CLINICAL CASE

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

DOI: 10.56871/UTJ.2024.44.87.014
УДК 616.34-002.44-06-089+616.5-002.4-002.157-02+616.345-06

КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ С РАЗВИТИЕМ ГАНГРЕНОЗНОЙ ПИОДЕРМИИ

© Юрий Павлович Успенский[1], Юлия Александровна Фоминых[1, 2], Ольга Александровна Кизимова[1], Александр Александрович Гнутов[1], Елена Юрьевна Калинина[1], Елена Павловна Федотова[1], Руслан Абдуллаевич Насыров[1], Александр Анатольевич Козобин[3], Рамазан Анзорович Гучапшев[3], Илья Андреевич Ефимов[1]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

[2] Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова. 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

[3] Елизаветинская больница. 195257, г. Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, 14

Контактная информация: Ольга Александровна Кизимова — ассистент кафедры факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана. E-mail: olya.kizimova.95@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-2085-6194 SPIN: 2637-9575 AuthorID: 1121515

Для цитирования: Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Кизимова О.А., Гнутов А.А., Калинина Е.Ю., Федотова Е.П., Насыров Р.А., Козобин А.А., Гучапшев Р.А., Ефимов И.А. Кожные проявления воспалительных заболеваний кишечника. Клинический случай с развитием гангренозной пиодермии // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 1. С. 153–175. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.44.87.014

Поступила: 10.09.2023 ***Одобрена: 20.11.2023*** ***Принята к печати: 01.12.2023***

РЕЗЮМЕ. Воспалительное заболевание кишечника — это хроническое рецидивирующее инвалидизирующее заболевание, характеризующееся поражением пищеварительной системы и нередко проявляющееся внекишечными осложнениями. Второе место среди экстраинтестинальных манифестаций после патологии опорно-двигательной системы занимает поражение кожи. Дерматологические проявления включают разнообразный спектр заболеваний, сопровождающихся бессимптомным течением или выраженными клиническими проявлениями, требующими оказания специализированной медицинской помощи. Наиболее частыми кожными проявлениями являются узловатая эритема, гангренозная пиодермия и афтозный стоматит. В данной статье представлен клинический случай развития гангренозной пиодермии у пациента с дебютом язвенного колита и подробным описанием эволюции морфологических элементов на коже, динамики заболевания и лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дерматологические проявления; гангренозная пиодермия; нейтрофильный дерматоз; язвенный колит; болезнь Крона.

DERMATOLOGICAL MANIFESTATIONS OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES. CLINICAL CASE WITH GANGRENOUS PYODERMA

© Yury P. Uspenskiy[1], Yulia A. Fominykh[1, 2], Olga A. Kizimova[1], Alexander A. Gnutov[1], Elena Yu. Kalinina[1], Elena P. Fedotova[1], Ruslan A. Nasyrov[1], Alexander A. Kozobin[3], Ramazan A. Guchapshev[3], Ilya A. Efimov[1]

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

[2] V.A. Almazov National Medical Research Center. Str. Akkuratova, 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 197341

[3] City Hospital named after St. Martyr Elizabeth. Vavilovykh str., 14, Saint Petersburg, Russian Federation, 195257

Contact information: Olga A. Kizimova — Assistant of Department of Faculty Therapy named after prof. V.A. Valdman. E-mail: olya.kizimova.95@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-2085-6194 SPIN: 2637-9575 AuthorID: 1121515

For citation: Uspenskiy YuP, Fominykh YuA, Kizimova OA, Gnutov AA, Kalinina EYu, Fedotova EP, Nasyrov RA, Kozobin AA, Guchapshev RA, Efimov IA. Dermatological manifestations of inflammatory bowel diseases. Clinical case with gangrenous pyoderma. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2024;6(1):153-175. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.44.87.014

Received: 10.09.2023 ***Revised: 20.11.2023*** ***Accepted: 01.12.2023***

ABSTRACT. Inflammatory bowel disease is a chronic, relapsing, disabling disease characterized by damage to the digestive system and often manifested by extraintestinal complications. In second place among extraintestinal manifestations after the pathology of the musculoskeletal system is skin lesions. Dermatological manifestations include a diverse range of diseases, accompanied by asymptomatic course or severe clinical manifestations, requiring the provision of specialized medical care. The most common skin manifestations are erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, and aphthous stomatitis. This article presents a clinical case of the development of pyoderma gangrenosum in a patient with the onset of ulcerative colitis with a detailed description of the evolution of morphological elements on the skin, the dynamics of the disease and treatment.

KEY WORDS: dermatological manifestations; pyoderma gangrenosum; neutrophilic dermatosis; ulcerative colitis; Crohn's disease.

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительное заболевание кишечника (ВЗК) — это хроническое рецидивирующее гетерогенное заболевание пищеварительной системы. 21–41% пациентов с ВЗК имеют экстраинтестинальные проявления [33]. Поражение кожи и слизистых оболочек — это частое внекишечное проявление ВЗК, встречающееся у 15% пациентов и возникающее, как правило, в первые 2 года после дебюта заболевания [28]. Дерматологические симптомы нередко бывают единственной причиной для обращения за медицинской помощью, однако могут быть проявлением основного заболевания различной этиологии.

В настоящее время общепринятой классификации дерматологических проявлений у пациентов с ВЗК не существует. На основе патогенетических механизмов предложена классификация, включающая 5 групп [4]:

1) специфические проявления с идентичными гистологическими признаками основного ВЗК (перианальные/перистомальные язвы и орофациальные поражения, метастатическая болезнь Крона);
2) кожно-слизистые поражения, связанные с ВЗК (афтозный стоматит, узловатая эритема, псориаз, приобретенный буллезный эпидермолис);
3) реактивные проявления ВЗК, имеющие общий патогенетический механизм (гангренозная пиодермия, синдром Свита, синдром кишечно-ассоциированного дерматоза-артрита, синдром асептического абсцесса, вегетирующий пиодерматит-пиостоматит, синдром SAPHO (синовит, акне, пустулез, гиперостоз и остеит), синдром PAPA (пиогенный артрит, гангренозная пиодермия и акне);
4) состояния слизистых оболочек, возникающие вторично по отношению к лечению ВЗК (побочные кожно-слизистые реакции (реакции в месте введения инъекций), кожные инфекции, злокачественные новообразования кожи);
5) кожные проявления, возникающие вторично по отношению к алиментарной мальабсорбции (стоматит, глоссит, ангулярный хейлит, пеллагра, цинга, пурпура, энтеропатический акродерматит, фринодерма, себорейный дерматит).

К частым кожным проявлениям относят узловатую эритему, гангренозную пиодермию и афтозный стоматит [4].

Узловатая эритема

Узловатая эритема представляет собой разновидность панникулита (воспаления подкожно-жировой клетчатки), которая включает

две основные формы. Первая форма — это лобулярный панникулит, вторая форма — септальный панникулит, ярким представителем которого является узловатая эритема [21].

Впервые узловатая эритема была описана R. Willan, основателем дерматологии, в 1809 году. В своей книге «О кожных заболеваниях» он пишет: «При узловатой эритеме красные пятна большие и округлые: центральные части их постепенно приподнимаются и на шестой или седьмой день образуют твердые и болезненные выпуклости, которые часто принимают за наросты, но с седьмого по десятый день они размягчаются и спадают, не вызывая изъязвлений. Узловатая эритема обычно поражает переднюю часть ног. Я видел это только у женщин, большинство из которых были служанками. Ему предшествуют нерегулярная дрожь, тошнота, головная боль и раздражительность с учащенным неравномерным пульсом и беловатым налетом на языке. Эти симптомы продолжаются в течение недели или более, но обычно они ослабевают при появлении эритемы, так что на последних стадиях заболевания единственными ощущениями беспокойства являются вялость, жажда и нежелание есть» [35].

Эпидемиологических данных в РФ нет. По данным литературы, ежегодная заболеваемость в Испании узловатой эритемой, подтвержденной биопсией, в возрасте 14 лет и старше составляла 52 случая на 1 миллион. Узловатая эритема чаще встречается среди взрослого населения и обычно проявляется на втором и третьем десятке жизни. Соотношение женщин и мужчин составляет 1:5 [21]. Поражение кожи возникает на фоне активного воспалительного процесса в кишечнике, а также часто сочетается с поражением опорно-двигательного аппарата [33].

Узловатая эритема может быть проявлением системного заболевания или представлять отдельную нозологическую форму. Наиболее распространенными причинами являются ВЗК, болезнь Бехчета, туберкулез, саркоидоз, стрептококковая инфекция (рис. 1).

В патогенезе узловатой эритемы лежит реакция гиперчувствительности замедленного типа IV на многочисленные антигены. Воспаление характеризуется клеточной нейтрофильной инфильтрацией, которая выделяет активные формы кислорода, приводящие к окислительному повреждению тканей и воспалению [21]. Выраженная клеточная инфильтрация нейтрофилами, а также лимфоцитами, макрофагами, гистиоцитами, многоядерными гигантскими клетками продуцирует IL-6, IL-8, IL-12, интерферон-γ, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор и моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 в коже и сыворотке крови, которые приводят к отложению иммунных комплексов в септальных венулах подкожно-жировой клетчатки [11, 21]. Впоследствии при активном воспалительном процессе активированные макрофаги трансформируются в гигантские клетки — радиальные гранулемы Мишера [21].

Узловатая эритема представляет собой симметричные, мягкие, эритематозные узелки и бляшки, преимущественно расположенные на голенях, лодыжках и коленях. В редких случаях элементы располагаются на бедрах, верхних конечностях, шее и лице [21, 22]. Диаметр узелков от 1 до 5 см, они нередко сливаются между собой, образуя эритематозные бляшки, возвышающиеся над поверхностью кожи. Для узловатой эритемы характерно изменение цвета кожных элементов, что получило название «контузиформная эритема» («erythema contusiformis»). Первоначально узелок представлен ярко-красным элементом, возвышающимся над поверхностью кожи, далее он становится плоским и приобретает фиолетовый оттенок, после чего видоизменяется до желто-зеленоватого и голубоватого цвета, напоминая кровоподтек [21, 22]. Длительность высыпаний составляет 1–6 недель, после чего все элементы регрессируют, не оставляя гипо- и гиперпигментации, рубцов. Появление узловатой эритемы зачастую сопровождается системными проявлениями, такими как повышение температуры тела до 38–39 °С, общая слабость, утомляемость, головная боль, кашель, артралгия, а также патологией со стороны пищеварительной системы (рвота, боль в животе, диарея). Реже встречается лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, плеврит, а также поражение глаз [21, 22].

Гистологическая картина — важный метод в верификации диагноза, при котором возникает септальный панникулит без васкулита. Основным признаком узловатой эритемы является наличие радиальных гранулем Мишера, которые представляют собой скопление гистиоцитов с отверстием в центре и четко очерченными краями звездчатой или банановой формы. Изначально гранулема окружена нейтрофилами, при прогрессировании заболевания гистиоциты сливаются между собой, образуя гигантские многоядерные клетки. На раннем этапе при исследовании в биоптате наблюдаются кровоизлияния, утолщение перегородок подкожно-жировой

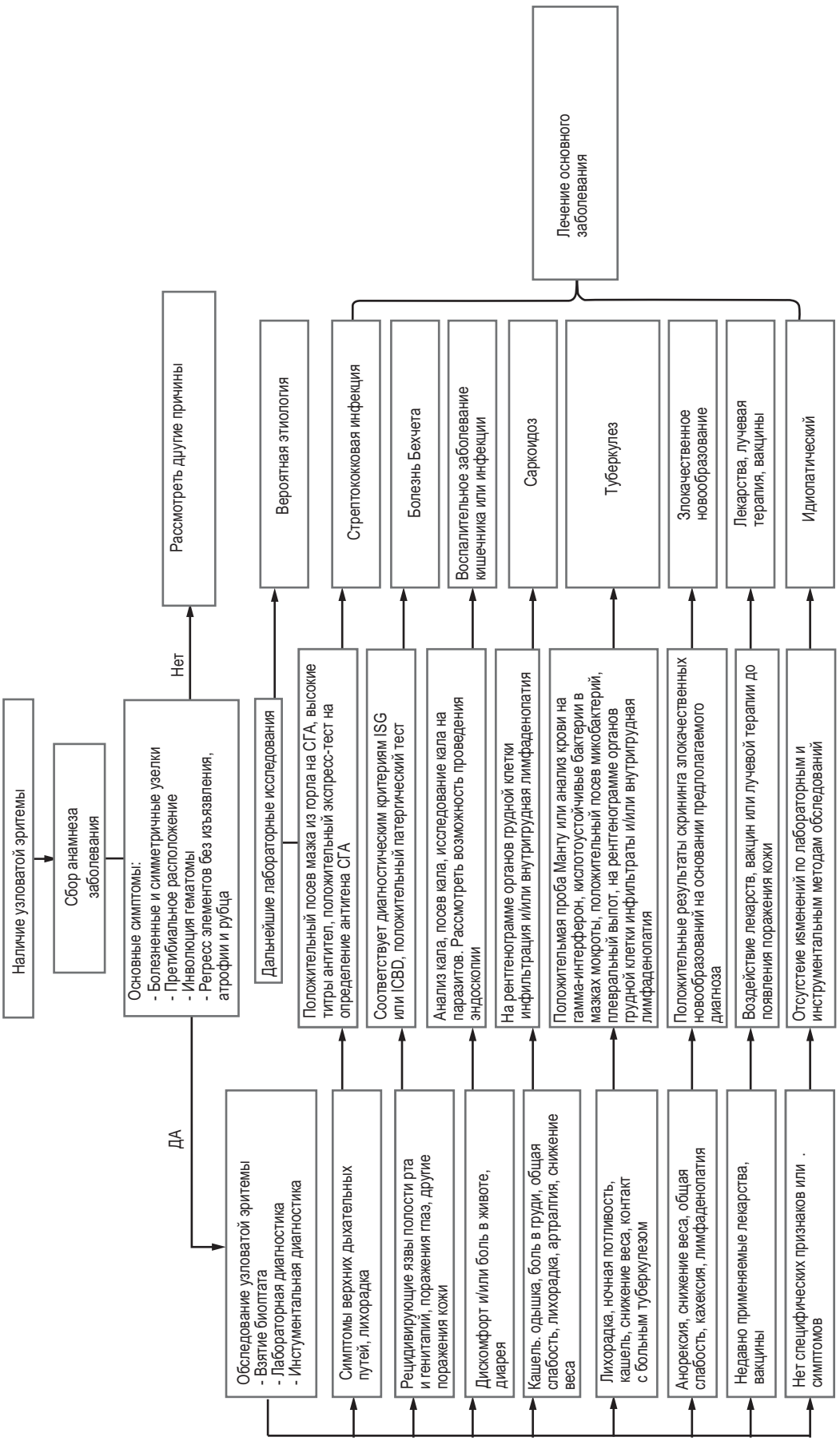


Рис. 1. Алгоритм диагностики узловатой эритемы: СГА — стрептококк группы А; ICBD — Международные критерии определения болезни Бехчета; ISG — Международная исследовательская группа (по [21])

Fig. 1. Algorithm of diagnosis of erythema nodosum: GAS — group A streptococci; ICBD — The International Criteria for Behçet's Disease; ISG — International Study Group (по [21]).

клетчатки с лимфоплазмогистиоцитарной инфильтрацией и примесью нейтрофилов, эозинофилов с распространением на перисептальные области жировых долек. Развитие фиброза, грануляционной ткани, лимфогистиоцитарной инфильтрации и появление многоядерных гигантских клеток характерно для поздней стадии узловатой эритемы. Важной морфологической характеристикой является отсутствие васкулита, но в некоторых случаях происходит вовлечение сосудов малого и среднего калибра [21, 22].

Течение узловатой эритемы благоприятное, рецидивы и осложнения встречаются редко [22].

Поскольку узловатая эритема связана с активностью заболевания, то лечение, направленное на основное заболевание, приводит к клинической ремиссии как со стороны кожи, так и со стороны пищеварительной системы. Для купирования болевого синдрома используются подъем конечностей, компрессионные повязки, назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [21].

Гангренозная пиодермия

Гангренозная пиодермия (ГП) представляет собой редкий аутовоспалительный глубокий подкожный вариант нейтрофильного дерматоза, характеризующийся болезненными эритематозными узелками, быстро прогрессирующими до язв с подрытыми краями красно-фиолетового цвета. Распространенность ГП составляет 58 случаев на 1 миллион взрослых [18].

Рассматриваемая нозология имеет полиэтиологичный характер, а также вариативный патогенез, перед началом рассмотрения которого стоит упомянуть, что ГП ассоциирована с системными заболеваниями ввиду схожести механизмов развития: воспалительные заболевания кишечника (чаще с язвенным колитом), артриты (ревматоидный артрит), аутоиммунный гепатит, гематологические нарушения (парапротеинемии, в частности IgA, злокачественная миелоидная лейкемия), а в некоторых случаях не исключается идиопатический характер [18].

Патогенетическим звеном ГП является совокупность генетических, иммунных и воспалительных факторов, а патоморфологическим — гнойно-некротическая инфильтрация дермы с отсутствием бактериальной инфекции при гистологическом исследовании. ГП проявляется у пациентов с генетической предрасположенностью и активацией аутовоспалительных процессов, включающих каскад цитокиновых реакций с вовлечением нейтрофилов. При травматизации как эндогенными, так и экзогенными факторами происходит избыточная экспрессия генов кератиноцитами и повышение синтеза цитокинов: IL-1, IL-8, IL-23, IL-36 и ФНОα, каждый из которых способствует миграции компонентов врожденного иммунитета, в частности нейтрофилов. В ответ на повреждение происходит также повышенная экспрессия хемокинов (CCL5 и CXCL9) и IL-23, что способствует мобилизации Т-клеток. Располагается популяция Т-клеток периваскулярно, на периферии раны, и синтезирует IL-17 (поддерживающий хемоаттракцию нейтрофилов), CCL3, CCL5 и интерферон-γ. Еще одним значимым звеном патогенеза является компонент врожденного иммунитета, система комплемента, а именно анафилотоксин и хемоаттрактант нейтрофилов (C5a). Он усиливает сосудистую проницаемость, синтез ФНОα, экспрессию интегринов. Кроме того, у пациентов с ГП были выявлены мутации гена белка 1, который взаимодействует с пролин-серин-треонин-фосфатазой (PSTPIP-1), обладающей большим количеством клеточных функций, в том числе высвобождение воспалительных цитокинов (IL-1β и IL-18), активация Т-клеток и миграция клеток. Данный механизм играет ключевую роль в развитии аутовоспалительных синдромов, таких как PAPA (гнойный стерильный артрит, ГП и акне), PASH (ГП, акне, гнойный гидраденит) и PAPASH (все вышеперечисленные патологии). Аналогичный механизм наблюдается при мутации белка NLPR3 (криопирин). При связывании ФНОα и IL-1β с соответствующими цитоплазматическими рецепторами и при возможном связывании патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP) на поверхности мембраны с Toll-подобными рецепторами 4-го типа (TLR4) липополисахарида грамотрицательных микроорганизмов или в цитозоле с содержащим нуклеотид-связывающий домен олигомеризации 2 (NOD2) мурамилпептида происходит воспалительное праймирование. Далее ядерный фактор-κB (NF-κB) перемещается в ядро и усиливает экспрессию IL-1β, IL-18 и NLPR3 [2, 18].

Гангренозная пиодермия включает различные клинические варианты [18].

1. ***Кожная***: язвенная (типичная), буллезная (атипичная), поверхностная гранулематозная (вегетативная), пустулезная, ятрогенная (перистомальная, послеоперационная).

2. ***Внекожная***: поражение глаз (склерит, изъязвление роговицы), легких (асептические легочные узлы), селезенки и опорно-двига-

тельной системы (стерильные полиартрозы и нейтрофильный миозит).

Для данной патологии характерен также феномен патергии — изъязвление мягких тканей вследствие травматизации разной интенсивности. Каждая из форм имеет свои морфологические особенности, однако чаще всего встречается «классический» вариант ГП — язвенный: быстро прогрессирующие болезненные полигональные с подрытыми краями красно-багрового цвета на периферии со стерильными некротизированными массами в центре язвы с преимущественной, но не исключительной локализацией в области нижних конечностей. Отличительными особенностями для остальных форм являются: атипичная — поверхностные пузырьки с голубовато-серой каймой на верхней половине тела (верхние конечности, шея, голова), вегетативная — гранулемы, пустулезная — болезненная пустула в центре и гиперемия на периферии с разгибательной стороны конечностей, ятрогенная — болезненный язвенный дефект вокруг области постановки стомы, либо в местах наложения швов [10].

Ввиду сложности диагностики ГП и необходимости оказания специализированной медицинской помощи были предложены диагностические критерии (табл. 1), включающие ряд дифференциальных критериев (основных и второстепенных) и позволяющие «вычеркнуть» данную нозологию из ранга диагноза-исключения [15, 17].

По результатам оценки, согласно диагностическим критериям, учитывается соответствие общему количеству баллов (шкала PARACELSUS (критерии для установления гангренозной пиодермии)) или критериям (Консенсус, сформированный с помощью метода RAND/ ULCA (метод оценки приемлемости выполнения медицинского вмешательства для определенной категории пациентов)): > 10 баллов или 1 большой и 4 малых критерия позволяют подтвердить клиническую картину, соответствующую ГП [15, 17].

Лечение ГП зависит от тяжести состояния пациента и наличия ассоциированных системных заболеваний, при наличии которых, в первую очередь, терапия должна быть направлена на индукцию ремиссии основного заболевания. Первой линией лечения являются системные глюкокортикостероиды и иммуносупрессоры (азатиоприн, микофенолата мофетил и метотрексат). При отсутствии

Таблица 1

Дифференциально-диагностические шкалы ГП (по [15, 17])

Table 1

Differential diagnostic scales of GP (according to [15, 17])

Диагностические критерии PARACELSUS	Консенсус, сформированный с помощью метода RAND/ULCA
Большие критерии (3 балла) / Major criteria (3 points) Прогрессирующее течение заболевания / Progressive course of disease Отсутствие альтернативного диагноза / Absence of relevant differential diagnoses Красновато-фиолетовый край язвы / Reddish-violaceous wound border	***Большой критерий / Major criteria*** Нейтрофильный инфильтрат при биопсии / Biopsy of ulcer edge demonstrating a neutrophilic infiltrate
Малые критерии (2 балла) / Minor criteria (2 points) Положительная динамика на фоне приема иммуносупрессоров / Amelioration due to immunosuppressant Характерная полигональная форма язв / Characteristically bizarre ulcer shape Выраженная боль в области язвенных дефектов >4 (ВАШ) / Extreme pain >4 (VAS) Феномен патергии / Localized pathergy phenomenon	***Малые критерии / Minor criteria*** Исключение инфекционной патологии при биопсии/ Exclusion of infection with biopsy Феномен патергии / Pathergy Дебют системного заболевания / Personal history of systemic disease Характерный внешний вид и последовательность развития элементов на коже / Characteristic appearance and sequence of development of elements on the skin Формирование рубцов в виде «папиросной бумаги» на месте зажывших язв / Cribriform or wrinkled paper scars at healed ulcer sites Положительная динамика при иммуносупрессивной терапии / Decrease in ulcer size after immunosuppressive treatment
Дополнительные критерии (1 балл) / Additional criteria (1 point) Подрытые края язвы / Undermined wound margin; Ассоциированное системное заболевание / Systemic disease Гнойное воспаление при биопсии / Suppurative inflammation in histopathology	

эффекта рекомендуется применение препаратов генно-инженерной биологической терапии, в том числе анти-ФНО (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб и цертолизумаб), устекинумаб, антагонист рецепторов IL-1 (анакинра), моноклональные антитела к рецептору IL-6 (тоцилизумаб); внутривенный иммуноглобулин и ингибиторы янус-киназ (тофацитиниб и руксолитиниб) [2, 10].

Афтозный стоматит

Распространенность поражений полости рта при ВЗК варьирует от 0,7 до 37% у взрослых и примерно от 7 до 23% у детей [27]. Афтозный стоматит является распространенным внекишечным проявлением, встречающимся у 20% пациентов с ВЗК (чаще при БК, чем при ЯК). По данным зарубежных исследований, афтозный стоматит у взрослых встречается от 3,2 до 20%, у детей — от 3,2 до 41,7%. До 38% случаев афтозного стоматита возникает до установления диагноза ВЗК [25].

Причины развития афтозного стоматита у пациентов с ВЗК разнообразны. Помимо активного течения заболевания поражение полости рта возникает в результате мальабсорбции, побочных и нежелательных эффектов лекарственной терапии [4].

Афтозный стоматит характеризуется рецидивирующим течением. Связь с активностью заболевания не до конца изучена. Однако большинство исследований указывает на развитие афт в период активного заболевания [4].

Клиническая картина характеризуется болезненными круглыми неглубокими эрозиями с фибринозной мембраной, в центре окруженной эритематозным ореолом. Заживают без рубцевания в течение 2 недель. Локализуются на слизистой оболочке губ, щек и/или языке. Морфологическое исследование необязательно для верификации диагноза, но позволяет отличить от язв другой этиологии [4].

Лечение основного заболевания приводит к ремиссии язвенных дефектов в полости рта. Тем не менее назначение местной терапии анестетиками, антисептиками, а также местными глюкокортикостероидами позволяет уменьшить болевой синдром, а также ускорить регенерацию поврежденных тканей. В случае рефрактерного течения возможно использование системных глюкокортикостероидов и иммуносупрессоров [25, 27].

Редкие кожные проявления воспалительных заболеваний кишечника

Гнойный гидраденит

Гнойный гидраденит — это хроническое рецидивирующее заболевание кожи, которое характеризуется появлением узелков, абсцессов, формированием свищей и свищевых ходов. Эпидемиологические данные относительно распространенности незначительны из-за недостаточной осведомленности врачей и сложности диагностики.

По данным зарубежных исследований заболеваемость гнойным гидраденитом находится в диапазоне от 0,03 до 4% [36]. Гнойный гидраденит является самостоятельным заболеванием. Несмотря на это существует связь с повышенным риском развития гнойного гидраденита у пациентов с целиакией и ВЗК, при этом женщины чаще подвержены данному заболеванию. Риск развития у пациентов с ВЗК в 9 раз выше по сравнению с общей популяцией, чаще встречается при БК и составляет 17–26% [36]. Однако данное состояние может быть следствием лечения анти-ФНОα препаратами, в особенности адалимумабом [6].

Гнойный гидраденит — самовоспалительный процесс, который происходит благодаря окклюзии волосяного фолликула, его разрушению и образованию гранулем в результате перифолликулярного лимфоцитарного инфильтрата [6, 16]. В основе формирования гнойного

Таблица 2

Классификация Херли (Hurley stages) (по [36])

Table 2

Classification of Hurley (Hurley stages) (according to [36])

Класс / Grade	Клинические проявления / Clinical manifestations
I класс / Grade I	Формирование единичных или множественных абсцессов без свищевых ходов и рубцевания / Abscess (single or multiple) without sinus tracts and cicatrization/scarring
II класс / Grade II	Единичные или множественные изолированные рецидивирующие абсцессы, сопровождающиеся образованием свищей и рубцов / Recurrent abscess with sinus tracts and scarring, single or multiple widely separated lesions
III класс / Grade III	Множественные сообщающиеся свищи и абсцессы на всей площади поражения / Diffuse or almost diffuse involvement, or multiple interconnected sinus tracts and abscesses across the entire area

гидраденита у пациентов с ВЗК лежит аутоиммунное воспаление за счет общих факторов риска, механизмов иммунной регуляции, генетической предрасположенности и изменения микробиома. Было отмечено, что у пациентов с повреждением кожи отмечается повышенная концентрация ФНОα и IL-23/Th17 [36].

Гнойный гидраденит представляет собой глубокие болезненные узелки, абсцессы, сопровождающиеся зудом, гиперемией, кровотечением и гнойным инфильтратом, которые локализуются в подмышечной области, паховой и перианальной области, промежности, а также на ягодицах и в области под грудной складкой. Формирование свищей и свищевых ходов, рубцов является следствием тяжелого рецидивирующего течения. В клинической практике для определения тяжести и тактики лечения используется классификация Херли (Hurley stages) (табл. 2) [36].

Гнойный гидраденит достаточно тяжело отличить от перианальной формы БК, так как клиническая картина, наличие гранулем и лимфоцитарных фолликулов при гистологическом исследовании являются характерными признаками для обеих нозологий. Однако отличительными признаками гнойного гидраденита являются отдаленность очагов от анального канала и прямой кишки. Большая часть свищей не затрагивает зубчатую линию прямой кишки в связи с отсутствием в ней апокриновых желез [36].

В качестве лечения гнойного гидраденита предпочтение отдается биологической терапии. Проведенные исследования указывают на эффективность анти-ФНОα препаратов, таких как адалимумаб, инфликсимаб, а также ингибиторов IL-12/IL-23 — устекинумаба. Назначение антибактериальной терапии оправданно при присоединении бактериальной микрофлоры. Формирование синусов, рубцов требует хирургического вмешательства, включающего вскрытие и дренирование абсцессов, резекцию тканей и реконструкцию [36].

Синдром Свита

Синдром Свита (острый фебрильный нейтрофильный дерматоз) — это редкое дерматологическое проявление у пациентов с ВЗК. Характеризуется внезапным появлением множественных болезненных эритематозных элементов, сочетающихся с лихорадкой, общевоспалительным синдромом и нейтрофильной инфильтрацией без васкулита при гистологическом исследовании. В отдельных случаях имеют бледный вид в центре и трансформируются в пустулы. Необходимо также учитывать влияние лекарственной терапии, а именно прием азатиоприна у пациентов с ВЗК, который способен вызывать синдром Свита [8, 28].

Синдром Свита часто ассоциирован с инфекцией верхних дыхательных путей (чаще стрептококковая инфекция), заболеваниями соединительной ткани и патологией крови. Связь с БК развивается редко, прежде всего, среди женщин и у пациентов с поражением толстой кишки [8]. Нередко синдром Свита сочетается с другими экстраинтестинальными проявлениями, такими как поражение опорно-двигательной системы (артриты), поражения глаз (увеит, склерит), а также изменения со стороны кожи — узловатая эритема [28].

Распространенность синдрома Свита низкая, диагностируется с частотой 3 случая на 10 000 посещений дерматолога. В структуре ВЗК синдром Свита встречается от 0,07 до 0,21%. Манифестация заболевания происходит как до диагноза ВЗК, так и после, а также может возникать одновременно с активностью заболевания [28].

Патологический процесс представлен эритематозными бляшками, папулами и узелками, локализующимися на кистях, предплечьях, верхней части туловища, шее и лице с асимметричным распределением на коже.

Важной особенностью являются характерные морфологические признаки, к которым относятся нейтрофильный инфильтрат в средней части верхнего слоя дермы, сопровождающийся выраженным отеком, лейкоцитоклазией (инфильтрация тканей полиморфноядерными лейкоцитами с фрагментированными ядрами) и отсутствием васкулита. Для диагностики синдрома Свита предложены диагностические критерии (табл. 3) [13].

Лечение синдрома Свита включает назначение системной терапии (глюкокортикостероиды) с последующим постепенным снижением. Могут быть рассмотрены также альтернативные методы лечения, такие как йодид калия, колхицин. Терапия второй линии включает индометацин, клофазимин, дапсон и циклоспорин [13, 34].

Синдром асептического абсцесса

Асептические абсцессы являются редким аутовоспалительным внекишечным проявлением ВЗК. Эпидемиологических данных в России нет, в зарубежной литературе описано не более 61 случая [9]. Наличие асептических абсцессов в 41% случаев ассоциировано с ВЗК, а рецидив заболевания встречается у 62% пациентов и зачастую в прежней локализации [32]. Асептические абсцессы могут

Таблица 3

Диагностические критерии синдрома Свита (по [13])

Table 3

Diagnostic criteria of Sweet syndrome (according to [13])

Главные критерии / Major criteria	Второстепенные критерии / Minor criteria
Внезапное появление бляшек, болезненных эритематозных/фиолетовых узелков / Abrupt onset of painful erythematous plaques or nodules	Предшествующие инфекции, вакцинация, воспаление, гемопролиферативные нарушения, солидные опухоли или беременность / Previous infections, vaccination, physician, hemoproliferative disorders, solid tumor, or pregnancy
Кожная инфильтрация полиморфноядерными нейтрофилами без лейкоцитокластического васкулита / Histopathologic evidence of a dense neutrophilic infiltrate without evidence of leukocytoclastic vasculitis	Лихорадка (выше 38 °C)/ Fever >38 °C
	Аномальные лабораторные показатели при поступлении (три из четырех) / Abnormal laboratory values at presentation (three of four of the following): а) скорость оседания эритроцитов > 20 мм/ч / a) erythrocyte sedimentation rate >20 mm/h; б) положительный С-реактивный белок / b) positive C-reactive protein; в) >8000 лейкоцитов на микролитр / c)>8,000 leukocytes per microliter; г) >70% нейтрофилов / d) >70% neutrophils
	Положительный ответ на системные глюкокортикостероиды или йодид калия / Excellent response to treatment with systemic glucocorticoids or potassium iodide
Диагноз «синдром Свита» устанавливается при наличии 2 главных критериев и по крайней мере 2 второстепенных критериев / Diagnosis Sweet's Syndrome is based on fulfilling both major criteria and at least two of the four minor criteria.	

встречаться также при других аутоиммунных заболеваниях, таких как рецидивирующий полихондрит, спондилоартропатии, болезнь Бехчета, ревматоидный артрит, красная волчанка, узловой артериит, при аутовоспалительных (SAPHO (Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis)) и неопластических (миелома, моноклональная гаммапатия) заболеваниях [20].

Асептические абсцессы представляют собой глубокие очаги воспаления со скоплением нейтрофилов в различных органах. Наиболее часто в патологический процесс вовлекаются печень и селезенка, реже встречаются очаги на коже, в легких, почках, поджелудочной железе, головном мозге [7, 9].

Основные клинические проявления — повышение температуры тела, боли в животе и снижение массы тела [9]. Важной особенностью диагностики является исключение вторичной бактериальной инфекции. Морфологическая картина при асептическом абсцессе включает стерильную нейтрофильную инфильтрацию в глубоких слоях кожи, окруженную фиброзной тканью с примесью макрофагов [20].

Диагностика асептического абсцесса не разработана. Наличие таких критериев, как глубокие абсцессы с нейтрофильной инфильтрацией; отрицательные серологические тесты на бактерии, грибы, культуру крови и аспирата; неэффективность антибактериальной и противотуберкулезной терапии; положительный ответ на фоне терапии глюкокортикостероидами с или без иммуносупрессивной терапии с последующими рентгенологическими признаками разрешения абсцесса повышают вероятность наличия данного внекишечного проявления [7].

Лечение включает назначение глюкокортикостероидов, являющихся основной линией терапии, а также иммунносупресоров и препаратов генно-инженерной биологической терапии [9, 20].

Метастатическая болезнь Крона

Метастатическая болезнь Крона — это редкое внекишечное проявление, характеризующееся наличием неказеозных эпителиоидноклеточных гранулем на участках кожи, не граничащих с желудочно-кишечным трактом. Выявляется как у мужчин, так и у женщин в разных возрастных группах. Тесной взаимосвязи с тяжестью основного заболевания не установлено.

Кожные проявления присутствуют во время, после и в редких случаях до появления БК. Наиболее частой локализацией метастатической болезни Крона являются нижние

конечности, туловище, лицо, вульва и половой член. Кожные проявления представлены в виде одиночных или множественных элементов. Чаще характеризуются бессимптомным течением, при пальпации периодически отмечается болезненность. Клиническая картина представлена эритематозными, фиолетовыми, коричневыми перифолликулярными и лихеноидными папулами, бляшками, узелками, трещинами или язвами, локализующимися на шее, лице и конечностях. Поражение гениталий представлено отеком и уплотнением тканей. Кроме того, описано наличие вегетирующих папилломатозных узелков, имитирующих кондиломы и поражения, напоминающие кожные бородавки [1, 14].

Морфологическая картина кожных проявлений схожа с поражением кишечника при БК и включает наличие неказеозных гранулем, окруженных лимфомононуклеарной инфильтрацией в дерме с распространением в подкожно-жировую клетчатку.

Лечение метастатической болезни Крона до сих пор разрабатывается. Существуют исследования, в которых отмечается спонтанное разрешение кожных проявлений. Отмечено также положительное влияние на течение заболевания при применении местных и системных глюкокортикостероидов [1, 29].

Синдром кишечно-ассоциированного артрита-дерматоза (BADAS)

Синдром кишечно-ассоциированного артрита-дерматоза (BADAS (bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome)) также является редким дерматологическим проявлением ВЗК, относящимся к группе нейтрофильных дерматозов. Характеризуется возникновением рецидивирующих везикуло-пустулезных высыпаний на коже без воспалительного компонента и болью в суставах. Чаще встречается у лиц женского пола. Основными причинами развития BADAS являются хирургические вмешательства, а именно бариатрическая хирургия. Замечена также связь BADAS с ВЗК, при котором в 25% случаев происходит развитие кожно-суставных изменений через 5 лет после поражения пищеварительной системы. В 57,3% случаев синдром кишечно-ассоциированного артрита-дерматоза ассоциирован с ЯК [5].

Патогенез BADAS не до конца изучен. Воспаление в желудочно-кишечном тракте приводит к продукции иммунных комплексов с кишечными антигенами, отложением их в коже и суставах, при котором происходят активации классических и альтернативных путей комплемента, способствующих локальному воспалению. При BADAS отмечено также повышение IL-1 и IL-18 за счет активации эпителиальных клеток кишечника и локального врожденного иммунного ответа через Toll-подобные рецепторы и NOD-подобные рецепторы молекулярными паттернами кишечных бактериальных патогенов (PAMP (Pathogen-associated molecular pattern)) [3, 5].

BADAS характеризуется рецидивирующим течением и появлением элементов на коже с поражением суставов. Изменения кожи часто сочетаются с локальным артритом или полиартралгией. Поражение суставов не приводит к деформации и рентгенологическим изменениям. Кожные образования локализуются на верхних конечностях, но также нередко встречается вовлечение нижних конечностей и туловища. Поражения лица с вовлечением губ встречается редко. Длительность течения составляет от 2 до 8 дней, рецидивы каждые 1–6 недель. Дерматологические проявления характеризуются классической последовательной эволюцией элементов. Первоначально возникают эритематозные пятна размером от 3 до 10 мм, развивающиеся в папулезные и везикулярные элементы, а затем пустулезные поражения от 2–4 мм в диаметре в течение 1 или 2 дней. Клинически проявляются зудом, болью или бессимптомным течением [5, 12].

Диагноз подтверждается по совокупности данных жалоб, анамнеза, клинической картины, а также по морфологическим данным. Гистологические характеристики неспецифичны по отношению к другим нейтрофильным дерматозам. В биоптате на ранней стадии присутствует периваскулярный отек, вазодилатация и незначительная нейтрофильная инфильтрация в дерме. На поздней стадии клеточная инфильтрация представлена нейтрофилами, которые распространяются в эпидермис, образуя субкорнеальную пустулу. В биопсийном материале встречаются также макрофаги и эозинофилы [5].

Лечение BADAS зависит от степени тяжести. Единичные элементы самостоятельно разрешаются в течение нескольких дней. Тяжелое и/или персистирующее течение включает лечение антибиотиками и системными глюкокортикостероидами. Лечение основного заболевания с развитием BADAS включает широкий спектр лекарственных препаратов, таких как 5-АСК, иммуносупрессоры, биологические препараты и малые молекулы, приводящие к длительной ремиссии как со сто-

роны желудочно-кишечного тракта, так и со стороны кожно-суставных проявлений [5].

Лейкоцитокластический васкулит

Лейкоцитокластический васкулит — это редкое кожное внекишечное проявление ВЗК, встречающееся в основном у пациентов с БК. Клиническая картина разнообразна и представлена пальпируемой пурпурой, крапивницей и язвенно-некротическими поражениями преимущественно на нижних конечностях. Морфологические признаки включают периваскулярные инфильтраты, богатые нейтрофилами с фибриноидным некрозом стенок сосудов или обнаружением гранулем. Однако наличие лейкоцитокластического васкулита требует проведения дифференциальной диагностики с системными васкулитами, а также с последствиями приема анти-ФНО препаратов. Поскольку лейкоцитокластический васкулит связан с активностью заболевания, то лечение основного заболевания является первостепенным [23, 30].

Приобретенный буллезный эпидермолиз

Приобретенный буллезный эпидермолиз — это редкое аутоиммунное буллезное заболевание, характеризующееся синтезом аутоантител против коллагена VII. Приобретенный буллезный эпидермолиз ассоциирован с различными системными заболеваниями, в частности с ВЗК. Чаще представлен при БК, который встречается у 30% пациентов с приобретенным буллезным эпидермолизом. Кроме того, отмечена взаимосвязь с системной красной волчанкой, амилоидозом, тиреоидитом, синдромом множественной эндокринопатии, ревматоидным артритом, легочным фиброзом, хроническим лимфолейкозом, тимомой, диабетом, множественной миеломой и другими заболеваниями. В большинстве случаев симптомы со стороны пищеварительной системы предшествуют кожным проявлениям [24].

Классическими кожными поражениями являются плотные волдыри и эрозии с образованием рубцов и милиумов на поверхностях, которые локализуются в местах трения, таких как тыльная сторона кистей, суставы пальцев, локти, колени, крестцовые области и пальцы ног [24].

Морфологические характеристики включают наличие субэпидермальных булл с инфильтрацией нейтрофилов с примесью эозинофилов, моноцитов и лимфоцитов в верхних слоях дермы, а также присутствие фиброза и милиумов [24].

Медикаментозная терапия направлена на лечение основного заболевания и предотвращение присоединения вторичной инфекции. При отсутствии эффекта от стандартной терапии основного заболевания отмечена эффективность лечения высокими дозами внутривенного иммуноглобулина, иммуноадсорбции и экстракорпоральной фотохимиотерапии [24, 31].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

В приемное отделение многопрофильного стационара г. Санкт-Петербурга в Елизаветинскую больницу 17.03.2023 г. поступила женщина К., 23 года, с жалобами на появление кашицеобразного стула с примесью видимой крови и слизи до 3 раз в сутки (ночью — 1 раз), болезненных язвенных дефектов нижних конечностей и повышение температуры тела до 38,5 °С.

Из анамнеза заболевания известно, что считает себя больной с конца февраля 2022 г., когда после перенесенной вирусной инфекции COVID-19 появились вздутие, периодическая боль в животе без четкой локализации, уменьшающаяся после акта дефекации, жидкий стул 7-го типа по бристольской шкале до 15 раз в сутки (ночью — 2 раза) с примесью слизи. За медицинской помощью не обращалась. Лечилась самостоятельно пробиотиками (энтерол и максилак) без положительной динамики. При употреблении вареного риса в рационе отметила улучшение самочувствия в виде снижения частоты дефекации до 3 раз в сутки, появления оформленных каловых масс 5-го типа по бристольской шкале. Пациентка обратилась в поликлинику по месту жительства в связи с болью в животе и сохранением периодического кашицеобразного стула. При обследовании: по данным лабораторного исследования — анемия и тромбоцитоз, по данным фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) — патология не выявлена, со слов пациента (медицинская документация не предоставлена). Согласно физикальному осмотру и результатам дообследования состояние было расценено как синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи. На фоне приема нексиума (эзомепразол), креона (панкреатин), метеоспазмила (симетикон+альверина цитрат), назначенных гастроэнтерологом, отмечена положительная динамика в виде купирования абдоминального болевого синдрома, урежения частоты стула до 1 раза в сутки и формирования каловых масс 5-го типа по бристольской шкале.

25.02.2023 г. вновь на фоне острой респираторно-вирусной инфекции появились боли в животе без четкой локализации схваткообразного характера, уменьшающиеся после акта дефекации, учащение стула до 10 раз в сутки (ночью — 2 раза) жидкой консистенции 7-го типа по бристольской шкале с примесью крови в конце акта дефекации. До 07.03.2023 г. пациентка вновь принимала препараты, назначенные ранее гастроэнтерологом. Была отмечена положительная динамика в виде купирования болевого абдоминального синдрома и уменьшения частоты стула до 5 раз в сутки, при этом патологические примеси в кале сохранялись.

Явное ухудшение отметила 07.03.2023 г., когда впервые заметила появление безболезненных гематом в области плеч и голеней. В течение дня количество и размеры элементов увеличивались, постепенно превращаясь в умеренно болезненные плотные узелки коричнево-синюшного цвета, возвышающиеся над поверхностью кожи. На третий день узелки самостоятельно вскрылись с образованием обширных болезненных язв с желто-багровым отделяемым. Беспокоило также повышение температуры тела до 38,6 °С. За медицинской помощью не обращалась, лечилась самостоятельно НПВП и антибактериальными препаратами (парацетамол, амоксиклав в течение 3 дней), местно использовала повязки с ихтиолом на место язв. Постепенно общее самочувствие ухудшалось, отмечалась стойкая лихорадка до 37,7 °С, количество и размеры язв увеличивались, в связи с этим вызвала скорую медицинскую помощь. С 10.03 по 17.03.2023 г. находилась в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина с диагнозом «острый энтероколит средней степени тяжести». При лабораторном исследовании крови выявлены анемия и общевоспалительный синдром: лейкоциты $17{,}62 \times 10^9$/л (N = 3,98–$10{,}04 \times 10^9$/л), нейтрофилы абсолютное количество $12{,}83 \times 10^9$/л (N = 1,82–$7{,}42 \times 10^9$/л), эритроциты $3{,}38 \times 10^{12}$/л (N = 3,91–$5{,}31 \times 10^9$/л), гемоглобин 99,0 г/л (N = 117–147 г/л), гематокрит 28,4% (N = 35–46%), тромбоциты 538×10^9/л (N = 150–400×10^9/л), СОЭ 70 мм/ч (N = 0–20 мм/ч), СРБ 248 мг/л (N = 0–5 мг/л), ферритин 208,7 (N = 15–200 мкг/л). В копрограмме — эритроциты 2–5–10 в поле зрения. Бактериологическое исследование кала на кишечно-патогенную группу отрицательное. Получены также отрицательные результаты исследования крови на антитела к ВПГ-1, 2, 3, РС-вирус, ВИЧ-1, 2, HCV, HBsAg, HBcAg. Серологическое исследование на иерсиниоз, псевдотуберкулез отрицательное. При микроскопии мокроты кислотоустойчивые микобактерии не обнаружены.

По данным инструментального исследования обращают на себя внимание данные видеоилеоколоноскопии (ВКС) от 17.03.2023 г.*:* перианальная кожа не изменена. Наружные геморроидальные узлы не увеличены, спавшиеся, размером до 0,5 см. Видеоколоноскоп проведен до 45 см по отметкам колоноскопа, что примерно соответствует верхней трети сигмовидной кишки. Просветы сигмовидной кишки деформированы, складки сглажены, гаустрация отсутствует почти на всем протяжении, просветы сужены, плохо расправляются при инсуффляции, тонус кишки повышен. Сигмовидная кишка обычно сформирована. Слизистая оболочка прямой и сигмовидной кишки диффузно гиперемирована во всех осмотренных отделах, отечна, отмечается выраженная спонтанная и контактная кровоточивость, стенки кишки с обширными язвенными поверхностями, окруженные инфильтрированной слизистой оболочкой, а также с участками сплошной язвенной поверхности с островками инфильтрированной слизистой оболочки. По стенкам кишки — фибрин с кровью в обильном количестве. Выполнена биопсия из прямой и сигмовидной кишки. Заключение: эндоскопические признаки язвенного колита III степени (сверхтяжелая форма). По данным ФГДС от 17.03.2023 г.: анемия слизистой оболочки желудка, без эндоскопической патологии. При выполнении ЭКГ зарегистрирована синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 110 ударов в минуту. По данным рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) — без органической патологии. В отделении получала инфузионную, антибактериальную (цефтриаксон, амикацин, ванкомицин) и противовоспалительную (НПВП) терапии.

Наличие тяжелых структурных изменений слизистой оболочки толстой кишки и кожи, отсутствие инфекционной патологии требовало исключения дебюта воспалительного заболевания кишечника, в связи с этим осуществлен перевод в СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» с диагнозом: язвенный колит, впервые выявленный, тяжелое течение. Осложнение: абсцессы правой голени и бедра. Узловатая эритема.

Из анамнеза жизни известно, что пациентка имеет высшее педагогическое образование. Не замужем. В 2020 г. установлен диагноз «бронхиальная астма», также в анамнезе

эктопия шейки матки. Другие хронические заболевания отрицает. Аллергологический анамнез без особенностей. Наследственность по пищеварительной, сердечно-сосудистой системам и онкологическим заболеваниям не отягощена. Гинекологический анамнез: менструальный цикл регулярный. Беременность, роды, аборты отрицает. Принимала оральные контрацептивы до момента госпитализации в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина, которые впоследствии были отменены. Курение, злоупотребление алкоголем отрицает. Живет в квартире, бытовые условия удовлетворительные. Питание нерегулярное и несбалансированное с преобладанием углеводов, а также избыточного количества кофеина. Пациент ведет малоподвижный образ жизни. Эпидемиологический анамнез без особенностей: ВИЧ-инфекцию, гепатиты, сифилис, туберкулез, переливания крови, хирургические вмешательства отрицает.

В приемном покое СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» осмотрена врачом-терапевтом и врачом-хирургом. Состояние больной расценено как тяжелое. Сознание ясное, в контакт вступает легко, эмоциональная лабильность не выражена, в пространстве и времени ориентирована. Телосложение правильное, нормостеническое. Масса тела — 58,0 кг, рост — 160 см. Индекс массы тела — 22,6 кг/м^2. Кожные покровы бледные, тургор и влажность умеренные, отмечается сухость кожи кистей. В области голеней отмечаются множественные язвенные дефекты с подрытыми краями, а также кожные элементы синюшного цвета, возвышающиеся над поверхностью кожи, в области предплечий и нижних конечностей. Периферические лимфатические узлы не увеличены, подвижные, эластичной консистенции, безболезненные. Отеков нет. Отмечается пастозность голеней, стоп. Тоны сердца ясные, шумы не выслушиваются, ЧСС — 96 ударов в минуту. Пульс — 94 удара в минуту, симметричный, ритмичный, удовлетворительного наполнения. Артериальное давление — 118/78 мм рт.ст. Дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений — 16 в минуту. Живот не вздут, не участвует в акте дыхания. При поверхностной ориентировочной пальпации имеется локальное напряжение мышц передней брюшной стенки. При глубокой пальпации по Образцову–Стражеско слепая, сигмовидная, нисходящая ободочная кишка умеренно болезненные, гладкие, плотные, подвижные. Селезенка, нижний край печени не пальпируются. Аускультативно — перистальтика выслушивается, газы отходят. Патологии со стороны мочеполовой и костно-мышечной систем не обнаружено.

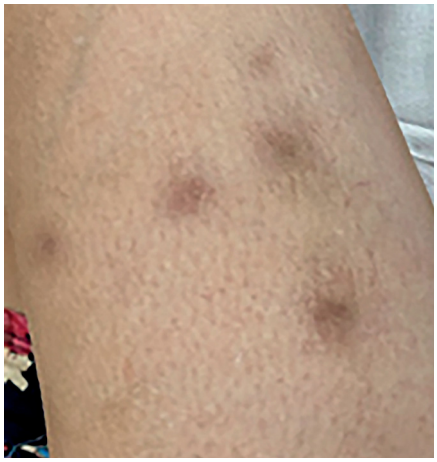


Рис. 2. Множественные безболезненные, незначительно уплотненные пятна диаметром от 0,2 до 0,5 мм. Фотографии выполнены и опубликованы с разрешения больной

Fig. 2. Multiple painless, slightly indurated spots with a diameter of 0.2 to 0.5 mm. Photos taken and published with the permission of the patient



Рис. 3. Болезненные множественные гематомы с зоной флюктуации в центре при пальпации. Фотографии выполнены и опубликованы с разрешения больной

Fig. 3. Painful multiple hematomas with a zone of fluctuation in the center on palpation. Photos taken and published with the permission of the patient

Согласно жалобам и результатам лабораторного исследования пациентка направлена в гастроэнтерологическое отделение для консервативного лечения, обследования и динамического наблюдения.

В гастроэнтерологическом отделении больная предъявляла жалобы на сохранение стула до 3 раз в сутки (ночью — 1 раз) кашицеобразной консистенции с примесью крови, боли в животе низкой интенсивности без четкой локализации, повышение температуры тела до 38,5 °С, общую слабость, головную боль и головокружение по утрам. Беспокоило также появление болезненных язвенных дефектов нижних конечностей и гематом на плечах.

При тщательном физикальном осмотре цвет кожных покровов и слизистых оболочек бледный, сухой. Характер поражения кожи распространенный, с преимущественной локализацией на верхних и нижних конечностях. На коже плеч расположены множественные несимметричные округлые пятна синюшного оттенка, незначительно уплотненные и безболезненные при пальпации, диаметром от 0,2 до 0,5 мм (рис. 2). На левой голени отмечается крупный, глубокий болезненный язвенный дефект полигональной формы, багрово-фиолетового цвета с подрытыми краями. Кожа вокруг язвенного дефекта гиперемированная, отечная, дно язвы представлено некротическими массами с серозно-гнойным отделяемым без запаха, диаметром около 10 см. На левом бедре отмечается крупный болезненный язвенный дефект округлой формы с приподнятыми краями и серозным отделяемым. На голенях отмечаются также умеренно болезненные множественные (более 7 штук) гематомы фиолетового цвета, возвышающиеся над поверхностью кожи с зоной флюктуации в центре при пальпации (рис. 3). Остальные участки тела без изменений. Отмечаются отеки нижних конечностей, чувствительность сохранена, движение в полном объеме.

По данным лабораторного исследования выявлены анемия и общевоспалительный синдром. В клиническом анализе крови: эритроциты $3{,}12 \times 10^{12}$/л (N = 3,50–5,00 $\times 10^{12}$/л), гемоглобин 83,0 г/л (N = 120,0–140,0 г/л), тромбоциты 876×10^{9}/л (N = 150–400 $\times 10^{9}$/л), лейкоциты $9{,}5 \times 10^{9}$/л (N = 4,0–9,0 $\times 10^{9}$/л), нейтрофилы абсолютное значение $6{,}3 \times 10^{9}$/л (N = 2,0–5,5 $\times 10^{9}$/л); в биохимическом анализе крови: общий белок 53,0 г/л (N = 65–85 г/л), альбумин 21 г/л (N = 35–50 г/л); в общем анализе мочи — без особенностей. При поступлении больной проводилось также микробиологическое исследование крови, кала, отделяемого из раневой поверхности голеней.

На основании жалоб, лабораторно-инструментальных методов исследования установлен предварительный диагноз. *Основной*: Язвенный колит, дебют, тяжелое течение. Внекишечные проявления: Узловатая эритема? Гангренозная пиодермия? *Осложнение:* Хроническая гипохромная микроцитарная анемия средней степени тяжести. *Сопутствующий:* Бронхиальная астма, вне обострения. Эктопия шейки матки.

В связи с выраженным язвенно-некротическим поражением кожи, патологией со стороны пищеварительной системы, интоксикационным синдромом было назначено лечение: эмпирическая антибактериальная (цефтриаксон 2 г 1 раз в день и метронидазол 100 мл 3 раза в день внутривенно, ванкомицин 1 г 2 раза в день перорально), противовоспалительная (месалазин 4 г 1 раз в день, свечи месалазин 2 г 1 раз в день, ибупрофен 200 мг в сутки 1 раз в день), спазмолитическая (дротаверин 2 мл 2 раза в день), инфузионная терапии.

Проведена повторная консультация хирурга. При осмотре на правой, левой голени и стопах — множественные плотные подкожные образования с размягчением в центре, размерами от 1 до 4 см, некоторые из них с истончением эпидермиса. Под местной анестезией было выполнено вскрытие трех образований на левой голени, четырех на правой голени. Получено мутное, серозно-геморрагическое отделяемое, ограниченное подкожно-жировой клетчаткой. Ранее вскрытые образования — с инфильтрированными краями без гиперемии, пальпация болезненная. В дне дефектов — грануляционная ткань, также на задней поверхности правой голени и правого бедра имеются дефекты кожи размерами 7 × 4 см без признаков инфицирования. Дополнительно был иссечен край язвенного дефекта для гистологического исследования. Даны рекомендации по поводу ограничения физических нагрузок, лечения основного заболевания, назначен лабораторный контроль, а также ежедневное проведение перевязок.

При лабораторном дообследовании выявлены следующие показатели, свидетельствующие о системном воспалительном синдроме: повышение уровня СРБ — 275,1 мг/л (норма 0,0–5,0 мг/л) и прокальцитонина — 5,680 нг/мл (норма 0,00–0,50 нг/мл), резко положительная скрытая кровь в кале (+++), наличие слизи (+++) и крови (++) в кале.

Иммунохроматографическое экспресс-исследование кала на токсины A и B *Clostridium difficile*: не обнаружено. Молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус: не обнаружено. Исследование уровня кальпротектина в кале > 18 000 мкг/г (N < 50 мкг/г). По результатам посева биологического материала (бактериологическое исследование крови на стерильность, бактериологическое исследование на дизгруппу и сальмонеллез, посев кала на условно-патогенную флору с определением чувствительности к антибиотикам, бактериологическое исследование гнойного отделяемого) роста микрофлоры не обнаружено.

Данные дополнительного инструментального исследования

При проведении УЗИ мягких тканей по боковой поверхности правого бедра, в верхней трети, и по переднелатеральной поверхности правой голени, в средней трети, определяется инфильтрация мягких тканей с нарушением дифференцировки структур, жидкостные скопления в виде полос шириной до 7 мм.

По данным КТ ОБП и малого таза с последующим внутривенным введением контрастного вещества (йопромид 300 мг/мл — 100 мл), и контрастированием *per os* (тразограф 10 мл): КТ-картина утолщения стенок ободочной, сигмовидной и прямой кишки с формированием ригидности стенок и выраженного сужения просвета кишки (вероятно, воспалительные изменения хронического характера).

По данным дуплексного сканирования вен и артерий нижних конечностей от 28.03.2023 г. ультразвуковых признаков тромбозов глубоких вен и варикозной трансформации, тромбофлебитов подкожных вен, а также формирования бляшек, стенотических поражений и окклюзий на протяжении аорто-подвздошного и бедренно-подколенного сегментов на доступных визуализации участках с двух сторон не выявлено.

При выполнении компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) от 24.03.2023 г. «свежих» очаговых и инфильтративных изменений легочной паренхимы не выявлено. Кальцинированные очаги в S_2, S_5 правого легкого.

По данным ЭКГ, эхокардиографии (ЭхоКГ), ультразвукового исследования органов брюшной полости (УЗИ ОБП), почек, матки и придатков, флюорографии легких в двух проекциях

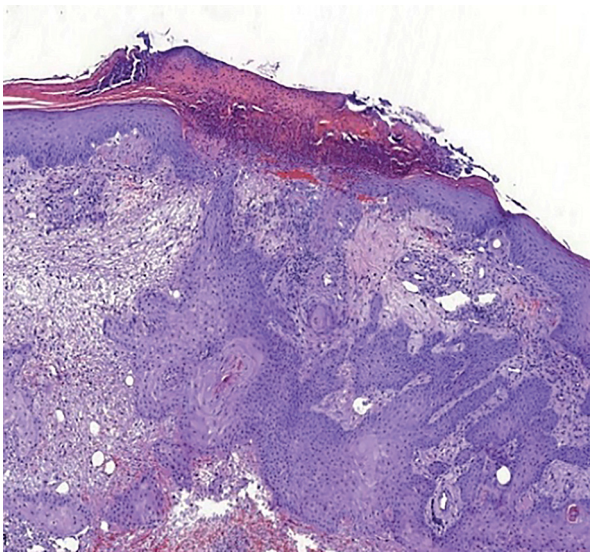
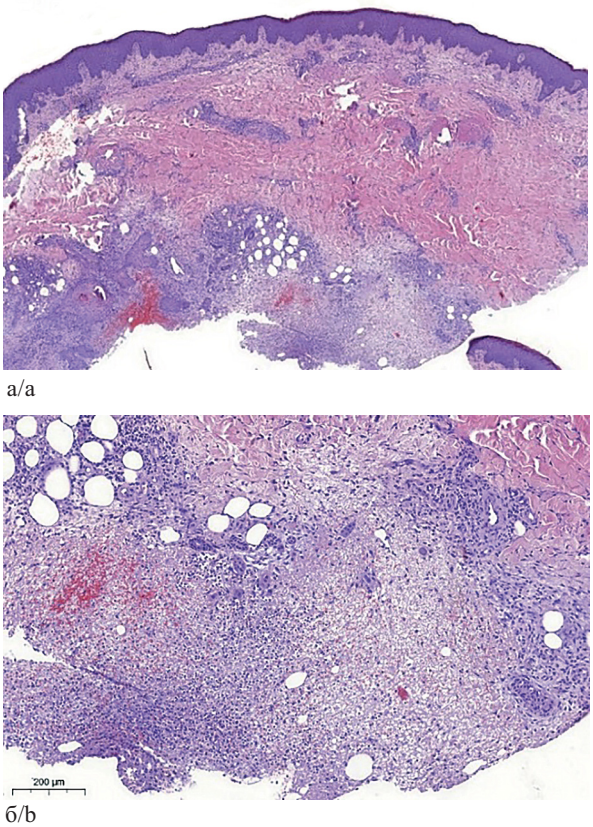


Рис. 4. Гнойно-некротическая пустула. × 10.0, окраска гематоксилином и эозином

Fig. 4. Purulent-necrotic pustule. × 10.0, hematoxylin and eosin staining



а/a

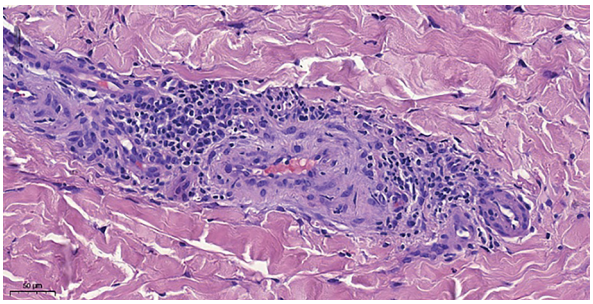
б/b

Рис. 5. Гнойно-некротический очаг в гиподерме при малом × 10.0 (*а*) и большом × 20.0 (*б*) увеличении, окраска гематоксилином и эозином

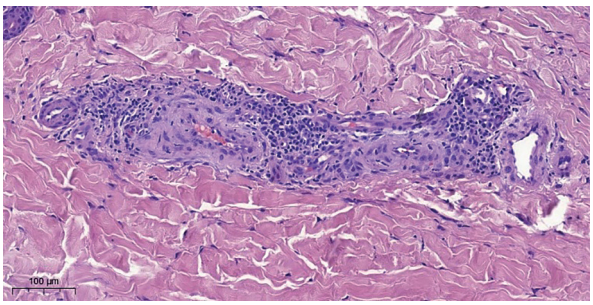
Fig. 5 Purulent-necrotic focus in the hypodermis at low × 10.0 (*a*) and high × 20.0 (*b*) magnification, hematoxylin and eosin staining

структурных и гемодинамически значимых изменений не выявлено.

Получены результаты гистологического исследования кожи с подкожно-жировой клетчаткой с кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины им. профессора



а/a



б/b

Рис. 6. Отек и набухание стенки артериол с периваскулярной лимфоплазмоцитарной воспалительной инфильтрацией без деструктивных изменений в стенке (а, б). × 20.0, окраска гематоксилином и эозином

Fig. 6. Edema and swelling of the wall of arterioles with perivascular lymphoplasmacytic inflammatory infiltration without destructive changes in the wall (a, b). × 20.0, hematoxylin and eosin staining

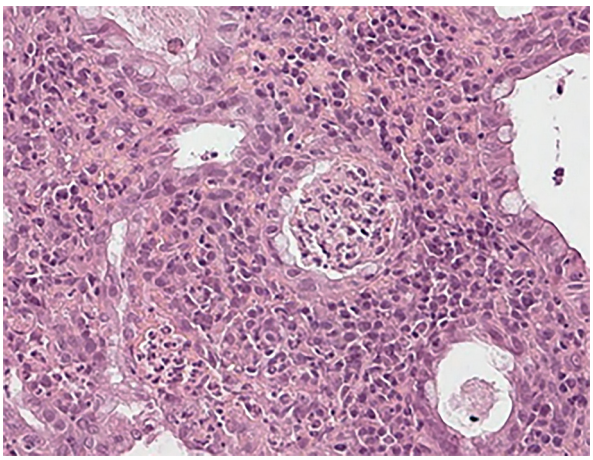


Рис. 7. Кистозно-расширенные крипты, крипт-абсцессы. × 20.0, окраска гематоксилином и эозином

Fig. 7. Cystic-dilated crypt abscesses. × 20.0, hematoxylin and eosin staining

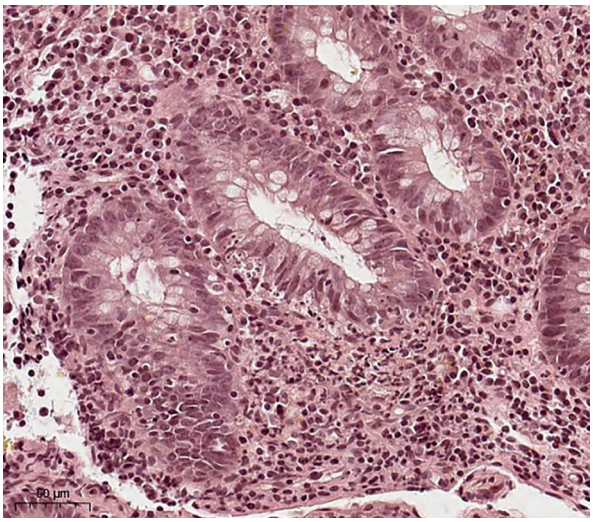


Рис. 8. Криптит. × 20.0, окраска гематоксилином и эозином

Fig. 8. Cryptite. × 20.0, Hematoxylin and eosin staining

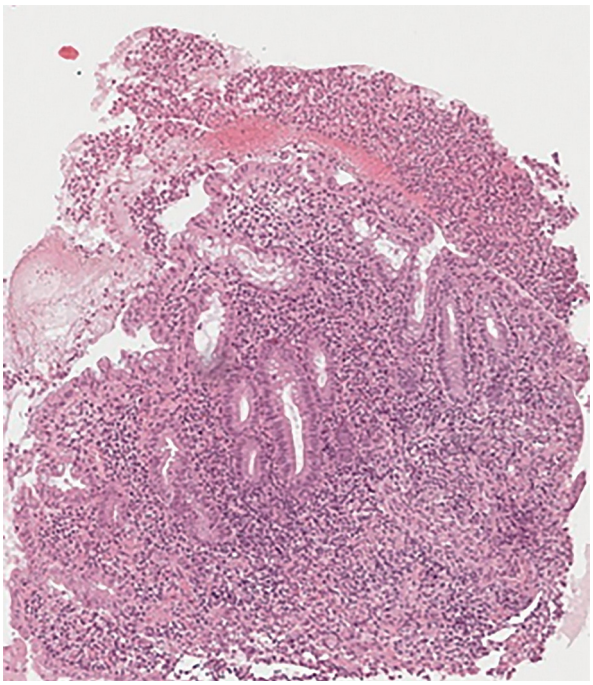


Рис. 9. Утолщенные участки слизистой оболочки с вилезной и псевдополипозной трансформацией, эрозиями с фибринозно-лейкоцитарным экссудатом на поверхности, выраженной диффузной и нодулярной воспалительной инфильтрацией стромы. × 10.0, окраска гематоксилином и эозином

Fig. 9. Thickened areas of the mucous membrane with villous and pseudopolypous transformation, erosions with fibrinous-leukocyte exudate on the surface, pronounced diffuse and nodular inflammatory infiltration of the stroma. × 10.0, hematoxylin and eosin staining

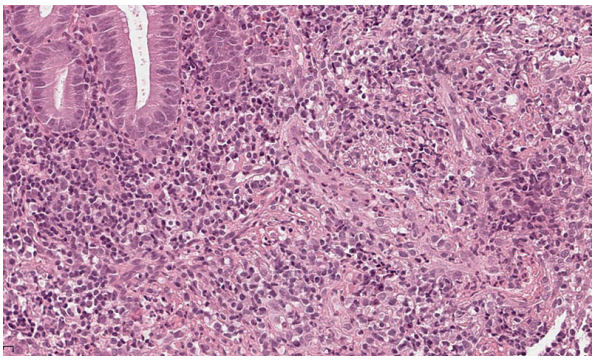


Рис. 10. Базальный плазмоцитоз, лейкостаз, набухание эндотелия сосудов, эмпериополез. × 20.0, окраска гематоксилином и эозином

Fig. 10. Basal plasmacytosis, leukostas, vascular endothelial swelling, emperiopolesis. × 20.0, Hematoxylin and eosin staining

Д.Д. Лохова СПбГПМУ. В присланных фрагментах кожи определяется гнойно-некротическая пустула с перифокальной реактивной псевдоэпителиоматозной гиперплазией эпидермиса (рис. 4). В глубоких слоях дермы (гиподермы) определяются множественные очаги некроза с гнойным экссудатом и апоптозом ядер (рис. 5, *а*, *б*) без наличия кокко-бациллярной и микотической микрофлоры при элективных окрасках (Романовский–Гимза и PAS-реакция). В микрососудах и артериолах определяется отек и мукоидное набухание без деструктивных изменений с перифокальной периваскулярной лимфоплазмоцитарной воспалительной инфильтрацией с неравномерным утолщением стенки и сужением просвета сосудов (рис. 6). Заключение: гистологическая картина гангренозной пиодермии.

Получены результаты гистологического исследования слизистой оболочки толстой кишки 05.04.2023 г. (пересмотр на кафедре патологической анатомии с курсом судебной медицины им. профессора Д.Д. Лохова СПбГПМУ). При гистологическом исследовании биоптатов, маркированных как образцы из прямой и сигмовидной кишки, определяются крупные фрагменты слизистой оболочки с виллезной и псевдополипозной трансформацией, нарушением целостности эпителиальной выстилки в виде эрозий и язвенных дефектов, обилием полиморфноядерных лейкоцитов. В собственной пластинке слизистой оболочки диффузно-нодулярная инфильтрация лейкоцитами и эозинофилами с примесью лимфоцитов и плазмоцитов. Архитектоника крипт нарушена, определяются криптиты и крипт-абсцессы, с отчетливым базальным плазмоцитозом, без очевидных эпителиоидно-клеточных гранулем. Воспалительная инфильтрация распространяется в утолщенную мышечную пластинку. В строме выраженное полнокровие и лейкостаз, набухание эндотелия сосудов с эмпериополезом (рис. 7–10).

ДИНАМИКА СОСТОЯНИЯ

Несмотря на стабильную гемодинамику и проводимое лечение, у больной сохранялась выраженная боль со стороны язвенных дефектов нижних конечностей, а также жидкий стул с примесью крови до 3 раз в сутки (из них ночью 0–1 раз).

Отсутствие эффекта на проводимую терапию НПВП (парацетамол, ибупрофен) для купирования болей в области язв потребовало назначения sol. Tramadoli 50 мг/мл — 2 мл внутримышечно. Кроме того, было обнаружено прогрессирование анемии (гемоглобин 83,0 г/л → 68,0 г/л), поэтому была проведена гемотрансфузия 1 дозой эритроцитарной взвеси с последующей положительной динамикой (гемоглобин 68,0 г/л → 75,0 г/л).

Впоследствии была достигнута положительная динамика лабораторных показателей: уменьшение воспалительного синдрома (СРБ 275,1 мг/л → 230,0 мг/л → 45,7 м/л, прокальцитонин 5,680 нг/мл → 1,030 нг/мл → 0,247 нг/мл), а также нормализация температуры, однако состояние пациентки оставалось тяжелым.

Результаты дополнительного лабораторного исследования и отсутствия роста патогенной микрофлоры в посевах биологического материала позволили назначить системные глюкокортикостероиды (преднизолон в дозе 120 мг внутривенно). Начальная положительная динамика была отмечена после первого введения иммуносупрессоров, которая проявлялась уменьшением болевого синдрома, а также появлением признаков регенерации тканей (вторичное натяжение под струпом). На третий день после проведения пульс-терапии преднизолоном отмечена отчетливая положительная динамика как со стороны кожи, так и со стороны желудочно-кишечного тракта. Прогрессирование и распространение язвенно-некротического повреждения кожи было остановлено, выраженность болевого синдрома значительно уменьшилась. При осмотре выявлено уменьшение размеров дефектов кожных покровов в динамике, наличие умеренно-отечных краев без гиперемии и с развитием грануляционной ткани. Новых

подкожных образований и инфильтратов не определялось, сохранялась пастозность голеней и стоп. Со стороны пищеварительной системы боли в животе отсутствовали, частота стула сократилась до 2–3 раз (ночью — 0 раз), стул приобрел полуоформленную консистенцию без видимой крови и слизи.

На основании клинико-лабораторно-инструментальных методов сформулирован окончательный диагноз.

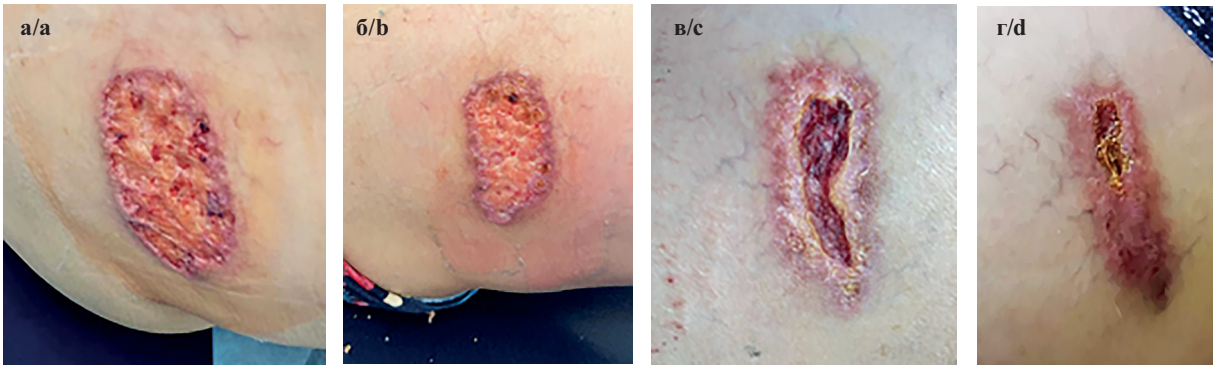


Рис. 11. Поражение кожи до начала гормональной терапии (а); 8-й день приема преднизолона (б); 3 недели приема преднизолона — амбулаторное лечение (в); 12 недель приема преднизолона — амбулаторное лечение (г)

Fig. 11. Skin lesion before hormone therapy (a); day 8 of taking prednisolone (b); 3 weeks of prednisolone — outpatient treatment (c); 12 weeks of prednisolone — outpatient treatment (d)

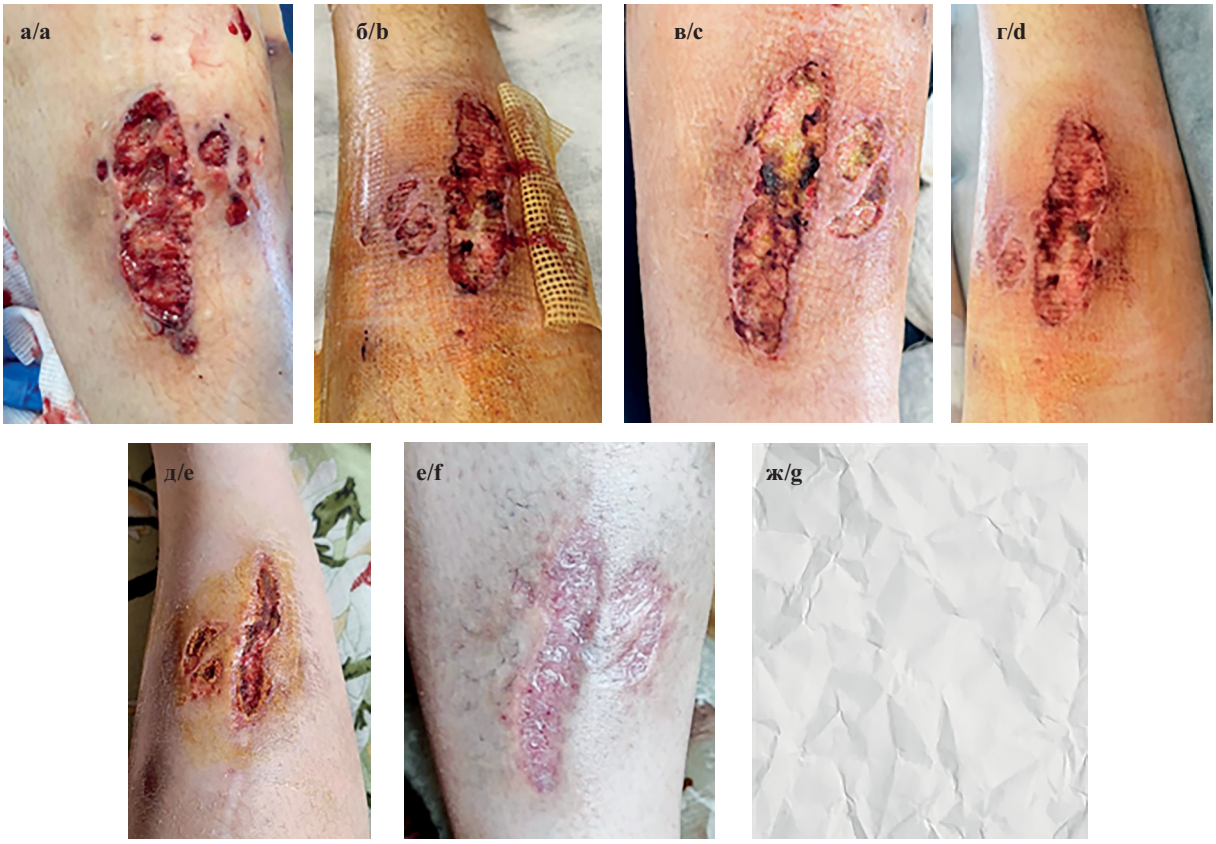


Рис. 12. Поражение кожи до начала гормональной терапии (а); 3-й день приема преднизолона (б); 15-й день госпитализации, 5-й день приема преднизолона (в); 8-й день приема преднизолона (г); 3 недели приема преднизолона — амбулаторное лечение (д), 12 недель приема преднизолона — амбулаторное лечение (е); формирование рубцовой ткани (вид папиросной бумаги) (ж)

Fig. 12. Skin lesion before hormone therapy (a); day 3 of taking prednisolone (b); day 15 of hospitalization, day 5 of prednisolone (c); day 8 of taking prednisolone (d); 3 weeks of prednisolone — outpatient treatment (e); 12 weeks of prednisolone — outpatient treatment (f); formation of scar tissue (tissue paper type) (g)

Основной: Язвенный колит, острое течение, левостороннее поражение, тяжелая атака (индекс Мейо 10 баллов). Внекишечные проявления: Гангренозная пиодермия. *Осложнения:* Анемия хронических заболеваний средней степени тяжести. *Сопутствующие:* Бронхиальная астма, вне обострения. Эктопия шейки матки.

Пациентке рекомендовано продолжить прием преднизолона в таблетированной форме 75 мг в сутки с постепенным снижением дозы, эзомепразол 20 мг утром 1 таблетку и кальция D_3 никомед по 1 таблетке 2 раза в день на весь курс приема преднизолона, пентаса (месалазин) 3 г (6 таблеток по 500 мг) в сутки, клизмы Салофальк по 2 г 2 раза в день. На амбулаторном этапе рекомендовано наблюдение хирурга и гастроэнтеролога, контроль лабораторных показателей: клинического и биохимического (глюкоза, общий белок, АЛТ, АСТ, билирубин, креатинин, мочевина, С-реактивный белок, калий, натрий, ЩФ, ГГТ, амилаза, альбумин) анализов крови, общего анализа мочи, анализа кала на скрытую кровь, фекальный кальпротектин. Кроме того, необходимо выполнение анализа крови на развернутую диагностику антифосфолипидного синдрома и ФКС в динамике через 6 месяцев.

В настоящее время пациентка закончила курс преднизолона. Состояние удовлетворительное. Стул 1 раз в сутки, оформленной консистенции без патологических примесей. Наблюдается положительная динамика со стороны кожных проявлений в виде эпителизации язвенно-некротических дефектов с формированием рубцов. Динамика язвенных дефектов до и на фоне терапии системными глюкокортикостероидами представлена на рисунках 11 и 12.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данной статье представлено клиническое наблюдение пациентки с дебютом язвенного колита и развитием такого внекишечного проявления, как гангренозная пиодермия. Гангренозная пиодермия (язвенная форма), установлена на основании клинических данных и диагностических шкал с наличием главных и второстепенных критериев.

Согласно критериям PARACELSUS (2018), у пациентки отмечались:

а) большие критерии (3 балла) — прогрессирующее течение заболевания, отсутствие альтернативного диагноза, красновато-фиолетовый край язвы;

б) малые критерии (2 балла) — улучшение на фоне приема иммуносупрессантов, характерная полигональная форма язв, выраженная боль в области язвенных дефектов, феномен патергии;

в) дополнительные критерии (1 балл) — подрытые края язвы и системное заболевание.

По итогам критериев PARACELSUS (2018) пациентка набрала 17 баллов, что указывает на наличие гангренозной пиодермии.

Согласно альтернативному варианту диагностических критериев ГП от 2018, у пациентки выявлен нейтрофильный инфильтрат по данным гистологического исследования, а также наличие более 4 малых критериев, таких как отсутствие инфекции при гистологическом исследовании, феномен патергии, дебют системного заболевания, характерный внешний вид и последовательность развития элементов на коже, формирование рубцов в виде «папиросной бумаги» на месте зажив-ших язв, а также положительный ответ после начала приема иммуносупрессоров. Таким образом, наличие основного и второстепенных критериев свидетельствуют в пользу кожного внекишечного проявления в виде гангренозной пиодермии.

Повышенный уровень прокальцитонина требовал включения в дифференциальный поиск сепсиса ввиду длительных общевоспалительного и лихорадочного синдромов, наличия предположительного очага инфекции нижних конечностей в местах изъязвлений. Однако при ретроспективной оценке установлено, что длительно текущие общевоспалительный синдром и синдром лихорадки были связаны с некробиотическим процессом подлежащих мягких тканей, в том числе миолизом мышечной ткани и ассоциированной с язвенным колитом аутовоспалительной реакции в результате избыточного синтеза провоспалительных и воспалительных цитокинов [19, 26].

Таким образом, междисциплинарное взаимодействие, включающее дерматолога, имеет важное значение для диагностики и лечения пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и дерматологическими проявлениями с целью контроля воспалительного процесса и повышения качества жизни.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи,

прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациента на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aberumand B., Howard J., Howard J. Metastatic Crohn's Disease: An Approach to an Uncommon but Important Cutaneous Disorder. Biomed Res Int. 2017; 2017: 8192150. DOI: 10.1155/2017/8192150. Epub 2017 Jan 3. PMID: 28127561; PMCID: PMC5239966.
2. Alavi A., French L.E., Davis M.D. et al. Pyoderma Gangrenosum: An Update on Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. Am J Clin Dermatol. 2017; 18(3): 355–72. DOI: 10.1007/s40257-017-0251-7
3. Alshahrani K.S., Almohaya A.M., Hussein R.S., Ali R.H. Enthesitis in Bowel-Associated Dermatosis-Arthritis Syndrome in an Ulcerative Colitis Patient. Case Rep Rheumatol. 2022; 2022: 4556250. DOI: 10.1155/2022/4556250. PMID: 35462852; PMCID: PMC9019431.
4. Antonelli E., Bassotti G., Tramontana M. et al. Dermatological Manifestations in Inflammatory Bowel Diseases. J Clin Med. 2021; 10(2): 364. DOI: 10.3390/jcm10020364. PMID: 33477990; PMCID: PMC7835974.
5. Aromolo I.F., Simeoli D., Maronese C.A. et al. The Bowel-Associated Arthritis-Dermatosis Syndrome (BADAS): A Systematic Review. Metabolites. 2023; 13(7): 790. DOI: 10.3390/metabo13070790. PMID: 37512497; PMCID: PMC10386568.
6. Beraldo R.F., Marcondes M.B., Baima J.P. et al. Hidradenitis Suppurativa as a Paradoxical Side Effect to the Use of Adalimumab in Patients with Crohn's Disease? Clin Exp Gastroenterol. 2020; 13: 293–8. DOI: 10.2147/CEG.S263685. PMID: 32943900; PMCID: PMC7473976.
7. Bollegala N., Khan R., Scaffidi M.A et al. Aseptic Abscesses and Inflammatory Bowel Disease: Two Cases and Review of Literature. Can J Gastroenterol Hepatol. 2017; 2017: 5124354. DOI: 10.1155/2017/5124354. Epub 2017 Feb 6. PMID: 28265555; PMCID: PMC5317120.
8. Catalán-Serra I., Martín-Moraleda L., Navarro-López L. et al. Crohn's disease and Sweet's syndrome: an uncommon association. Rev Esp Enferm Dig. 2010; 102(5): 331–7. DOI: 10.4321/s1130-01082010000500009. PMID: 20524763.
9. Fillman H., Riquelme P., Sullivan P.D., Mansoor A.M. Aseptic abscess syndrome. BMJ Case Rep. 2020; 13(10): e236437. DOI: 10.1136/bcr-2020-236437. PMID: 33122231; PMCID: PMC7597475.
10. George C., Deroide F., Rustin M. Pyoderma gangrenosum — a guide to diagnosis and management. Clin Med (Lond). 2019; 19(3): 224–8. DOI: 10.7861/clinmedicine.19-3-224. PMID: 31092515; PMCID: PMC6542232.
11. Hafsi W., Badri T. Erythema Nodosum. 2022 Nov 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. PMID: 29262192
12. Heard M., Zhang M., Jorizzo J.L. A case of bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome treated with ustekinumab: The importance of targeting underlying gastrointestinal disease. JAAD Case Rep. 2020; 6(6): 506–8. DOI: 10.1016/j.jdcr.2020.04.001. PMID: 32490110; PMCID: PMC7256244.
13. Heath M.S., Ortega-Loayza A.G. Insights Into the Pathogenesis of Sweet's Syndrome. Front Immunol. 2019; 10: 414. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00414. PMID: 30930894; PMCID: PMC6424218.
14. Ickrath F., Stoevesandt J., Schulmeyer L. et al. Metastatic Crohn's disease: an underestimated entity. J Dtsch Dermatol Ges. 2021; 19(7): 973–82. DOI: 10.1111/ddg.14447. Epub 2021 May 7. PMID: 33960613
15. Jockenhöfer F., Wollina U., Salva K.A. et al. The PARACELSUS score: a novel diagnostic tool for pyoderma gangrenosum. Br J Dermatol. 2019; 180(3): 615–20. DOI: 10.1111/bjd.16401
16. Luporini R.L., Silva PCBDAC and Regueiro M. Hidradenitis suppurativa: Coexistence or dermatological extraintestinal manifestation of Crohn's disease? Front. Med. 2023; 10: 1151370. DOI: 10.3389/fmed.2023.1151370
17. Maverakis E., Ma C., Shinkai K. et al. Diagnostic Criteria of Ulcerative Pyoderma Gangrenosum: A Delphi Consensus of International Experts. JAMA Dermatol. 2018; 154(4): 461–6. DOI: 10.1001/jamadermatol.2017.5980
18. Maverakis E., Marzano A.V., Le S.T. et al. Pyoderma gangrenosum. Nat Rev Dis Primers. 2020; 6(1): 81. DOI: 10.1038/s41572-020-0213-x

19. Mimoz O., Benoist J.F., Edouard A.R. et al. Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. Intensive Care Med. 1998; 24(2): 185–8. DOI: 10.1007/s001340050543. PMID: 9539079
20. Owczarczyk-Saczonek A., Kasprowicz-Furmańczyk M., Kuna J. et al. Aseptic Abscess Syndrome in Rheumatoid Arthritis Patient. Medicina (Kaunas). 2022; 58(10): 1354. DOI: 10.3390/medicina58101354. PMID: 36295515; PMCID: PMC9609381.
21. Pérez-Garza D.M., Chavez-Alvarez S., Ocampo-Candiani J., Gomez-Flores M. Erythema Nodosum: A Practical Approach and Diagnostic Algorithm. Am J Clin Dermatol. 2021; 22(3): 367–78. DOI: 10.1007/s40257-021-00592-w. Epub 2021 Mar 8. PMID: 33683567; PMCID: PMC7938036.
22. Requena L., Sánchez Yus. E. Erythema nodosum. Semin Cutan Med Surg. 2007; 26(2): 114–25. DOI: 10.1016/j.sder.2007.02.009. PMID: 17544964.
23. Rocha T.B., Garate ALSV., Beraldo R.F. et al. Leukocytoclastic Vasculitis as an Extraintestinal Manifestation of Crohn's Disease. Case Rep Gastroenterol. 2021; 15(3): 825–31. DOI: 10.1159/000519003. PMID: 34720830; PMCID: PMC8543354.
24. Russo I., Ferrazzi A., Zanetti I., Alaibac M. Epidermolysis bullosa acquisita in a 17-year-old boy with Crohn's disease. BMJ Case Rep. 2015; 2015: bcr2015210210. DOI: 10.1136/bcr-2015-210210. PMID: 26163555; PMCID: PMC4499763
25. Salgado-Peralvo A.O., Montero-Alonso M., Kewalramani N. et al. Prevalence of aphthous stomatitis in patients with inflammatory bowel disease after the treatment with monoclonal antibodies: a systematic review and meta-analysis. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2022; 27(6): e588-e599. DOI: 10.4317/medoral.25528. PMID: 36173720; PMCID: PMC9648636.
26. Samsudin I., Vasikaran S.D. Clinical Utility and Measurement of Procalcitonin. Clin Biochem Rev. 2017; 38(2): 59–68. PMID: 29332972; PMCID: PMC5759088.
27. Sbeit W., Kadah A., Mahamid M. et al. Oral manifestations of inflammatory bowel disease: the neglected piece of the puzzle. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2020; 32(11): 1422–31. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001918. PMID: 32925508
28. Sleiman J., Hitawala A.A., Cohen B. et al. Systematic Review: Sweet Syndrome Associated with Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 2021; 15(11): 1864–76. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab079. PMID: 33891004; PMCID: PMC8675328.
29. Streight K.L., Braun T.L., Lowe N., Kim S.J. A Rare Clinical Presentation of Metastatic Crohn's Disease. Cureus. 2020; 12(5): e8285. DOI: 10.7759/cureus.8285. PMID: 32467818; PMCID: PMC7250390.
30. Sy A., Khalidi N., Dehghan N. et al. Vasculitis Clinical Research Consortium (VCRC); Canadian Vasculitis Network (CanVasc). Vasculitis in patients with inflammatory bowel diseases: A study of 32 patients and systematic review of the literature. Semin Arthritis Rheum. 2016; 45(4): 475–82. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.07.006. Epub 2015 Jul 26. PMID: 26315859; PMCID: PMC4982464.
31. Tešanović Perković D., Bukvić Mokos Z., Marinović B. Epidermolysis Bullosa Acquisita-Current and Emerging Treatments. J Clin Med. 2023; 12(3): 1139. DOI: 10.3390/jcm12031139. PMID: 36769788; PMCID: PMC9917799.
32. Trefond L., Frances C., Costedoat-Chalumeau N. et al. On Behalf Of The French Study Group On Aseptic Abscesses. Aseptic Abscess Syndrome: Clinical Characteristics, Associated Diseases, and up to 30 Years' Evolution Data on a 71-Patient Series. J Clin Med. 2022; 11(13): 3669. DOI: 10.3390/jcm11133669. PMID: 35806955; PMCID: PMC9267245
33. Veloso F.T. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: do they influence treatment and outcome? World J Gastroenterol. 2011; 17(22): 2702–7. DOI: 10.3748/wjg.v17.i22.2702. PMID: 21734777; PMCID: PMC3122258.
34. Villarreal-Villarreal C.D., Ocampo-Candiani J., Villarreal-Martínez A. Sweet Syndrome: A Review and Update. Actas Dermosifiliogr. 2016; 107(5): 369–78. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.ad.2015.12.001. Epub 2016 Jan 27. PMID: 26826881.
35. Who first described Erythema Nodosum? Доступен по: http://www.biomedcentral.com/1471–2393/10/47/. (дата обращения 17.07.2023).
36. Zhang M., Chen Q.D., Xu H.X. et al. Association of hidradenitis suppurativa with Crohn's disease. World J Clin Cases. 2021; 9(15): 3506–16. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i15.3506. PMID: 34046451; PMCID: PMC8130070.

REFERENCES

1. Aberumand B., Howard J., Howard J. Metastatic Crohn's Disease: An Approach to an Uncommon but Important Cutaneous Disorder. Biomed Res Int. 2017; 2017: 8192150. DOI: 10.1155/2017/8192150. Epub 2017 Jan 3. PMID: 28127561; PMCID: PMC5239966.
2. Alavi A., French L.E., Davis M.D. et al. Pyoderma Gangrenosum: An Update on Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. Am J Clin Dermatol. 2017; 18(3): 355–72. DOI: 10.1007/s40257-017-0251-7
3. Alshahrani K.S., Almohaya A.M., Hussein R.S., Ali R.H. Enthesitis in Bowel-Associated Dermatosis-Arthritis Syndrome in an Ulcerative Colitis Patient. Case Rep Rheumatol. 2022; 2022: 4556250. DOI: 10.1155/2022/4556250. PMID: 35462852; PMCID: PMC9019431.
4. Antonelli E., Bassotti G., Tramontana M. et al. Dermatological Manifestations in Inflammatory Bowel Diseases. J Clin Med. 2021; 10(2): 364. DOI: 10.3390/jcm10020364. PMID: 33477990; PMCID: PMC7835974.
5. Aromolo I.F., Simeoli D., Maronese C.A. et al. The Bowel-Associated Arthritis-Dermatosis Syndrome (BADAS): A Systematic Review. Metabolites. 2023; 13(7):

790. DOI: 10.3390/metabo13070790. PMID: 37512497; PMCID: PMC10386568.
6. Beraldo R.F., Marcondes M.B., Baima J.P. et al. Hidradenitis Suppurativa as a Paradoxical Side Effect to the Use of Adalimumab in Patients with Crohn's Disease? Clin Exp Gastroenterol. 2020; 13: 293–8. DOI: 10.2147/CEG.S263685. PMID: 32943900; PMCID: PMC7473976.
7. Bollegala N., Khan R., Scaffidi M.A et al. Aseptic Abscesses and Inflammatory Bowel Disease: Two Cases and Review of Literature. Can J Gastroenterol Hepatol. 2017; 2017: 5124354. DOI: 10.1155/2017/5124354. Epub 2017 Feb 6. PMID: 28265555; PMCID: PMC5317120.
8. Catalán-Serra I., Martín-Moraleda L., Navarro-López L. et al. Crohn's disease and Sweet's syndrome: an uncommon association. Rev Esp Enferm Dig. 2010; 102(5): 331–7. DOI: 10.4321/s1130-01082010000500009. PMID: 20524763.
9. Fillman H., Riquelme P., Sullivan P.D., Mansoor A.M. Aseptic abscess syndrome. BMJ Case Rep. 2020; 13(10): e236437. DOI: 10.1136/bcr-2020-236437. PMID: 33122231; PMCID: PMC7597475.
10. George C., Deroide F., Rustin M. Pyoderma gangrenosum — a guide to diagnosis and management. Clin Med (Lond). 2019; 19(3): 224–8. DOI: 10.7861/clinmedicine.19-3-224. PMID: 31092515; PMCID: PMC6542232.
11. Hafsi W., Badri T. Erythema Nodosum. 2022 Nov 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. PMID: 29262192
12. Heard M., Zhang M., Jorizzo J.L. A case of bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome treated with ustekinumab: The importance of targeting underlying gastrointestinal disease. JAAD Case Rep. 2020; 6(6): 506–8. DOI: 10.1016/j.jdcr.2020.04.001. PMID: 32490110; PMCID: PMC7256244.
13. Heath M.S., Ortega-Loayza A.G. Insights Into the Pathogenesis of Sweet's Syndrome. Front Immunol. 2019; 10: 414. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00414. PMID: 30930894; PMCID: PMC6424218.
14. Ickrath F., Stoevesandt J., Schulmeyer L. et al. Metastatic Crohn's disease: an underestimated entity. J Dtsch Dermatol Ges. 2021; 19(7): 973–82. DOI: 10.1111/ddg.14447. Epub 2021 May 7. PMID: 33960613
15. Jockenhöfer F., Wollina U., Salva K.A. et al. The PARACELSUS score: a novel diagnostic tool for pyoderma gangrenosum. Br J Dermatol. 2019; 180(3): 615–20. DOI: 10.1111/bjd.16401
16. Luporini R.L., Silva PCBDAC and Regueiro M. Hidradenitis suppurativa: Coexistence or dermatological extraintestinal manifestation of Crohn's disease? Front. Med. 2023; 10: 1151370. DOI: 10.3389/fmed.2023.1151370
17. Maverakis E., Ma C., Shinkai K. et al. Diagnostic Criteria of Ulcerative Pyoderma Gangrenosum: A Delphi Consensus of International Experts. JAMA Dermatol. 2018; 154(4): 461–6. DOI: 10.1001/jamadermatol.2017.5980
18. Maverakis E., Marzano A.V., Le S.T. et al. Pyoderma gangrenosum. Nat Rev Dis Primers. 2020; 6(1): 81. DOI: 10.1038/s41572-020-0213-x.
19. Mimoz O., Benoist J.F., Edouard A.R. et al. Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. Intensive Care Med. 1998; 24(2): 185–8. DOI: 10.1007/s001340050543. PMID: 9539079
20. Owczarczyk-Saczonek A., Kasprowicz-Furmańczyk M., Kuna J. et al. Aseptic Abscess Syndrome in Rheumatoid Arthritis Patient. Medicina (Kaunas). 2022; 58(10): 1354. DOI: 10.3390/medicina58101354. PMID: 36295515; PMCID: PMC9609381.
21. Pérez-Garza D.M., Chavez-Alvarez S., Ocampo-Candiani J., Gomez-Flores M. Erythema Nodosum: A Practical Approach and Diagnostic Algorithm. Am J Clin Dermatol. 2021; 22(3): 367–78. DOI: 10.1007/s40257-021-00592-w. Epub 2021 Mar 8. PMID: 33683567; PMCID: PMC7938036.
22. Requena L., Sánchez Yus. E. Erythema nodosum. Semin Cutan Med Surg. 2007; 26(2): 114–25. DOI: 10.1016/j.sder.2007.02.009. PMID: 17544964.
23. Rocha T.B., Garate ALSV., Beraldo R.F. et al. Leukocytoclastic Vasculitis as an Extraintestinal Manifestation of Crohn's Disease. Case Rep Gastroenterol. 2021; 15(3): 825–31. DOI: 10.1159/000519003. PMID: 34720830; PMCID: PMC8543354.
24. Russo I., Ferrazzi A., Zanetti I., Alaibac M. Epidermolysis bullosa acquisita in a 17-year-old boy with Crohn's disease. BMJ Case Rep. 2015; 2015: bcr2015210210. DOI: 10.1136/bcr-2015-210210. PMID: 26163555; PMCID: PMC4499763
25. Salgado-Peralvo A.O., Montero-Alonso M., Kewalramani N. et al. Prevalence of aphthous stomatitis in patients with inflammatory bowel disease after the treatment with monoclonal antibodies: a systematic review and meta-analysis. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2022; 27(6): e588-e599. DOI: 10.4317/medoral.25528. PMID: 36173720; PMCID: PMC9648636.
26. Samsudin I., Vasikaran S.D. Clinical Utility and Measurement of Procalcitonin. Clin Biochem Rev. 2017; 38(2): 59–68. PMID: 29332972; PMCID: PMC5759088.
27. Sbeit W., Kadah A., Mahamid M. et al. Oral manifestations of inflammatory bowel disease: the neglected piece of the puzzle. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2020; 32(11): 1422–31. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001918. PMID: 32925508.
28. Sleiman J., Hitawala A.A., Cohen B. et al. Systematic Review: Sweet Syndrome Associated with Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 2021; 15(11): 1864–76. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab079. PMID: 33891004; PMCID: PMC8675328.
29. Streight K.L., Braun T.L., Lowe N., Kim S.J. A Rare Clinical Presentation of Metastatic Crohn's Disease. Cureus. 2020; 12(5): e8285. DOI: 10.7759/cureus.8285. PMID: 32467818; PMCID: PMC7250390.

30. Sy A., Khalidi N., Dehghan N. et al. Vasculitis Clinical Research Consortium (VCRC); Canadian Vasculitis Network (CanVasc). Vasculitis in patients with inflammatory bowel diseases: A study of 32 patients and systematic review of the literature. Semin Arthritis Rheum. 2016; 45(4): 475–82. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.07.006. Epub 2015 Jul 26. PMID: 26315859; PMCID: PMC4982464.
31. Tešanović Perković D., Bukvić Mokos Z., Marinović B. Epidermolysis Bullosa Acquisita-Current and Emerging Treatments. J Clin Med. 2023; 12(3): 1139. DOI: 10.3390/jcm12031139. PMID: 36769788; PMCID: PMC9917799.
32. Trefond L., Frances C., Costedoat-Chalumeau N. et al. On Behalf Of The French Study Group On Aseptic Abscesses. Aseptic Abscess Syndrome: Clinical Characteristics, Associated Diseases, and up to 30 Years' Evolution Data on a 71-Patient Series. J Clin Med. 2022; 11(13): 3669. DOI: 10.3390/jcm11133669. PMID: 35806955; PMCID: PMC9267245.
33. Veloso F.T. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: do they influence treatment and outcome? World J Gastroenterol. 2011; 17(22): 2702–7. DOI: 10.3748/wjg.v17.i22.2702. PMID: 21734777; PMCID: PMC3122258.
34. Villarreal-Villarreal C.D., Ocampo-Candiani J., Villarreal-Martínez A. Sweet Syndrome: A Review and Update. Actas Dermosifiliogr. 2016; 107(5): 369–78. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.ad.2015.12.001. Epub 2016 Jan 27. PMID: 26826881.
35. Who first described Erythema Nodosum? Available on: http://www.biomedcentral.com/1471–2393/10/47/. (date of access 17.07.2023).
36. Zhang M., Chen Q.D., Xu H.X. et al. Association of hidradenitis suppurativa with Crohn's disease. World J Clin Cases. 2021; 9(15): 3506–16. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i15.3506. PMID: 34046451; PMCID: PMC8130070.