.

Через 5 мес после установления диагноза у пациентки внезапно появились быстро прогрессирующие язвенно-некротические поражения кожи нижних конечностей, по поводу которых ее госпитализировали в хирургическое отделение центральной районной больницы, где она находилась около 1 мес. Проведена антибактериальная и сосудистая терапия «Вазaproстаном»



Рис. 2. Язвенно-некротические поражения голени у пациентки П. при первичном обращении к ревматологу

(40 мг алпростадила внутривенно капельно в течение 10 дней), продолжен прием метилпреднизолона в дозе 8 мг. Однако состояние пациентки прогрессивно ухудшалось, наблюдались неуклонное распространение язвенно-некротического процесса и выраженный болевой синдром. При обращении к ревматологу для исключения васкулита обнаружены визуальные изменения кожи нижних конечностей (рис. 2). Выявлены обширные язвенно-некротические поражения кожи нижней трети обеих голеней с переходом на стопу. Края язв неровные, рваные, с ободком красно-синюшного цвета, некоторые края подрыты, отмечается неприятный запах из ран. Дно ран полностью покрыто некротическими массами. Пациентка жаловалась на выраженный болевой синдром.

Учитывая наличие аутоиммунного заболевания — болезни Шегрена, развитие язвенно-некротического поражения кожи, что соответствовало большим критериям ГП, быстрое прогрессирование язв, несмотря на проводимое лечение, высокую степень активности заболевания на фоне отсутствия повышения температуры тела, у пациентки заподозрили ГП.



Рис. 3. Динамика изменений через 1 нед после проведения пульс-терапии метилпреднизолоном. Уменьшились количество некротических масс, площадь язвенных поверхностей, появились свежие грануляции, свидетельствующие об активной регенерации

В связи с высокой клинико-лабораторной активностью пациентке назначили пульс-терапию метилпреднизолоном по схеме 500—500—250 мг три дня подряд. Дозу перорального метилпреднизолона повысили до 16 мг в день. Дополнительно назначили методжект (метотрексат)



Рис. 4. Динамика изменений через 3 нед после проведения пульс-терапии метилпреднизолоном. Активная репарация раневых поверхностей, заживление язв

по 20 мг подкожно 1 раз в неделю, фолиевую кислоту 5 мг в неделю. В связи с применением ГК в высоких дозах для профилактики индуцированного ими остеопороза назначили комбинированный препарат кальция и витамина D.

После проведения пульс-терапии метилпреднизолоном была отмечена отчетливая положительная динамика со стороны кожи, что подтвердило наше мнение о наличии у пациентки редкой патологии *pyoderma gangrenosum*. Дальнейшее распространение язвенного-некротического процесса остановилось, значительно уменьшилась отечность краев ран, некоторые участки очистились от некротических масс, появились свежие грануляции, а также уменьшилась выраженность болевого синдрома.

В дальнейшем на фоне повышения дозы метилпреднизолона до 24 мг/сут и добавления к терапии метотрексата наблюдали отчетливую положительную динамику в виде заживления и эпителизации язвенно-некротических дефектов, значительного уменьшения боли в этой области. Положительные изменения можно проследить на фотографиях пациентки, выполненных лечащим врачом через 1 и 3 нед после проведения пульс-терапии метилпреднизолоном (рис. 3, 4).

Анализируя данный клинический случай, необходимо акцентировать внимание на следующих моментах. При развитии ГП кожные изменения у больной ошибочно трактовали как сосудистые и инфекционные, вследствие чего ей назначили антибактериальную и сосудистую терапию, которая оказалась неэффективной и только отдала время правильного установления диагноза. На наш взгляд, пациентке после установления диагноза болезни Шегрена высокой степени активности назначили ГК в низкой дозе, которая не соответствовала степени активности заболевания. Возможно, это повлияло на развитие данного осложнения, поскольку активность заболевания не контролировалась назначенным лечением.

Таким образом, ГП (*pyoderma gangrenosum*), являясь очень редкой и в то же время тяжелой для курации патологией, представляет наиболь-

ший интерес как для ревматологов, так и для врачей смежных специальностей (хирургов, ангиологов, дерматологов). Это связано, с одной стороны, с редкостью данной патологии, когда пациенты обращаются к хирургам и дерматологам, получают неэффективную или малоэффективную, как в данном случае, антибактериальную и сосудистую терапию. С другой стороны, отсутствие четких методов верификации диагноза и трудность принятия решения о проведении системной глюкокортикоидной и цитостатической терапии при наличии обширных язвенно-некротических воспалительных изменений кожи также откладывает своевременное начало адекватного лечения.

### Выводы

Нейтрофильные дерматозы — гетерогенная группа реактивных заболеваний, которые объединены гистологическими признаками преобладания нейтрофильных гранулоцитов в воспалительном инфильтрате пораженной кожи. Диагностика этих заболеваний затруднительна из-за отсутствия четких диагностических критериев и огромного числа состояний, с которыми следует проводить дифференциальную диагностику, поскольку нейтрофильные дерматозы — это диагноз исключения. ГК являются препаратами выбора для лечения, при неэффективности которых возможно применение других биологических болезнью-модифицирующих антиревматических лекарственных средств, которые следует назначать в зависимости от степени тяжести поражения кожи, хронизации заболевания, наличия системного поражения и рефрактерности состояния. Тщательное ведение основных хронических заболеваний, например, ревматоидного артрита или ВЗК, способствует предотвращению рецидива нейтрофильных дерматозов. Таким образом, можно констатировать, что эти заболевания являются редкими, чрезвычайно сложными для диагностики и лечения, при которых положительного результата можно добиться, только грамотно диагностируя и оценивая ассоциированные патологические состояния.

### Список литературы

1. Agarwal A., Andrews J.M. Systematic review: IBD-associated pyoderma gangrenosum in the biologic era, the response to therapy // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2013.— Vol. 38 (6).— P. 563—572. doi: 10.1111/apt.12431.
2. Agarwal A., Barrow W., Selim M.A., Nicholas M.W. Refractory subcutaneous Sweet syndrome treated with adalimumab // JAMA Dermatol.— 2016.— Vol. 152 (7).— P. 842—844. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.0503.
3. Ahronowitz I., Harp J., Shinkai K. Etiology and management

- of pyoderma gangrenosum: a comprehensive review // Am. J. Clin. Dermatol.— 2012.— Vol. 13 (3).— P. 191—211. doi: 10.2165/11595240-000000000-00000.
4. Ainechi S., Carlson J.A. Neutrophilic dermatosis limited to lipolymphedematous skin in a morbidly obese woman on dasatinib therapy // Am. J. Dermatopathol.— 2016.— Vol. 38 (2).— P. 22—26. doi: 10.1097/DAD.0000000000000358.
5. Alkan A., Idemen C., OkcuHeper A., Utkan G. Sweet syndrome after autologous stem cell transplant // Exp. Clin. Transpl.— 2016.— Vol. 14 (1).— P. 109—111. doi: 10.6002/ect. 2014. 0073.

6. Amouri M., Masmoudi A., Ammar M. et al. Sweet's syndrome: a retrospective study of 90 cases from a tertiary care center // *Int. J. Dermatol.*— 2016.— Vol. 55 (9).— P. 1033–1039. doi: 10.1111/jid.13232.
7. Aseni P., Di Sandro S., Mihaylov P. et al. Atypical presentation of pyoderma gangrenosum complicating ulcerative colitis: rapid disappearance with methylprednisolone // *World J. Gastroenterol.*— 2008.— Vol. 14 (35).— P. 5471–5473. doi: 10.3748/wjg.14.5471.
8. Baartman B., Kosari P., Warren C.C. et al. Sight-threatening ocular manifestations of acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) // *Dermatol.*— 2014.— Vol. 228 (3).— P. 193–197. doi: 10.1159/000357729.
9. Baquerizo Nole K.L., Lee E., Villada G., Romanelli P. Ketoconazole-induced Sweet syndrome: a new association // *Am. J. Dermatopathol.*— 2015.— Vol. 37 (5).— P. 419–422. doi: 10.1097/DAD.0000000000000252.
10. Barbosa N.S., Tolkachjov S.N., El-Azhary R.A. et al. Clinical features, causes, treatments, and outcomes of peristomal pyoderma gangrenosum (PPG) in 44 patients: The Mayo Clinic experience, 1996 through 2013 // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2016.— Vol. 75 (5).— P. 931–939. doi: 10.1016/j.jaad.2016.05.044.
11. Binus A.M., Qureshi A.A., Li V.W., Winterfield L.S. Pyoderma gangrenosum: a retrospective 429 review of patient characteristics, comorbidities and therapy in 103 patients // *Br. J. Dermatol.*— 2011.— Vol. 165 (6).— P. 1244–1250. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10565.x.
12. Bister V., Mäkitalo L., Jeskanen L., Saarialho-Kere U. Expression of MMP-9, MMP-10, and lack of epithelial MMP-1 and MMP-26 characterize pyoderma gangrenosum // *J. Cutan. Pathol.*— 2007.— Vol. 34 (1).— P. 889–898. doi: 10.1111/j.1600-0560.2007.00744.x.
13. Brooklyn T.N., Williams A.M., Dunnill M.G., Probert C.S. T-cell receptor repertoire in pyoderma gangrenosum; evidence for clonal expansions and traffickin // *Br. J. Dermatol.*— 2007.— Vol. 157 (5).— P. 960–966. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08211.x.
14. Casarin Costa J.R., Virgens A.R., Mestre L.O. et al. Sweet syndrome // *J. Cutan. Med. Surg.*— 2017.— Vol. 21.— P. 211–216. doi: 10.1177/2151203475417690719.
15. Casarin Nelson C.A., Bradley L.M., Higgins S.P. et al. Sweet syndrome induced by oral acetaminophen-codeine following repair of a facial fracture // *Cutis.*— 2017.— Vol. 100 (3).— P. 20–23.
16. Chan M.P., Duncan L.M., Nazarian R.M. Subcutaneous Sweet syndrome in the setting of myeloid disorders: a case series and review of the literature // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2013.— Vol. 68 (6).— P. 1006–1015. doi: 10.1016/j.jaad.2012.12.954.
17. Charles C.A., Leon A., Banta M.R., Kirsner R.S. Etanercept for the treatment of refractory pyoderma gangrenosum: a brief series // *Int. J. Dermatol.*— 2007.— Vol. 46 (10).— P. 1095–1099. doi: 10.1111/j.1365-4632.2007.03286.x.
18. Chen W.H., Chiang C.P., Wu B.Y. Multiple cutaneous nodules in a patient with rheumatoid arthritis // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.*— 2014.— Vol. 80 (2).— P. 191–193. doi: 10.4103/0378.
19. Chow R.K., Ho V.C. Treatment of pyoderma gangrenosum // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1996.— Vol. 34.— P. 1047–1060. doi: 10.1016/s0190-9622(96)90285-6.
20. Cohen P.R. Sweet's syndrome — a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis // *Orph. J. R. Dis.*— 2007.— Vol. 2.— P. 2–34. doi: 10.1186/1750-1172-2-34.
21. Cummins D.L., Anhalt G.J., Monahan T., Meyerle J.H. Treatment of pyoderma gangrenosum 571 with intravenous immunoglobulin // *Br. J. Dermatol.*— 2007.— Vol. 157 (6).— P. 1235–1239. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08217.x.
22. El Moutaoui L., Zouhair K., Benchikhi H. Sweet syndrome induced by chloroquine // *Ann. Dermatol. Venereol.*— 2009.— Vol. 136 (1).— P. 56–57. doi: 10.1016/j.annder.2008.05.024/
23. Farhi D., Wallach D., Avril M.F. Pyoderma gangrenosum is 100 years old: from Luois Brocq to the biologics era // *Rev. Prat.*— 2008.— Vol. 58.— P. 457–461.
24. Fernanda R., Silveira G., Range B.R. Dermatoses neutrofilicas: parte II // *Anais Brasileiros de Dermatologia.*— 2011.— Vol. 86 (2).— P. 195–211. doi: 10.1590/S0365-05962011000200001.
25. Fournié P., Malecaze F., Couillet J., Arné J.L. Pyoderma gangrenosum with necrotizing sclerokeratitis after cataract surgery // *J. Cataract. Refract. Surg.*— 2007.— Vol. 33 (11).— P. 1987–1990. doi: 10.1016/j.jcrs.2007.06.040.
26. Galimberti R.L., Vacas A.S., Bollea Garlatti M.L., Torre A.C. The role of interleukin-1beta in pyoderma gangrenosum // *JAAD Case Rep.*— 2016.— Vol. 2 (5).— P. 366–8. doi: 10.1016/j.jdcr.2016.07.007.
27. Ghoufi L., Ortonne N., Ingen-Housz-Oro S. et al. Histiocytoid Sweet syndrome is more frequently associated with myelodysplastic syndromes than the classical neutrophilic variant: a comparative series of 62 patients // *Medicine (Baltimore).*— 2016.— Vol. 95 (15).— P. e3033. doi: 10.1097/MD.0000000000003033.
28. Hughes A.P., Jackson J.M., Callen J.P. Clinical features and treatment of peristomal pyoderma gangrenosum // *JAMA.*— 2000.— Vol. 284 (12).— P. 1546. doi: 10.1001/jama.284.12.1546.
29. Karamlou K., Gorn A.H. Refractory sweet syndrome with autoimmune organizing pneumonia treated with monoclonal antibodies to tumor necrosis factor // *J. Clin. Rheumatol.*— 2004.— Vol. 10 (6).— P. 331–335. doi: 10.1097/01.rhu.0000147053.60795.46.
30. Kitamura S., Hamauchi A., Ota M. Neuro-Sweet's disease // *Int. J. Dermatol.*— 2016.— Vol. 55.— P. e513–e514. doi: 10.1111/jid.13287.
31. Kroshinsky D., Alloo A., Rothschild B. et al. Necrotizing Sweet syndrome: a new variant of neutrophilic dermatosis mimicking necrotizing fasciitis // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2012.— Vol. 67 (5).— P. 945–54. doi: 10.1016/j.jaad.2012.02.024.
32. Le Cleach L., Moguelet P., Perrin P., Chosidow O. Is topical monotherapy effective for localized pyoderma gangrenosum? // *Arch. Dermatol.*— 2011.— Vol. 147 (1).— P. 101–103. doi: 10.1001/archdermatol.2010.393.
33. Lee M.R., Cooper A.J. Mycophenolate mofetil in pyoderma gangrenosum // *J. Dermatolog. Treat.*— 2004.— Vol. 15 (5).— P. 303–307. doi: 10.1080/09546630410020154.
34. Li B., Ma Z., Xu X. et al. Multi-organ involvement of Sweet's syndrome: a case report and literature review // *Intern. Med.*— 2015.— Vol. 54 (3).— P. 339–343. doi: 10.2169/internalmedicine.54.2755.
35. Marcoval J., Martín-Callizo C., Valent-Medina F. et al. Sweet syndrome: long-term follow-up of 138 patients // *Clin. Exp. Dermatol.*— 2016.— Vol. 41.— P. 741–746.
36. Marzano A.V., Ishak R.S., Saibeni S. et al. Autoinflammatory skin disorders in inflammatory bowel diseases, pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome: a comprehensive review and disease classification criteria // *Clin. Rev. Allergy. Immunol.*— 2013.— Vol. 45 (2).— P. 202–210. doi: 10.1007/s12016-012-8351-x.
37. Mooij J.E., van Rappard D.C., Mekkes J.R. Six patients with pyoderma gangrenosum successfully treated with infliximab // *Int. J. Dermatol.*— 2013.— Vol. 52 (11).— P. 1418–1420. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05201.x.
38. Moschella S.L., Davis M.D.P. Neutrophilic dermatoses // *Bologna J.L., Jorizzo J.L., Schaffer J.V. et al. Dermatology. 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.*— 2012.— P. 423–438.
39. Nelson C.A., Ghoufi L., Ortonne N. et al. Histiocytoid Sweet syndrome is more frequently associated with myelodysplastic syndromes than the classical neutrophilic variant: a comparative series of 62 patients // *Medicine (Baltimore).*— 2016.— Vol. 95 (15).— P. e3033. doi: 10.1097/MD.0000000000003033.
40. Nelson C.A., Noe M.H., McMahan C.M. et al. Sweet syndrome in patients with and without malignancy: A retrospective analysis of 83 patients from a tertiary academic referral center // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2018.— Vol. 78.— P. 303–309. doi: 10.1016/j.jaad.2017.11.064.

41. Nelson C.A., Stephen S., Ashchyan H.J. et al. Neutrophilic dermatoses: Pathogenesis, Sweet's syndrome, neutrophilic eccrinehidradenitis, and Behçet disease // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2018.— Vol. 79 (6).— P. 987–1006. doi: 10.1016/j.jaad.2017.11.064.
42. Nico M.M., Hussein T.P., Aoki V., Lourenco S.V. Pyostomatitis vegetans and its relation to inflammatory bowel disease, pyoderma gangrenosum, pyodermatitis vegetans, and pemphigus // *J. Oral. Pathol. Med.*— 2012.— Vol. 41 (8).— P. 584–588. doi: 10.1111/j.1600-0714.2012.01152.x.
43. Ormerod A.D., Thomas K.S., Craig F.E. et al. Comparison of the two most commonly used treatments for pyoderma gangrenosum: results of the STOP GAP randomised controlled trial // *BMJ.*— 2015.— P. 350. doi: 10.1136/bmj.h2958.
44. Patel F., Fitzmaurice S., Duong C. et al. Effective strategies for the management of pyoderma gangrenosum: a comprehensive review // *Acta Derm. Venereol.*— 2015.— Vol. 95 (5).— P. 525–531. doi: 10.2340/00015555-2008.
45. Ratzinger G., Burgdorf W., Zelger B.G., Zelger B. Acute febrile neutrophilic dermatosis: a histopathologic study of 31 cases with review of literature // *Am. J. Dermatopathol.*— 2007.— Vol. 29.— P. 125–133. doi: 10.1097/01.dad.0000249887.59810.76.
46. Raza S., Kirkland R.S., Patel A.A. et al. Insight into Sweet's syndrome and associated malignancy: a review of the current literature // *Int. J. Oncol.*— 2013.— Vol. 42 (5).— P. 1516–1522. doi: 10.3892/ijo.2013.1874.
47. Reddick C.L., Singh M.N., Chalmers R.J. Successful treatment of superficial pyoderma gangrenosum associated with hidradenitis suppurativa with adalimumab // *Dermatol. Online. J.*— 2010.— Vol. 16 (18).— P. 15.
48. Rochet N.M., Chavan R.N., Cappel M.A. et al. Sweet syndrome: clinical presentation, associations, and response to treatment in 77 patients // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2013.— Vol. 69 (4).— P. 557–564. doi: 10.1016/j.jaad.2013.06.023.
49. Ruocco E., Sangiuliano S., Gravina A.G. et al. Pyoderma gangrenosum: an 424 updated review // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*— 2009.— Vol. 23 (9).— P. 1008–1017. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03199.x.
50. Scherlinger M., Guillet S., Doutré M.S. et al. Pyoderma gangrenosum with extensive pulmonary involvement // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*— 2016.— Vol. 31 (4).— P. 214–216. doi: 10.1111/jdv.13976.
51. Siscos S., Downing M., Tarantino I., Hall J. Pyoderma gangrenosum controlled with rituximab // *JAAD.*— 2019.— Vol. 5 (7).— P. 593–595. doi: 10.1016/j.jidcr.2019.04.019.
52. Somayajulu M.V., Rao G.R., Amareswar A., Rao N.R. Sweet's syndrome with subacute intestinal obstruction // *J. Assoc. Physicians India.*— 2010.— Vol. 58.— P. 578–580.
53. 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 (11).— P. 790–800. doi: 10.1111/j.1365-4632.2004.02128.x.
54. Su W.P.D., Liu H.N.H. Diagnostic criteria for Sweet's syndrome // *Cutis.*— 1986.— Vol. 37.— P. 167–174.
55. Surovy A.M., Pelivani N., Hegyi I. et al. Giant cellulitis-like Sweet syndrome, a new variant of neutrophilic dermatosis // *JAMA Dermatol.*— 2013.— Vol. 149 (1).— P. 79–83. doi: 10.1001/2013.jamadermatol.548.
56. Sweet R.D. An acute febrile neutrophilic dermatosis // *Br. J. Dermatol.*— 1964.— Vol. 76.— P. 349–356.
57. Thomas K.S., Ormerod A.D., Craig F.E. et al. Clinical 500 outcomes and response of patients applying topical therapy for pyoderma gangrenosum: A 501 prospective cohort study // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2016.— Vol. 75 (5).— P. 940–949. doi: 10.1016/j.jaad.2016.06.016.
58. Tolkachjov S.N., Fahy A.S., Wetter D.A. et al. Postoperative pyoderma gangrenosum (PG): the Mayo Clinic experience of 20 years from 1994 through 2014 // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2015.— Vol. 73 (4).— P. 615–622. doi: 10.1016/j.jaad.2015.06.054.
59. Vignon-Pennamen M.D., Juillard C., Rybojad M. et al. Chronic recurrent lymphocytic Sweet syndrome as a predictive marker of myelodysplasia: a report of 9 cases // *Arch. Dermatol.*— 2006.— Vol. 142 (9).— P. 1170–1176. doi: 10.1001/archderm.142.9.1170.
60. von den Driesch P. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis) // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1994.— Vol. 31 (4).— P. 535–556. doi: 10.1016/s0190-9622(94)70215-2.
61. Walker D.C., Cohen P.R. Trimethoprim-sulfamethoxazole-associated acute febrile neutrophilic dermatosis: case report and review of drug-induced Sweet's syndrome // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1996.— Vol. 34 (5), pt. 2.— P. 918–923. doi: 10.1016/s0190-9622(96)90080-8.
62. Weenig R.H., Davis M.D., Dahl P.R., Su W.P. Skin ulcers misdiagnosed as pyoderma gangrenosum // *N. Engl. J. Med.*— 2002.— Vol. 347 (18).— P. 1412–1418. doi: 10.1056/NEJMoa013383.
63. Wilson J., Gleghorn K., Kelly B. Cryptococoid Sweet's syndrome: two reports of Sweet's syndrome mimicking cutaneous cryptococcosis // *J. Cutan. Pathol.*— 2017.— Vol. 44.— P. 413–419. doi: 10.1111/cup.12921.
64. Wilson-Jones E., Winkelmann R.K. Superficial granulomatous pyoderma: a localized vegetative form of pyoderma gangrenosum // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1988.— Vol. 18 (3).— P. 511–521. doi: 10.1016/s0190-9622(88)70074-2.

Є.Д. Єгудіна<sup>1</sup>, С.А. Трипілка<sup>2</sup>, І.Ю. Головач<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Медичний центр «Клініка сучасної ревматології», Київ

<sup>2</sup>КНП Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня», Харків

<sup>3</sup>Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, Київ

## Нейтрофільні дерматози: Світ-синдром і гангренозна піодермія. Огляд літератури і власні клінічні спостереження

Нейтрофільні дерматози – гетерогенна група запальних захворювань шкіри, які мають унікальні клінічні особливості, але об'єднані наявністю стерильного, переважно нейтрофільного інфільтрату, виявленого за результатами гістологічного дослідження. До нейтрофільних дерматозів зараховують Світ-синдром, гангренозну піодермію, хворобу Бехчета, нейтрофільну кропив'янку, субкорнеальний пустульозний дерматоз, долонно-підшовний пустульоз, акродерматит Аллопо, гострий генералізований екзентематозний пустульоз, дитячий акропустульоз і ін. Морфологія уражень шкіри, асоційована з цими захворюваннями, неоднорідна, що робить їх діагностику складною. Крім того, необхідна ретельна клінічна оцінка стану пацієнтів для виключення захворювань, що імітують ці розлади, а також для діагностики потенційних супутніх інфекційних, запальних і пухлинних процесів. У той час як деякі нейтрофільні дерматози можуть зникати спонтанно, більшість потребують проведення лікування для досягнення ремісії. Затримка в діагностиці та проведенні лікування може призвести до значного підвищення захворюваності та навіть смерті пацієнтів. Глюкокортикоїди є препаратами вибору для лікування нейтрофільних дерматозів,

при неефективності яких можливе застосування інших біологічних хворобомодифікуючих антиревматичних препаратів, які слід призначати залежно від ступеня тяжкості ураження шкіри, хронізації захворювання, наявності системного ураження і рефрактерності стану. Ця робота присвячена висвітленню епідеміології, етіопатогенезу, клінічних особливостей, діагностичних ознак і сучасних методів лікування хворих із Світ-синдромом і гангренозною піодермією на основі огляду сучасної літератури і власних клінічних спостережень.

**Ключові слова:** нейтрофільні дерматози, Світ-синдром, гангренозна піодермія, захворювання сполучної тканини, діагностика, гістологія, клінічні випадки.

Ye.D. Yehudina<sup>1</sup>, S.A. Trypilka<sup>2</sup>, I.Yu. Golovach<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Medical Center «Clinic of Modern Rheumatology», Kyiv

<sup>2</sup>Rheumatologist of the Communal Non-Commercial Enterprise of Kharkiv Regional Council «Regional Clinical Hospital», Kharkiv

<sup>3</sup>«Feofaniya» Clinical Hospital State Management of Affairs, Kyiv

## Neutrophilic dermatoses: Sweet syndrome and gangrenous pyoderma. Literature review and own clinical observations

Neutrophilic dermatoses are a heterogeneous group of inflammatory skin diseases that have unique clinical features, but are combined by the presence of a sterile, predominantly neutrophilic infiltrate at histopathological examination. Neutrophilic dermatoses include Sweet syndrome, gangrenous pyoderma, Behcet's disease, neutrophilic urticaria, subcorneal pustular dermatosis, palmoplantaris pustulosis, acrodermatitis Allope, acute generalized exentematous pustulosis, infant pustulosis, etc. The morphology of skin lesions associated with these diseases is heterogeneous, which makes diagnosis challenging. In addition, a thorough clinical evaluation of patients is necessary to exclude diseases that mimic these disorders and to diagnose potential concomitant infectious, inflammatory, and tumor processes. While some neutrophilic dermatoses may disappear spontaneously, most require treatment to achieve remission. A delay in diagnosis and treatment can lead to significant morbidity and even mortality in these patients. Glucocorticoids are the drugs of choice for the treatment of neutrophilic dermatoses. In case of their ineffectiveness, other biological disease-modifying antirheumatic drugs may be administered depending on the severity of the skin lesion, chronicity of the disease, the presence of systemic lesions, and refractory status. This work is devoted to epidemiology, etiopathogenesis, clinical features, diagnostic signs and modern methods of treating Sweet syndrome and gangrenous pyoderma based on a review of modern literature and our own clinical observations.

**Key words:** neutrophilic dermatoses, Sweet syndrome, gangrenous pyoderma, connective tissue diseases, diagnosis, histology, clinical cases.

### Дані про авторів:

**Єгудіна Єлизавета Давидівна**, д. мед. н., проф  
<http://orcid.org/0000-0001-8702-5638>

04070, м. Київ, вул. Спаська, 5

E-mail: elizavetaegudina@gmail.com

**Трипілка Світлана Анатоліївна**, к. мед. н., доц., лікар-ревматолог КНП Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня»  
<http://orcid.org/0000-0001-6630-9893>

**Головач Ірина Юріївна**, д. мед. н., проф., заслужений лікар України, керівник Центру ревматології, клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, Київ  
<http://orcid.org/0000-0002-6930-354X>