

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Бобкова Анна Евгеньевна

**Совершенствование комплексной терапии гангренозной пиодермии с
применением низкотемпературной аргоновой плазмы**

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук, доцент
Грабовская Ольга Валентиновна

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ВВЕДЕНИЕ..... | 4 |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 13 |
| 1.1. Гангренозная пиодермия: основные понятия..... | 13 |
| 1.2. Эпидемиология..... | 15 |
| 1.3. Этиология гангренозной пиодермии..... | 17 |
| 1.3.1. Инфекционные триггеры: роль SARS-CoV-2 | 17 |
| 1.3.2. Фармакологически индуцированная гангренозная пиодермия..... | 18 |
| 1.3.3. Постинъекционная гангренозная пиодермия: роль патергического феномена | 20 |
| 1.3.4. Системные заболевания как этиологический фон..... | 22 |
| 1.4. Патогенез..... | 24 |
| 1.4.1. Иммуноклеточные аспекты патогенеза | 25 |
| 1.4.2. Аутовоспалительные гены и синдромальные формы | 31 |
| 1.4.3. Нарушения микроциркуляции в периульцеральной зоне..... | 33 |
| 1.5. Клинические формы..... | 34 |
| 1.6. Диагностика гангренозной пиодермии | 46 |
| 1.6.1. Диагностические критерии гангренозной пиодермии | 46 |
| 1.6.2. Роль гистопатологического исследования | 49 |
| 1.6.3. Лабораторная диагностика..... | 51 |
| 1.6.4. Влияние гангренозной пиодермии на качество жизни и болевой синдром.. | 51 |
| 1.7. Дифференциальная диагностика | 53 |
| 1.8. Лечение..... | 56 |
| 1.8.1. Системная терапия | 56 |
| 1.8.2. Местная терапия..... | 71 |
| 1.8.3. Адьювантные методы лечения | 76 |
| 1.8.4. Применение низкотемпературной аргоновой плазмы в терапии гангренозной пиодермии | 78 |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1.9. Проблематика и обоснование настоящего исследования | 85 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ | 86 |
| 2.1. Принцип формирования групп исследования..... | 86 |
| 2.2. Критерии включения, невключения и исключения из исследования..... | 86 |
| 2.3. Специальный метод исследования | 87 |
| 2.4. Методы лечения больных с гангренозной пиодермией | 90 |
| 2.5. Оценка эффективности проводимой терапии | 96 |
| 2.6. Статистическая обработка данных | 97 |
| ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ..... | 99 |
| 3.1. Клиническая характеристика больных | 100 |
| 3.2. Сравнение групп по количественным дискретным признакам..... | 103 |
| 3.3. Оценка показателей микроциркуляторного русла..... | 105 |
| 3.4. Сравнение степени выраженности болевого синдрома | 118 |
| 3.5. Сравнение уровня отрицательного влияния заболевания..... | 121 |
| 3.6. Мультивариантное прогностическое моделирование исходов терапии на основе клинико-демографических показателей..... | 126 |
| 3.7. Нежелательные явления | 127 |
| 3.8. Фотографии и графики лазерной доплеровской флоуметрии пациентов до и после проведения комплексной терапии с применением низкотемпературной аргоновой плазмы..... | 127 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 133 |
| ВЫВОДЫ | 137 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 139 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ..... | 141 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 144 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ А. Опросник PainDetect | 164 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Опросник дерматологического индекса качества жизни | 166 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Гангренозная пиодермия (ГП) представляет собой редкое, тяжелое хроническое заболевание кожи из группы нейтрофильных дерматозов, характеризующееся прогрессирующим язвенным процессом, выраженным болевым синдромом и высоким риском инвалидизации пациентов. Несмотря на низкую распространенность (от 3 до 10 случаев на 1 миллион населения), социально-медицинская значимость заболевания обусловлена тяжестью клинических проявлений, частой ассоциацией с системными заболеваниями (воспалительные заболевания кишечника, артриты, гемобластозы), выявляемой у 50–75% больных, и повышенным риском смертности, который в три раза превышает показатели в общей популяции [О. Ю. Олисова, Н. П. Теплюк, 2022; A. Alavi, L. E. French, M. D. Davis [et al.], 2017; E. Maverakis, A. V. Marzano, S. T. Le [et al.], 2020].

Ключевой проблемой современной дерматологии остается сложность своевременной диагностики гангренозной пиодермии [Д. Т. Кусраева, 2024]. Ввиду отсутствия патогномоничных лабораторных маркеров и специфических гистологических признаков, диагноз устанавливается методом исключения, что нередко приводит к диагностическим ошибкам и задержке назначения адекватной терапии. По данным собственного исследования, средний срок от дебюта заболевания до верификации диагноза составляет более 3 лет, что способствует прогрессированию язвенного процесса, формированию обезображивающих рубцов и развитию осложнений. Особую опасность представляет феномен патергии, при котором травматизация тканей (в том числе хирургическая) провоцирует обострение заболевания, диктуя необходимость поиска максимально атравматичных методов лечения [С. Moltrasio, M. Romagnuolo, G. Tavoletti [et al.], 2025; E. Maverakis, C. Ma, K. Shinkai [et al.], 2018].

Терапия гангренозной пиодермии остается одной из наиболее сложных задач в дерматологии. Золотым стандартом лечения является системная иммуносупрессивная терапия (глюкокортикостероиды, циклоспорин, биологические препараты). Однако эффективность данных методов ограничена: частота терапевтических неудач достигает 49%, а риск рецидивов составляет около 30% [Д. Т. Кусраева, 2024]. Длительное применение системных иммуносупрессантов сопряжено с высоким риском развития серьезных нежелательных явлений (инфекционные осложнения, метаболические нарушения, органная токсичность), что особенно критично для пациентов с отягощенным соматическим статусом. Кроме того, существующие схемы лечения не всегда обеспечивают достаточный контроль болевого синдрома и не оказывают целенаправленного воздействия на локальные нарушения микроциркуляции, играющие ключевую роль в патогенезе некроза тканей.

Влияние гангренозной пиодермии на качество жизни пациентов сопоставимо с тяжестью других хронических дерматозов и онкологических заболеваний [О. Ю. Олисова, О. В. Грабовская, Л. Н. Каюмова, А. Е. Бобкова, 2026]. Выраженный болевой синдром, часто имеющий невропатический компонент, физические ограничения и психоэмоциональные нарушения требуют комплексного подхода к оценке эффективности терапии, включающего не только клинические критерии заживления, но и валидированные инструменты оценки боли (PainDetect) и качества жизни (ДИКЖ). Вместе с тем, в клинической практике недостаточно разработаны объективные методы мониторинга состояния микроциркуляторного русла в периульцеральной зоне, что затрудняет персонализацию лечения и прогнозирование исходов.

В последние годы перспективным направлением в лечении хронических раневых дефектов становится применение низкотемпературной аргоновой плазмы (НАП). Данный метод обладает доказанными антимикробными, анальгезирующими и репаративными свойствами, обеспечивает бесконтактную обработку тканей без риска термического повреждения и не способствует формированию резистентности микроорганизмов [Д. А. Суров, Н. А. Сизоненко, Д.

А. Дымников [и др.], 2024]. Механизмы действия НАП, включающие модуляцию окислительно-восстановительного баланса, стимуляцию ангиогенеза и нормализацию микроциркуляции, патогенетически обоснованы для применения при нейтрофильных дерматозах. Однако, несмотря на активное внедрение плазменных технологий в хирургию и дерматологию, данные об эффективности НАП именно при гангренозной пиодермии в доступной литературе отсутствуют, что свидетельствует о низкой степени разработанности темы.

Таким образом, необходимость совершенствования комплексной терапии гангренозной пиодермии обусловлена высокой социальной значимостью заболевания, ограниченностью и токсичностью существующих методов лечения, а также потребностью в внедрении безопасных, патогенетически обоснованных физических методов воздействия. Разработка методики применения низкотемпературной аргоновой плазмы, оценка ее влияния на микроциркуляцию, болевой синдром и качество жизни пациентов представляет собой актуальную научную и практическую задачу, решение которой позволит оптимизировать ведение больных данной категории и улучшить прогнозы заболевания.

Степень разработанности темы исследования

Проведен тщательный анализ мировой литературы по данной тематике, полученные результаты свидетельствуют о низкой степени разработанности темы в связи с недостаточным количеством работ о применении НАП и отсутствием таковых при лечении ГП.

Цель и задачи исследования

Цель исследования - Усовершенствование комбинированной терапии ГП на основе разработки методики применения низкотемпературной аргоновой плазмы у больных гангренозной пиодермией.

Задачи исследования:

1. Изучить и оценить эффективность комплексной терапии с применением низкотемпературной аргоновой плазмы (НАП) у пациентов с ГП по сравнению со стандартными методами ведения без применения НАП
2. Изучить и сравнить особенности микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии (показатель K_v , M , σ) в очаге поражения у пациентов с ГП, получавших стандартные методы лечения и у пациентов с ГП, получавших комплексную терапию с применением НАП до и после курса терапии;
3. Провести сравнительный анализ болевого синдрома с использованием инструмента оценки Paindetect у пациентов с ГП до и после лечения с применением и без применения НАП;
4. Изучить параметры качества жизни с помощью дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) до и после лечения у пациентов с ГП с применением и без применения НАП.

Научная новизна

1. Впервые для терапии ГП использована НАП, разработана схема лечения с обоснованием эффективности данного метода.
2. Оценено влияние НАП на течение ГП.
3. Изучены особенности микроциркуляции в краевой зоне язвы у больных ГП до и после проведения лечения с применением НАП и без применения НАП.
4. Впервые проведена оценка болевого синдрома у пациентов с ГП с использованием опросника Pain detect до и после лечения у пациентов с ГП с применением и без применения НАП.
5. Проведена оценка качества жизни пациентов с использованием дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) до и после лечения у пациентов с ГП с применением и без применения НАП.

Теоретическая и практическая значимость работы

ГП представляет собой редкий, тяжёлый и плохо поддающийся лечению аутовоспалительный нейтрофильный дерматоз. Теоретическая значимость исследования заключается в том, что впервые в отечественной и мировой дерматологии обосновано применение низкотемпературной аргоновой плазмы в терапии данного заболевания. Расширены представления о патогенезе за счёт выявленной взаимосвязи между клиническим течением и нарушениями микроциркуляции в краевой зоне язв, что подтверждено объективными параметрами лазерной доплеровской флоуметрии. Впервые проведена комплексная оценка болевого синдрома с использованием валидированного опросника PainDetect, что позволило доказать наличие выраженного невропатического компонента боли и его обратимость под влиянием низкотемпературной аргоновой плазмы. Уточнена роль микроциркуляторных нарушений как одного из ключевых звеньев патогенеза, показано, что их коррекция коррелирует с улучшением клинических и качественных показателей, что создаёт основу для разработки патогенетически ориентированных подходов к терапии. Практическая значимость исследования определяется разработкой и внедрением в клиническую практику новой эффективной и безопасной схемы комплексного лечения с использованием низкотемпературной аргоновой плазмы, позволяющей сократить длительность активной фазы заболевания, ускорить репарацию и рубцевание язв, а также улучшить качество жизни пациентов. Предложена объективная система мониторинга эффективности терапии, включающая лазерную доплеровскую флоуметрию с расчётом интегрального показателя вариаций Kv как маркера вазомоторной активности микрососудов, оценку болевого синдрома по опроснику PainDetect и измерение качества жизни по ДИКЖ. Метод низкотемпературной аргоновой плазмы может быть рекомендован к применению в дерматологических стационарах, в том числе у пациентов с замедленным рубцеванием язв или невозможностью проведения полноценной

иммуносупрессивной терапии, что расширяет арсенал современных терапевтических средств.

Методология и методы исследования

Проведенная научная-исследовательская работа представляет собой проспективное когортное сравнительное исследование. Пациенты были разделены на две рандомизированные группы по 24 и 26 человек соответственно. Первой группе была проведена комплексная терапия с применением низкотемпературной аргоновой плазмы – установка «Плазморан» (курс лечения состоял от 7 до 14 процедур ежедневно и/или через день). Всем пациентам проводилось исследование особенностей микроциркуляции в краевой зоне язвы. Для изучения влияния заболевания на качество жизни применяли дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ). Для оценки степени болевого синдрома использовали опросник боли Paindetect. Проведен анализ результатов исследования, сравнение полученных данных до и после проведенного лечения у пациентов с гангренозной пиодермией, сравнение результатов в первой и второй группе. В проведенном исследовании было использовано современное лабораторное оборудование. Все вычисления проводились с применением современных методов статистической обработки данных. Результаты лабораторных исследований наглядно демонстрируют достоверность проведенного исследования.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в формировании концепции и дизайна исследования. Автором представлены цель и задачи, определены материалы и методы исследования; все специальные обследования, тестирование и процедуры НАП для всех больных проводились лично автором; проведены сбор, обобщение и систематизация материала, анализ и статистическая обработка полученных

результатов, определение научной и практической значимости работы, а также опубликованы печатные труды по результатам научной работы.

Положения, выносимые на защиту

1. Впервые обоснована и внедрена в клиническую практику схема применения низкотемпературной аргоновой плазмы (НАП, «Плазморан») в комплексной терапии гангренозной пиодермии, включающая 7–14 процедур, что обеспечивает достоверное улучшение клинических исходов, снижение болевого синдрома и повышение качества жизни пациентов при высоком профиле безопасности.

2. Установлена ключевая роль нарушений микроциркуляции в патогенезе гангренозной пиодермии, подтверждённая объективными параметрами лазерной доплеровской флоуметрии, и впервые показано, что применение НАП приводит к нормализации вазомоторной активности микрососудов, что проявляется в значимом снижении интегрального показателя вариаций K_v на 20,08% по сравнению с 8,88% при стандартной терапии ($p < 0,001$).

3. Впервые проведена комплексная оценка болевого синдрома и качества жизни у пациентов с гангренозной пиодермией с использованием валидированных инструментов – опросника PainDetect и дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ), что позволило объективизировать эффективность терапии и доказать выраженный анальгезирующий и реабилитационный эффект НАП.

4. Разработана и предложена к внедрению объективная система мониторинга эффективности лечения гангренозной пиодермии, основанная на сочетании клинических, анкетных и инструментальных (лазерная доплеровская флоуметрия) параметров, что создаёт основу для персонализированного и патогенетически ориентированного подхода к ведению данной категории пациентов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология, отрасли наук: медицинские науки, а также областям исследования согласно пунктам 2, 4, 5, 7 паспорта научной специальности.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности диссертационного исследования, основанная на отображенных результатах апробированного научно-методического подхода, подвергается аналитическим методам обработки полученных результатов, точным расчетам, статистическому анализу и интерпретации полученных результатов. Результаты исследования были доложены и обсуждены на:

Случай тяжёлого течения гангренозной пиодермии с поражением слизистых / Московское общество дерматовенерологов и косметологов. 1148-е заседание МОДВ (Москва, 2022).

2) Гангренозная пиодермия как маркер онкологического заболевания / Московское общество дерматовенерологов и косметологов. 1157-е заседание МОДВ (Москва, 2024).

3) Новые подходы к лечению гангренозной пиодермии / XLI Научно-практическая конференция с международным участием «Рахмановские чтения»: «От болезни к здоровой коже» (Москва, 2024).

4) Опыт применения низкотемпературной аргоновой плазмы в комплексной терапии гангренозной пиодермии / XLII Научно-практическая конференция с международным участием «Рахмановские чтения»: «Дерматовенерология и косметология: на стыке науки и практики» (Москва, 2025).

Апробация диссертационной работы состоялась на научно-практической конференции кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова

Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 1 апреля 2026 года (протокол № 19).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 8 работ, в том числе 2 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России; 4 иных публикации по результатам исследования, 1 патент, 1 публикация в сборнике материалов международной научной конференции.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 168 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы из 158 источников (14 отечественных и 144 иностранных). Работа иллюстрирована 51 рисунком, 10 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Гангренозная пиодермия: основные понятия

Гангренозная пиодермия (ГП, Pyoderma gangrenosum, PG) представляет собой редкий аутовоспалительный дерматоз, клинически проявляющийся образованием быстро прогрессирующих, болезненных язв с характерными подрытыми, багрово-синюшными краями и выраженной перифокальной эритемой [1]. Несмотря на внешнее сходство с инфекционными кожными поражениями, ГП не обусловлена присутствием патогенных микроорганизмов; её патогенез связан с нарушением регуляции врождённого иммунного ответа, в частности – с гиперактивацией нейтрофилов [2].

Первое клиническое описание заболевания, впоследствии получившего название, гангренозная пиодермия, принадлежит французскому дерматологу Луи Брокю (Louis Brocq), который в 1908 году охарактеризовал особый тип язвенных поражений кожи, названный им «геометрическим фагеденизмом» (*phagedénisme géométrique*) [3]. Брок обратил внимание на характерную морфологию очагов: изъязвления имели неправильную, но геометрически очерченную форму с трёхкомпонентной структурой границы – гребнем, внешним и внутренним склонами. Подчеркивая как морфологическую особенность, так и агрессивный некротический характер процесса, Брок предположил инфекционную природу поражений, связывая их с бактериальной флорой, в частности со стафилококками и стрептококками [4,5].

Современное название «гангренозная пиодермия» было введено в 1930 году американскими дерматологами Бранстингом (Brunsting) и его коллегами, которые описали серию случаев, ассоциированных преимущественно с язвенным колитом и идиопатическим хроническим гнойным плевритом [6]. Термин «пиодермия» отражает гнойный характер экссудата, наблюдаемого в очагах поражения, а эпитет

«гангренозная» указывает на прогрессирующий некротический компонент заболевания. Первоначально Бранстинг и соавторы в 1930 г. также придерживались инфекционной концепции патогенеза, предполагая этиологическую роль гноеродных микроорганизмов. Несмотря на ошибочное предположение об инфекционной природе заболевания, их детальное описание клинической картины, естественного течения и сопутствующих заболеваний легло в основу современных диагностических критериев [6,7].

Одним из важнейших клинических феноменов, впервые зафиксированных Бранстингом и коллегами, стало развитие типичных язв ГП на месте предшествующей травмы кожи – явление, получившее название патергической реакции [6,8]. Эта особенность, при которой даже минимальное механическое повреждение (например, внутривенная пункция, биопсия или хирургический разрез) провоцирует возникновение или обострение язв, стала ключевым диагностическим критерием заболевания [7,9].

С 1940-х годов стали накапливаться клинические данные, свидетельствующие о широком спектре ассоциаций ГП. Было установлено, что спектр ассоциированных заболеваний не ограничивается исключительно воспалительными заболеваниями кишечника (язвенным колитом, НЯК), но может сочетаться с аутоиммунными заболеваниями, гемобластозами. Эти наблюдения поставили под сомнение инфекционную гипотезу и заложили основу для современного понимания ГП как нейтрофильного дерматоза, обусловленного дисрегуляцией врождённого иммунного ответа [6,7,10]. Несмотря на значительный прогресс в изучении патогенеза, этиология ГП до настоящего времени остаётся не до конца выясненной, а диагноз продолжает основываться преимущественно на клинической картине и исключении дифференциально-диагностических аналогов.

Хотя термин «гангренозная пиодермия» утвердился в медицинской литературе ещё в начале XX века, в настоящее время он рассматривается как устаревший и потенциально вводящий в заблуждение. Дело в том, что заболевание не сопровождается истинной гангреной (ишемическим некрозом тканей) и, не

имеет инфекционной этиологии, свойственной традиционным пиодермиям. Современная классификация относит ГП к группе аутовоспалительных заболеваний, нейтрофильных дерматозов, что делает историческое название скорее архаизмом, не отражающим реальный патогенез патологии [11].

1.2. Эпидемиология

Согласно современным эпидемиологическим данным, ежегодная заболеваемость гангренозной пиодермией (ГП) колеблется в диапазоне от 3 до 10 случаев на 1 миллион населения [1,12]. Однако получение точных оценок сдерживается рядом факторов, включая ограниченное количество репрезентативных популяционных исследований, а также сложности в диагностике данного редкого дерматоза. Вследствие этого реальная заболеваемость может как недооцениваться, так и переоцениваться: из-за пропуска атипичных форм и в случае неправильной дифференциальной диагностики [13].

Крупнейшая на сегодняшний день оценка распространённости ГП была выполнена в США на базе платформы Explorys (IBM Watson Health). Анализ историй болезни свыше 31 млн взрослых показал, что показатель составляет 58 случаев на 1 млн населения [14, 54]. При этом эпидемиологические данные из других стран значительно различаются: так, в Великобритании регистрируется примерно 6 случаев на 1 млн населения [15], в Италии – 5,17 новых случаев на миллион населения в год [13], а японское ретроспективное исследование (2015–2018 гг.) зафиксировало 142 случая среди 4,6 млн пациентов, что эквивалентно 0,003% от общей выборки [16]. Такая неоднородность может отражать как различия в диагностической практике и доступности специализированной помощи, так и потенциальные этнические или генетические особенности обследованных групп населения.

ГП может развиваться в любом возрасте – от раннего детства до глубокой старости. Тем не менее большинство исследований указывают на пик заболеваемости в возрастной группе 45–65 лет [1,12]. Средний возраст дебюта

варьирует в зависимости от популяции: в британской базе данных Clinical Practice Research Datalink (CPRD) он составил 59 лет (межквартильный диапазон 41–72 года) [15], в США – 44,6 года ($SD \pm 19,7$) [17], с аналогичными показателями, полученными в исследованиях из Италии и Швейцарии [13, 18]. Около 70% всех случаев приходится на пациентов старше 50 лет [1, 12, 14]. При этом ГП у детей и подростков встречается крайне редко – менее чем в 4% случаев, что подчёркивает преимущественно позднее начало заболевания [19, 20].

По гендерному распределению наблюдается чёткое преобладание женщин: их доля среди пациентов с ГП составляет от 59% до 68%, а соотношение женщин к мужчинам превышает 1,8:1 [1, 9, 12, 14].

Особую клиническую и эпидемиологическую значимость представляет высокая ассоциация ГП с сопутствующими системными заболеваниями. У 50–75% пациентов выявляются коморбидные состояния, наиболее часто – воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), аутоиммунные состояния, гематологические злокачественные процессы и артриты [21–23]. Связь ГП со злокачественными новообразованиями и артритами подтверждена в нескольких исследованиях [21–23]. Такая полиморбидность затрудняет диагностику, особенно в пожилом возрасте при наличии сопутствующих соматических заболеваний, и непосредственно сказывается на прогнозе.

Отдельную тревогу вызывает высокая летальность при ГП. Анализ базы данных CPRD показал, что смертность в когорте больных ГП в три раза превышает показатель контрольной группы, уравненной по полу и возрасту [12, 15, 24]. Примечательно, что риск остаётся значимо повышенным даже при сопоставлении по возрасту и полу с лицами в контрольной группе.

Примечательно, что это увеличение сохраняется даже при сравнении с пациентами, страдающими другими хроническими воспалительными заболеваниями: например, у лиц с сочетанием ГП и ВЗК относительный риск смерти составил 1,72 по сравнению с теми, у кого диагностировано только ВЗК [15, 25]. Эти данные свидетельствуют о том, что ГП следует рассматривать не как

изолированный кожный процесс, а как системное воспалительное заболевание с серьёзными прогностическими последствиями.

1.3. Этиология гангренозной пиодермии

Ранние гипотезы об этиологии ГП включали инфекцию, циркулирующие аутоантитела или реакцию Шварцмана-тромбогеморрагическую кожную реакцию, связанную с диссеминированной внутрисосудистой коагулопатией (ДВС-синдром) [2, 26,27]. Современные данные указывают на мультифакторную природу ГП, в которой ключевую роль играют генетическая предрасположенность, приводящая к дисрегуляции врожденного иммунного ответа, и воздействие внешних триггеров – инфекционных, фармакологических и механических. Несмотря на отсутствие единого патогенетического механизма, все известные патофизиологические процессы сходятся в общей точке – гиперактивации врожденного иммунитета с преобладанием нейтрофильной инфильтрации в дерме и провоспалительной цитокиновой сигнализации [1,2, 12].

1.3.1. Инфекционные триггеры: роль SARS-CoV-2

В последние годы особое внимание привлекла возможная связь между инфекцией SARS-CoV-2 и развитием ГП. Ряд исследователей предполагает, что контакт с S-белком вируса – будь то в ходе естественного инфекционного процесса либо после инъекции мРНК- или векторных вакцин – способен запускать аутоиммунную реакцию у лиц с наследственной склонностью [28,29]. Такой ответ реализуется через активацию провоспалительных цитокинов, к числу которых принадлежат интерлейкины IL-6, IL-8, IL-12, IL-23 и фактор некроза опухоли- α (TNF- α). Аналогичный цитокиновый профиль наблюдается и при тяжёлом течении COVID-19, и при гангренозной пиодермии (ГП). Оба заболевания также сопровождаются нейтрофилией и разбалансировкой сигнального пути JAK/STAT (янус-киназа/преобразователь сигнала и активатор транскрипции) [30,31].

У больных, длительно находившихся в отделении интенсивной терапии и имевших пролежни с последующей трансформацией в ГП, поводом для госпитализации изначально послужила тяжёлая форма COVID-19. Этот факт указывает на способность коронавирусной инфекции порождать патофизиологические сдвиги, на фоне которых создаются предпосылки для развития ГП [33].

1.3.2. Фармакологически индуцированная гангренозная пиодермия

Лекарственно-индуцированная форма ГП описана в многочисленных клинических наблюдениях, хотя установление причинно-следственной связи остается диагностической проблемой. Наиболее часто с ГП ассоциируются колониестимулирующие факторы (CSF), ингибиторы тирозинкиназ (ибрутиниб, сунитиниб), а также комбинация кокаина и левамизола – последний часто используется как примесь к кокаину [34-37]. Левамизол, обладая иммуномодулирующими свойствами, нарушает хемотаксис нейтрофилов и способствует образованию внеклеточных нейтрофильных ловушек (NETs), что приводит к высвобождению аутоантигенов и формированию антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА). Употребление кокаина/левамизола, в отличие от классической ГП, часто сопровождается васкулитом или васкулопатией, положительным волчаночным антикоагулянтом и быстрым ответом на иммуносупрессивную терапию [38].

Парадоксальным является тот факт, что некоторые препараты, используемые для лечения ГП (например, ингибиторы TNF- α , ритуксимаб, блокаторы IL-17A), сами могут индуцировать заболевание [34, 35, 39]. Такие «парадоксальные реакции» объясняются сдвигом цитокинового профиля в сторону Th17-опосредованного воспаления и чаще наблюдаются у пациентов с уже существующими системными воспалительными заболеваниями. В таких случаях трудно дифференцировать истинную лекарственную индукцию ГП от неадекватного контроля основного заболевания [25, 40].

Особое место среди лекарственных триггеров занимает парадоксальная индукция ГП при применении ингибиторов фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) – агентов, которые, напротив, широко используются в качестве терапии второй линии при рефрактерных формах ГП. На сегодняшний день в литературе описано 13 случаев ГП, развившихся на фоне терапии ингибиторами ФНО- α , включая все лицензированные препараты этого класса: этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб, голимумаб и цертолизумаб [41]. Примечательно, что 7 из 13 случаев были связаны именно с адалимумабом – моноклональным антителом, нейтрализующим растворимый и мембраносвязанный ФНО- α [41].

Большинство зарегистрированных случаев (13 случаев) лекарственно-индуцированной ГП на фоне терапии ингибиторами ФНО- α наблюдались у пациентов среднего возраста (средний возраст – 56 лет, диапазон 34–82 года), при этом манифестация ГП происходила в течение первых шести месяцев лечения [41]. Клиническая картина ГП характеризовалась мультифокальными язвенными поражениями в почти половине случаев (6/13), преимущественно локализовавшимися на нижних конечностях (8/13) [34, 41].

Все пациенты получали ингибиторы ФНО- α по поводу заболеваний, входящих в спектр типичных сопутствующих ГП состояний: ревматоидный артрит (6/13), язвенный колит (2/13), псориазический артрит (3/13), анкилозирующий спондилоартрит (1/13) и гнойный гидраденит (1/13) [41].

В этом исследовании кожные проявления ГП имели синдромальную форму и сочетались с передним увеитом, гнойным артритом, двусторонним сакроилеитом, пустулёзным псориазом [30, 42].

Парадоксальная индукция ГП ингибиторами ФНО- α объясняется сложной перестройкой цитокинового баланса [41]. Подавление ФНО- α может приводить к компенсаторной гиперпродукции гамма-интерферона плазмацитоидными дендритными клетками и CD4⁺-лимфоцитозу, что способствует Th1/Th17-поляризации иммунного ответа [41, 42]. Кроме того, снижение ФНО-зависимого апоптоза может нарушать регуляцию нейтрофильной активности, усиливая воспаление у генетически предрасположенных лиц [40]. Также рассматриваются

роль апоптоза кератиноцитов, эпигенетических модификаций и нарушения миграции нейтрофилов, все из которых могут быть модулированы действием лекарственных средств [40, 42].

Во всех описанных случаях отмена препарата против ФНО- α и назначение системной иммуносупрессивной терапии (чаще всего глюкокортикостероидов) приводили к полной ремиссии кожных поражений, за исключением одного случая, завершившегося летальным исходом через 7 месяцев вследствие сепсиса [40]. Интересно, что в трёх случаях пациенты были успешно переведены на другой ингибитор ФНО- α без признаков рецидива ГП, хотя в большинстве публикаций отсутствуют данные о долгосрочном наблюдении [40].

Согласно недавнему обзору, основанному на шкале Наранхо в 2018 году для оценки вероятности лекарственных побочных реакций, связь между ингибиторами ФНО- α и ГП оценивается как слабая (средний балл от 1 до 4), что указывает лишь на возможную, а не достоверную причинно-следственную связь [41].

1.3.3. Постинъекционная гангренозная пиодермия: роль патергического феномена

Особую сложность представляет диагностика ГП, возникающей в месте инъекций (например, эноксапарина, эритропоэтина или азацитидина) [43]. Здесь необходимо учитывать возможное участие патергического феномена – гиперреактивный воспалительный ответ кожи на минимальное механическое, химическое или иное повреждение – представляет собой один из наиболее характерных и клинически значимых феноменов при ГП [25]. Наблюдается примерно у 30 % пациентов, патергия служит не только диагностическим маркером, но и важным патогенетическим звеном, отражающим глубокую дисрегуляцию врождённого и адаптивного иммунитета у предрасположенных лиц [2, 25].

Патергическая реакция может быть спровоцирована широким спектром раздражителей: от инъекций (включая подкожное введение эноксапарина,

эритропоэтина или азациитидина), биопсий и хирургических вмешательств до укусов насекомых, нанесения татуировок, электротравмы или даже простого прокола иглой [9, 44]. В таких случаях возникает вопрос: является ли причиной развития ГП сам лекарственный препарат или механическое повреждение кожи, вызвавшее патергическую реакцию [41, 44]. Например, при появлении язв в месте инъекции эноксапарина или эритропоэтина наиболее вероятным триггером считается именно патергический феномен, а не фармакологическое действие вещества [41,44]. Примечательно, что в случае азациитидина описаны как локальные поражения в месте инъекции, так и генерализованные формы ГП, не связанные с местом введения, что указывает на возможное сочетание патергии и истинной лекарственной индукции [44, 45].

Современные данные свидетельствуют, что патергия при гангренозной пиодермии (ГП) опосредована высвобождением молекул, ассоциированных с повреждением (DAMPs), из повреждённых кератиноцитов, а также провоспалительных цитокинов, в первую очередь IL-8 и IL-36 [2]. Эти медиаторы активируют сигнальные пути NF-κB и стимулируют продукцию гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), что приводит к массивной рекрутировке и активации нейтрофилов в дерме [2, 42]. У лиц с генетической или приобретённой предрасположенностью этот каскад не подвергается адекватной регуляции, что инициирует формирование типичных язвенных поражений ГП [42,46].

Недавние исследования предлагают расширенную концепцию патогенеза патергии, основанную на феномене локального воспалительного «прайминга» (priming) тканей [47]. Согласно этой гипотезе, стромальные клетки кожи – в первую очередь дермальные фибробласты – в участках, подвергшихся первичному воспалительному или травматическому воздействию, приобретают устойчиво изменённое функциональное состояние, аналогичное «обучённому иммунитету» на уровне ткани [47, 48]. Такие «запрограммированные» фибробласты сохраняют эпигенетическую и метаболическую память о первом воспалительном эпизоде и при повторном, даже минимальном, повреждении (например, при биопсии,

инъекции или хирургическом вмешательстве) запускают гиперактивированный провоспалительный ответ [48]. Этот механизм объясняет, почему рецидивы ГП возникают преимущественно в ранее поражённых зонах, и почему даже незначительная травма может спровоцировать обширное изъязвление [2, 47].

Кроме нарушений врождённого иммунитета, в патогенезе патергии участвуют и компоненты адаптивного иммунного ответа [49]. Отмечается дисбаланс между субпопуляциями Т-хелперов: преобладание Th1-клеток, продуцирующих провоспалительные цитокины (IFN- γ , TNF- α), при одновременном снижении активности Th2-клеток, участвующих в разрешении воспаления и репаративных процессах [32,49]. Дополнительно у пациентов с ГП выявляется повышенный уровень регуляторных Т-клеток (Tregs), что может свидетельствовать о неэффективной попытке организма восстановить иммунную толерантность на фоне хронического воспаления [41].

На сегодняшний день не существует специфических лабораторных тестов или биомаркеров, позволяющих достоверно подтвердить патергическую природу поражения, поэтому диагноз основывается на анамнезе, клинической картине и исключении других причин.

1.3.4. Системные заболевания как этиологический фон

ГП редко выступает как изолированное заболевание, в 33–56,8 % случаев она ассоциирована с различными системными заболеваниями, преимущественно иммуноопосредованного характера, важно подчеркнуть её принадлежность к спектру аутовоспалительных нейтрофильных дерматозов [23]. Наличие сопутствующих заболеваний не только усложняет диагностику и лечение ГП, но и указывает на возможное существование общих патофизиологических механизмов, включающих дисрегуляцию врождённого и адаптивного иммунитета, хроническое воспаление и нарушение иммунной толерантности [23, 26].

Наиболее частой ассоциацией ГП являются воспалительные заболевания кишечника – болезнь Крона и язвенный колит. По данным литературы, ВЗК

выявляется у 15–30 % пациентов с ГП, в то время как сама ГП развивается лишь у 0,5–2 % лиц с установленным диагнозом ВЗК [50, 51]. Клиническая взаимосвязь между двумя состояниями может быть как синхронной – с параллельным течением обострений, – так и независимой [50]. Ведение пациентов с сочетанием ГП и ВЗК ставит перед клиницистом непростую задачу: биологические препараты (в частности, ингибиторы ФНО- α), назначенные для купирования кишечного воспаления, нередко вызывают улучшение со стороны кожи. Однако на сегодняшний день не решён вопрос, обусловлен ли этот положительный сдвиг прямым вмешательством в патогенез ГП или же опосредован подавлением системного воспалительного процесса при ВЗК [26, 52].

Сопутствующий артрит регистрируется у 10–20 % больных ГП. Преобладают ревматоидный артрит (РА) и серонегативные спондилоартропатии (анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит). Частота РА в когорте пациентов с ГП достигает 11,8 %, что заметно превосходит популяционные цифры [23, 53].

Такое перекрытие диагнозов наводит на мысль об общих звеньях иммунопатогенеза, связанных с Th17-воспалением и расстройством цитокиновой регуляции.

Гематологические злокачественные новообразования выявляются у 7–15 % страдающих ГП [54].

Моноклональная гаммапатия неопределённого значения (MGUS) – обнаруживается в анамнезе у до 55 % пациентов с ГП несмотря на то, что клинически значимые гематологические заболевания (например, острая миелоидная лейкемия, миелодиспластические синдромы) регистрируются лишь у 3,9 % [55]. MGUS, ассоциированная с ГП, часто рассматривается как «кожная» форма гаммапатии и может отражать скрытую дисрегуляцию иммунной системы, предрасполагающую к нейтрофильному воспалению [49, 55].

У большинства пациентов с MGUS и ГП иммуносупрессивная терапия не назначалась до установления диагноза ГП, что, вероятно, способствовало прогрессированию заболевания и формированию резистентных форм [49]. Хотя

риск трансформации MGUS в множественную миелому у таких пациентов не выше, чем в общей популяции, клиницисты нередко проявляют осторожность в назначении агрессивной иммуносупрессии, опасаясь стимуляции злокачественного процесса [56]. Однако современные научные данные позволяют предположить, что раннее подавление воспаления при ГП у пациентов с MGUS может предотвратить тяжёлое течение кожного процесса и снизить общую заболеваемость [49, 54, 56].

ГП также описана в контексте других аутоиммунных и воспалительных состояний, включая:

- Системную красную волчанку (СКВ) [57],
- Болезнь Бехчета,
- Склеродермию,
- Синдром Свита и субкорнеальный пустулёзный дерматоз – другие нейтрофильные дерматозы, разделяющие с ГП общие иммунопатологические черты [23, 58],
- Синдром Дубовица [59].

Кроме того, сахарный диабет встречается у значительной части пациентов с ГП (до 15 % в отдельных исследованиях). Хотя он не является прямым триггером, он усугубляет течение заболевания за счёт нарушения микроциркуляции, замедляется рубцевание, повышенного риска вторичной инфекции и усиления системного воспаления [14, 21,23].

1.4. Патогенез

ГП представляет собой редкое, стерильное воспалительное заболевание кожи, классифицируемое в рамках спектра нейтрофильных дерматозов [54]. Её патогенез обусловлен сложным взаимодействием дисрегуляции компонентов как врождённого, так и адаптивного иммунитета на фоне генетической предрасположенности. Ключевую роль в развитии заболевания играют аномальная

активация нейтрофилов, дисбаланс цитокинового профиля и нарушение регуляторных механизмов иммунного ответа [1, 12, 42, 54].

1.4.1. Иммуноклеточные аспекты патогенеза

При гистологическом исследовании ГП на ранних стадиях обнаруживается плотная нейтрофильная инфильтрация дермы. Важно, что признаки васкулита или фибриноидного некроза сосудистых стенок при этом отсутствуют [9]. Хотя нейтрофилы здесь явно преобладают, до сих пор не до конца понятно: выступают ли они в роли первичных эффекторных клеток или же их накопление в очаге вторично по отношению к другим патогенетическим механизмам [9, 42].

Именно нейтрофилы во многом отвечают за повреждение тканей. В очагах поражения до 60% этих клеток образуют нейтрофильные внеклеточные ловушки (NETs). Образование NETs, в свою очередь, подпитывает воспаление и усугубляет дисфункцию эндотелия [60]. Особый интерес вызывает субпопуляция так называемых гранулоцитов низкой плотности (LDGs). Эти клетки обладают провоспалительными свойствами, отличаются повышенной склонностью к спонтанному нетозу и активной продукции цитокинов. Как предполагается, именно LDGs могут поддерживать затяжное воспаление, характерное для гангренозной пиодермии [2].

Наряду с этим регистрируется выраженная активизация адаптивного иммунитета [2, 42]. Выявление уже на ранних стадиях болезни клональной и сочетанной экспансии Т-лимфоцитов как в кожных элементах, так и в периферической крови прямо указывает на подключение адаптивных механизмов к патологическому каскаду и согласуется с современными представлениями об аутовоспалительной природе этого нейтрофильного дерматоза [60].

Гистологические исследования показывают, что Т-клетки на ранней стадии заболевания инфильтрируют фолликулярные придатки, что приводит к постепенному разрушению сально-волосяных структур [27]. Эти данные поддерживают гипотезу о том, что фолликулярная единица может служить

первичной мишенью субклинического воспаления у генетически предрасположенных лиц [42].

Центральное место в патогенезе ГП занимают провоспалительные цитокины, в первую очередь фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) и интерлейкин-8 (IL-8). TNF- α чрезмерно экспрессируется как в самой язве, так и в краях язвенных поражений, стимулируя продукцию IL-8, экспрессию молекул адгезии и рекрутирование нейтрофилов, Т-клеток и моноцитов [4, 42, 54]. IL-8 (CXCL8), секретлируемый дермальными фибробластами, эндотелиоцитами, макрофагами и Т-лимфоцитами, выступает мощным хемоаттрактантом для нейтрофилов и одновременно ангиогенным фактором, способствуя прогрессированию язв [42, 54].

Дополнительно вовлечены цитокины семейств IL-1, IL-17 и IL-36. Уровни IL-1 β и его рецепторов значительно повышены в поражённой коже, где он действует как мощный индуктор других провоспалительных медиаторов, включая TNF- α , IL-8 и матриксные металлопротеиназы (ММП) [42, 54, 60]. Особенно выражена экспрессия ММП-9 (желатиназы В), основным источником которой являются нейтрофилы; её гиперактивность способствует деградации внеклеточного матрикса и формированию хронических язв [4, 60].

Активация инфламмасом, в частности через мутации в генах PSTPIP1, MEFV, NOD2, NLRP3 и NLRP12, приводит к избыточной секреции IL-1 β и ассоциирована как с синдромальными (например, РАРА-синдром), так и со спорадическими формами ГП [2, 54, 61]. Это подтверждает ключевую роль аутовоспалительных механизмов в патогенезе заболевания. Обобщённая схема патогенеза ГП представлена на рисунке 1.

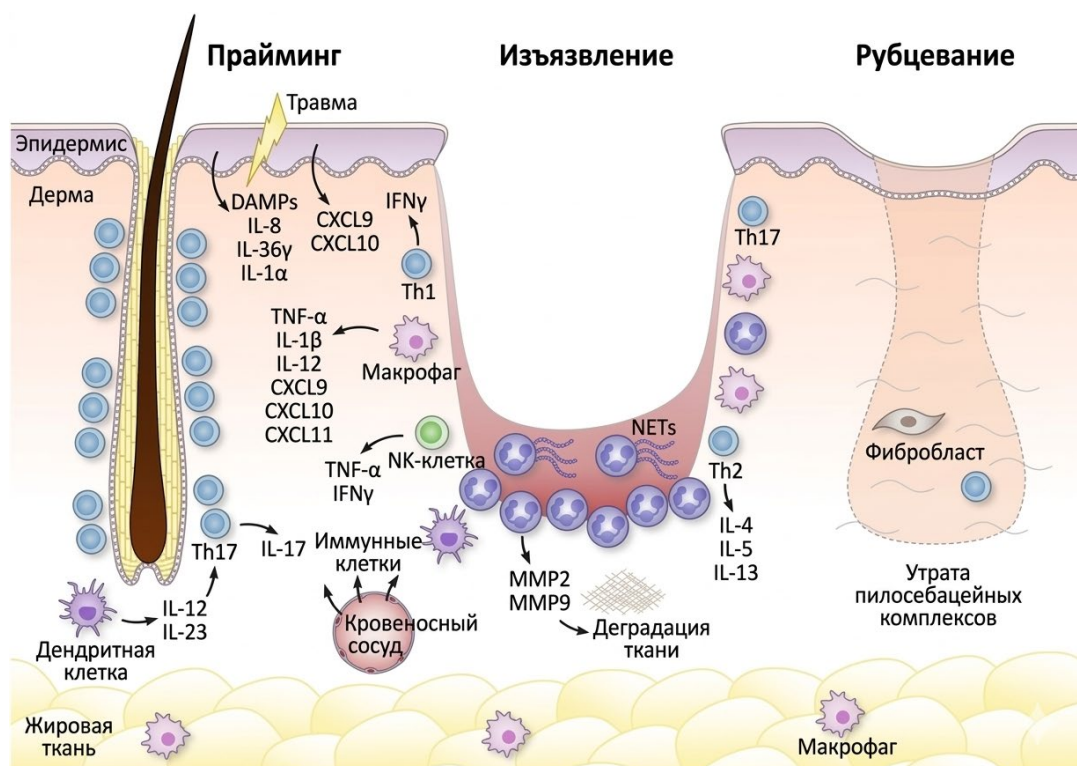


Рисунок 1 – Патогенез ГП

В патогенезе ГП задействовано сразу несколько популяций Т-хелперов – Th1, Th2 и Th17. В очагах поражения обнаруживается повышенное содержание маркеров, типичных для каждого из этих профилей: для Th1 – IFN-γ, IL-12, CXCL9/10/11; для Th2 – IL-4, IL-5, IL-13, CCR3; для Th17 – IL-17, IL-23, IL-22 [62]. Ключевым звеном патологического каскада выступает дисбаланс оси Th17/Treg: нехватка регуляторных Т-клеток (Treg) на фоне гиперактивности Th17-звена поддерживает персистенцию нейтрофильного воспаления [2, 54]. Имеются также указания на участие Th9-лимфоцитов и IL-9, чья регуляция осуществляется дендритными клетками опосредованно через IL-27, хотя окончательные выводы пока сделать невозможно [32].

Формирование патологического процесса при ГП обеспечивается совместным действием моноцитов/макрофагов, фибробластов, NK-клеток и В-лимфоцитов. В частности, моноцитарно-макрофагальная система секретирует IL-15 – цитокин с широким спектром действия, препятствующий программируемой гибели нейтрофилов, стимулирующий продукцию IL-8, TNF-α и IL-6, а также

усиливающий активность Т- и НК-клеток [63]. Повышенная экспрессия CD56+ НК-клеток в поражённой коже коррелирует с активностью IL-15 и зависит от сигнального пути JAK/STAT, в частности JAK3 и STAT5 [63, 64]. Интересно, что дифференциальная экспрессия генов JAK/STAT (включая JAK3 и STAT4) была подтверждена в недавних молекулярных исследованиях, что объясняет терапевтическую эффективность ингибиторов JAK при ГП [65].

Фибробласты, экспрессирующие IL-15 и десмин, также вовлечены в патогенез: их количество снижается по мере заживления язв, что сопровождается практически полным исчезновением сальных структур [62]. Повышенная экспрессия маркеров Th2 и наличие аутоантител к цитруллинированным белкам в NETs (как и в патогенезе гнойного гидраденита) позволяют предположить возможную роль аутоиммунного компонента, хотя прямые доказательства при ГП пока ограничены [2, 66].

Анафилатоксин C5a системы комплемента служит мостом между врождённым и адаптивным иммунитетом: он действует как мощный хемоаттрактант для нейтрофилов и усиливает воспалительный каскад [54, 67, 68, 69]. Блокирование C5a сегодня рассматривается как возможный терапевтический подход, позволяющий подавить нейтрофильное воспаление и ускорить заживление.

Травматическое воздействие (патергия) является одним из наиболее частых триггеров ГП. У генетически предрасположенных пациентов механическое повреждение кожи вызывает высвобождение из кератиноцитов IL-36 и IL-8, что в условиях уже существующей иммунной дисрегуляции может инициировать полноценный воспалительный ответ [62].

В последние годы накоплены убедительные данные о том, что как наследственные, так и соматические генетические варианты могут играть ключевую роль в развитии ГП, определяя её клиническую форму (спорадическую или синдромальную), тяжесть течения и потенциальный ответ на терапию [5, 60, 63, 71].

Одним из наиболее значимых недавних открытий стало выявление потерянных функциональных мутаций в гене NF- κ B1 у пациентов с ГП. Этот ген кодирует белок-предшественник p105, который протеолитически обрабатывается до зрелого транскрипционного фактора p50 – ключевого компонента канонического пути активации NF- κ B. Комплекс p50/RelA (p65) регулирует экспрессию множества генов, участвующих в иммунном ответе, воспалении и выживании клеток [72].

У четырёх пациентов с ГП, включая двух членов одной семьи, были обнаружены различные мутации в NF- κ B1, приводящие к гаплонедостаточности p50 – снижению его уровня примерно на 50 %. Такое состояние ассоциировано с общей вариабельной иммунной недостаточностью (ОВИН), при которой наблюдается гипогаммаглобулинемия и повышенная восприимчивость к инфекциям [73, 74].

Экспериментальные данные показывают, что дефицит p50/p105 приводит к гиперактивации инфламмасом и увеличению секреции IL-1 β – центрального медиатора аутовоспаления [75]. Таким образом, нарушение регуляции NF- κ B через NF- κ B1 может создавать провоспалительный фон, способствующий развитию ГП даже в отсутствие явного аутоиммунного заболевания [76].

Другой важный генетический механизм связан с соматическими мутациями, возникающими в течение жизни. Наиболее изученной является мутация JAK2 V617F, характерная для истинной полицитемии (ИП) – миелопролиферативного заболевания, сопровождающегося избыточной продукцией нейтрофилов, эритроцитов и тромбоцитов. Эта мутация приводит к конститутивной активации сигнального пути JAK–STAT, в частности – через рецептор G-CSF, что усиливает выживание и активацию нейтрофилов [77].

Описаны случаи устойчивой к терапии ГП у пациентов с ИП (истинной полицитемии), у которых подтверждена мутация JAK2 V617F [78, 79]. Более того, успешное применение ингибиторов JAK (например, тофацитиниба) у пациентов с ГП без ИП указывает на то, что гиперактивация JAK–STAT-пути может быть самостоятельным патогенетическим фактором, даже в отсутствие

гематологического заболевания [80, 81]. Эти данные подтверждают участие JAK–STAT в регуляции нейтрофильного воспаления при ГП и открывают возможности для таргетной терапии [63].

Не все генетические ассоциации связаны с иммунными путями. У ряда пациентов с язвами, клинически и гистологически напоминающими ГП, выявлен полиморфизм С677Т в гене MTHFR (метилентетрагидрофолатредуктазы). Гомозиготность по этому варианту (встречается у ~13,5% европейцев) снижает активность фермента до 30% от нормы, что приводит к гипергомоцистеинемии – известному фактору риска микрососудистой васкулопатии, тромбоза и кожных изъязвлений [82, 83].

Важно, что у таких пациентов гистология не выявляет типичных признаков ГП (нейтрофильного инфильтрата без васкулита), но наблюдается высокая чувствительность к терапии кофакторами метаболизма гомоцистеина (фолиевая кислота, витамины В6 и В12), с полным заживлением язв в течение 2 месяцев [84, 85]. Это позволяет рассматривать MTHFR-ассоциированные язвы как «ГП-подобное» состояние, требующее дифференциальной диагностики и специфического подхода к лечению [66]. Основные гены, ассоциированные с ГП, ГГ и сопутствующими аутовоспалительными синдромами, систематизированы в таблице 1.

Таблица 1 – ГП, ГГ и сопутствующие аутовоспалительные синдромы: обзор ассоциированных генов и их функций

| Заболевание | Ген | Белок | Функция |
|-------------|-------------|------------|-----------------------------------|
| ГП | NFKB1 | p105 | Канонический путь NF-κB |
| | JAK2 | JAK2 | Путь JAK-STAT |
| | MTHFR | MTHFR | Метаболизм фолатов и гомоцистеина |
| ГГ | PSEN1/PSEN2 | Пресенилин | γ-секретаза, протеолиз |
| | PSENEN | PSENEN | γ-секретаза, протеолиз |

Продолжение Таблицы 1

| | | | |
|-----------|-------------|-----------|-------------------------------------------|
| | NCSTN | Никастрин | γ-секретаза, протеолиз |
| | APH1A/APH1B | APH1 | γ-секретаза, протеолиз |
| | PSTPIP1 | PSTPIP1 | Инфламмасома, регуляция цитоскелета |
| | NOD2 | NOD2 | Инфламмасома, путь NF-κB |
| | MEFV | Пирин | Инфламмасома |
| | NLRP3 | NLRP3 | Инфламмасома |
| | IL1RN | IL1RA | Путь IL-1 |
| | POFUT1 | POFUT-1 | Сигнальный путь Notch |
| PAPA/PAMI | PSTPIP1 | PSTPIP1 | Инфламмасома, регуляция цитоскелета |
| PASH | PSTPIP1 | PSTPIP1 | Инфламмасома, регуляция цитоскелета |
| | NCSTN | Никастрин | γ-секретаза, протеолиз |
| | PSENEN | PSENEN | γ-секретаза, протеолиз |
| PAPASH | PSTPIP1 | PSTPIP1 | Инфламмасома, регуляция цитоскелета |

1.4.2. Аутовоспалительные гены и синдромальные формы

Синдромальные формы ГП (например, PAPA, PASH, PAPASH) тесно связаны с патогенными вариантами в генах, регулирующими врождённый иммунитет и инфламмасомы:

- PSTPIP1 – «парадигматический» ген PAPA-синдрома;
- MEFV (семейная средиземноморская лихорадка);
- NLRP3, NLRP12 – компоненты инфламмасом;
- NOD2 – сенсор бактериальных пептидогликанов;
- IL1RN – естественный антагонист IL-1;

• NCSTN, NLRC4, OTULIN, GJB2, AIM2 – новые гены, идентифицированные при расширенных синдромах.

В результате таких мутаций усиливается высвобождение IL-1 β , и формируется самоподдерживающийся аутовоспалительный ответ [63, 67]. Интересно, что AIM2, по-видимому, играет роль при синдромальных, но не при спорадических формах ГП. Это ещё раз говорит о том, насколько неоднородны генетические механизмы заболевания [62, 68].

Согласно данным недавних систематических обзоров, ГП нередко оказывается проявлением врождённых иммунных дефектов. Речь идёт, например, о нарушениях в генах, которые регулируют работу NF- κ B, JAK–STAT, инфламмасом и выработку антител. Диагностика таких состояний важна не только сама по себе: она помогает выбрать правильную терапию. Так, блокада IL-1 хорошо работает при формах, ассоциированных с мутациями MEFV или NLRP3, а при дефиците NF κ B1 эффективна заместительная иммуноглобулинотерапия [49, 66].

Таким образом, гангренозная пиодермия – это не просто одно заболевание, а сложный и гетерогенный патологический процесс. Его развитие складывается из нескольких компонентов: генетической предрасположенности, сбоев в работе врождённого и адаптивного иммунитета, а также метаболических и сосудистых нарушений.

Спектр генетических нарушений при ГП очень широк. С одной стороны, это моногенные аутовоспалительные синдромы (например, при мутациях в генах PSTPIP1, MEFV, NLRP3). С другой – соматические мутации (вроде JAK2 V617F у пациентов с истинной полицитемией). Кроме того, встречаются полиморфизмы, которые влияют на обмен веществ (MTHFR C677T) или на иммунную регуляцию (NF κ B1). Все эти генетические особенности формируют разные молекулярные подтипы ГП. Они заметно различаются по клиническому течению, по сопутствующим патологиям (в том числе по риску общей вариабельной иммунной недостаточности) и по тому, насколько пациент ответит на ту или иную терапию [82].

На клеточном уровне ключевую роль играет нейтрофильная дисфункция, запускаемая, вероятно, в ответ на повреждение фолликулярных структур у генетически предрасположенных лиц. Это инициирует самоподдерживающийся аутовоспалительный каскад, характеризующийся гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-8, IL-17, IL-36), дисбалансом Т-хелперных подмножеств (Th1/Th17/Treg), активацией инфламмасом, системы комплемента (C5a) и сигнальных путей, таких как NF- κ B и JAK/STAT [42].

Понимание этой многоуровневой патофизиологии открывает возможности для персонализированного подхода к лечению: от антагонистов IL-1 и блокаторов TNF- α до ингибиторов JAK, коррекции гипергомоцистеинемии и, в перспективе, таргетной модуляции компонентов комплемента. Для всестороннего раскрытия молекулярно-генетических основ ГП и реализации принципов персонализированной медицины требуются дальнейшие исследования, включающие полногеномное секвенирование, функциональную верификацию выявленных генетических вариантов и молекулярную стратификацию пациентов [42, 67].

1.4.3. Нарушения микроциркуляции в периульцеральной зоне

Несмотря на то, что ГП классифицируется как стерильный нейтрофильный дерматоз без признаков истинного васкулита, современные гистопатологические и клинические данные свидетельствуют о значительных вторичных нарушениях микроциркуляции в тканях, окружающих язвенный дефект [66]. Эти изменения играют ключевую роль в прогрессировании некроза и затруднении репаративных процессов.

Гистологически в периульцеральной зоне при гангренозной пиодермии выявляются вторичные васкулитоподобные изменения, обусловленные массивной нейтрофильной инфильтрацией стенок и окружности мелких сосудов. Это сопровождается отёком эндотелия, фибриноидным некрозом, формированием микротромбов и экстравазацией эритроцитов, что в совокупности приводит к

локальной ишемии и прогрессированию тканевого некроза [62]. Хотя эти находки не соответствуют критериям первичного системного васкулита, они указывают на локальную тромбофилию и эндотелиальную дисфункцию, обусловленные массивным воспалительным ответом. Такие микротромбозы напрямую способствуют ишемии тканей, что объясняет характерный «подрытый» край язвы и её склонность к периферическому расширению [87].

Провоспалительные цитокины, доминирующие при ГП (в первую очередь TNF- α , IL-1 β , IL-8), вызывают повышение проницаемости микроциркуляторного русла, усиление капиллярной фильтрации и развитие интерстициального отёка [63, 66]. На нижних конечностях этот эффект усугубляется гравитационной нагрузкой, что может имитировать картину венозной гипертензии даже при отсутствии хронической венозной недостаточности. В результате формируется порочный круг: отёк \rightarrow компрессия микрососудов \rightarrow ишемия \rightarrow усиление воспаления \rightarrow прогрессирование язвы [62].

Таким образом, микроциркуляторные нарушения при ГП представляют собой вторичное, но патогенетически значимое звено, обусловленное взаимодействием нейтрофильного воспаления, эндотелиальной активации и локальной коагулопатии. Это подчеркивает необходимость комплексного подхода к лечению, сочетающего иммуносупрессию с коррекцией микроциркуляторных расстройств в отдельных клинических случаях [10].

1.5. Клинические формы

Согласно сложившейся клинической классификации, принято различать следующие морфологические варианты ГП: классический язвенный, пустулёзный, буллёзный, вегетирующий, перистомальный, послеоперационный и внекожный (системный) [42, 54, 88]. Основные характеристики клинических форм ГП представлены в таблице 2. У большинства пациентов доминирует один из типов, однако возможна комбинация нескольких форм, а также последовательная

трансформация одной формы в другую, что отражает динамику единого патологического процесса [5].

Таблица 2 – Характеристика форм ГП

| Подтип ГП | Прогрессирование | Проявления (основные) | Проявления (дополнительные) | Частая локализация | Ассоциация с системными заболеваниями |
|--------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Классическая/язвенная | Быстрое | Болезненная язва | Фиолетовый подрытый край | Нижние конечности | Воспалительные заболевания (ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника и т. д.) |
| Атипичная/буллезная | Быстрое | Болезненные поверхностные везикулы/буллы/узлы | Часто сливаются и изъязвляются | Голова и шея, верхние конечности (тыльная поверхность кистей, разгибательные поверхности рук) | Гематологические злокачественные новообразования/лимфоопролиферативные заболевания, синдром слепой петли |
| Пустулезная | | Болезненные пустулы | На фоне эритемы | Разгибательные поверхности, ноги, верхняя часть туловища | Воспалительные заболевания кишечника, гепатобилиарные заболевания (везикулопустулезные) |
| Злокачественная | | Деструктивное изъязвление | Без фиолетового края | Верхняя часть туловища, голова и шея | Нет ассоциации |
| Поверхностная гранулематозная/вегетирующая | Медленное | Одиночные поверхностные веррукозные и язвенные очаги/бляшки | Без фиолетового края | Туловище | Реже ассоциирована (<20%) |
| Парастомальная | Быстрое | Болезненная, часто гнойная язва | Приподнятый фиолетовый край | Вокруг стом | Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона > язвенный колит) + стома |

Продолжение таблицы 2

| | | | | | |
|-------------------|--|-------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Постхирургическая | | Болезненное изъязвление ± выделения | Фиолетовый край, сливающееся расхождение краев раны | Периинцизионно, грудь/живот (наиболее часто), нижние конечности, грудная клетка | Реже ассоциирована |
|-------------------|--|-------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------|

Классическая (язвенная) форма является наиболее распространённой и составляет около 85 % всех случаев [42]. Заболевание начинается с появления болезненной эритематозной папулы или пустулы, пузыря, которая быстро трансформируется в быстро растущие язвы. Объективные признаки язвенного дефекта включают:

- наличие приподнятых, неровных краев валикообразной формы, окрашенных в багрово-синюшный цвет;
- присутствие на поверхности дна экссудата, содержащего примеси гноя и крови;
- высокая скорость краевой прогрессии, позволяющая диаметру язвы увеличиваться до 2 см в течение суток;
- формирование вокруг язвы четко очерченной зоны интенсивной эритемы.

Локализация преимущественно приходится на претиббиальную область нижних конечностей, реже – на переднюю брюшную стенку, ягодицы, грудь и верхние конечности [66]. Поражение лица, волосистой части головы, ушей, пальцев, вульвы, слизистой оболочки рта, а также ладоней и подошв встречается крайне редко. Это объясняется предпочтением ГП участков кожи, богатых фолликулярными придатками, которые, как предполагается, служат первичной мишенью воспаления [62]. Тем не менее, отдельные сообщения о поражении аксиллярных и подошвенных зон свидетельствуют о возможной гетерогенности заболевания [5, 88].

Gameiro и соавт. описывают две стадии классической формы: активную язвенную и стадию заживления [89]. На активной стадии наблюдается периферическое расширение язвы, часто сопровождающееся формированием сателлитных пустул. В фазе заживления появляется так называемый «симптом Гулливера» – тонкие эпителиальные перемычки, соединяющие край язвы с окружающими здоровыми тканями. В конечном итоге формируется атрофический решётчатый рубец [42, 89].

Для пустулёзного варианта типично упорное течение: болезненные пустулы долго не изъязвляются. Высыпания располагаются главным образом на коже туловища и разгибательных поверхностях конечностей, иногда оставаясь неизменными на протяжении нескольких месяцев [54]. При гистологическом исследовании обнаруживаются субкорнеальные, перифолликулярные или интрафолликулярные скопления нейтрофилов, сочетающиеся с субэпидермальным отёком [90].

При диагностике пустулёзной формы ГП необходимо проводить дифференциальную диагностику с другими стерильными нейтрофильными дерматозами. В частности, генерализованный пустулёзный псориаз (пустулёзный псориаз Цумбуша) может клинически имитировать данное состояние. Однако при псориазе типично наличие системных проявлений (лихорадка, озноб, лейкоцитоз), быстрое прогрессирование высыпаний и выраженный ответ на терапию ингибиторами IL-17 или IL-23. Гистологически для пустулёзного псориаза характерны субкорнеальные пустулы с акантолизом и отсутствием значимого фолликулярного вовлечения, что отличает его от пустулёзной гангренозной пиодермии [5].

Другим важным дифференциально-диагностическим вариантом является субкорнеальный пустулёз Снеддона–Уилкинсона – хроническое рецидивирующее заболевание, проявляющееся стерильными пустулами по периферии эритематозных бляшек, преимущественно в крупных складках и на конечностях. В отличие от ГП, данное состояние не сопровождается выраженной болезненностью, имеет доброкачественное течение и демонстрирует высокую чувствительность к

дапсону. Гистологическая картина ограничивается чистыми субкорнеальными пустулами без периваскулярной лимфоцитарной инфильтрации и фолликулярного компонента, что позволяет надёжно дифференцировать его от пустулёзной формы гангренозной пиодермии [66].

Клинически буллезный вариант характеризуется стремительным формированием напряжённых пузырей. После их вскрытия образуются эрозии, которые впоследствии трансформируются в неглубокие язвенные дефекты, окружённые валикообразно приподнятыми синюшно-багровыми краями [54, 91]. При гистологическом исследовании уровень расщепления ткани варьирует: полость может локализоваться субкорнеально, интраэпидермально или субэпидермально, при этом в дерме неизменно определяется выраженный нейтрофильный инфильтрат. Результаты прямой иммунофлюоресценции обычно не выявляют специфических отложений либо демонстрируют фоновые изменения, что служит надёжным критерием для исключения аутоиммунных буллёзных дерматозов [54, 66]. Согласно современным представлениям, различные клинические формы гангренозной пиодермии – пустулёзная, буллёзная и язвенная – могут рассматриваться не как изолированные нозологические варианты, а как последовательные стадии единого патологического процесса, отражающие динамику его развития [62].

Вегетирующая (поверхностная гранулематозная) форма отличается постепенным прогрессированием: на коже формируются синевато-красные бляшки с участками эрозий, чётко отграниченные от здоровых тканей. Гистологически определяются нейтрофильные абсцессы, свищевые ходы и массивная инфильтрация дермы и подкожной клетчатки нейтрофилами [27].

Перистомальные и постоперационные формы являются проявлением патергии – парадоксального ухудшения состояния в ответ на минимальную травму, включая хирургическое вмешательство или манипуляции с раной [66]. Клинически это проявляется локальной эритемой в области шва, последующим расхождением краёв раны и формированием быстро прогрессирующих изъязвлений, склонных к слиянию. Перистомальные поражения особенно часто возникают у пациентов с

колостомами или уростомами, где постоянная механическая травматизация способствует запуску патергического ответа [92].

Послеоперационная ГП (ПСГП) представляет собой редкое, но тяжёлое осложнение хирургических вмешательств, обусловленное феноменом патергии – парадоксальным появлением язв в ответ на минимальную травму тканей. Наиболее часто ПСГП развивается после операций на молочной железе (в частности, редукционной маммопластики), однако описаны случаи после гинекологических, ортопедических, кардиохирургических и общехирургических вмешательств, включая кесарево сечение и установку стомы [93,94].

Клинически ПСГП проявляется в сроки от нескольких дней до нескольких недель после операции (медиана – 7–19 дней) [2]. Типичные признаки включают быстро прогрессирующую, болезненную язву с приподнятыми, некротическими краями, окружающей эритемой и гнойно-геморрагическим экссудатом. Даже при обширном изъязвлении сосково-ареолярный комплекс в большинстве случаев остаётся интактным, и этот признак служит важным диагностическим ключом. На ранних этапах ПСГП нередко принимают за послеоперационное инфекционное осложнение или некротизирующий фасциит, что влечёт за собой неоправданные хирургические ревизии и прогрессирование патологического процесса [2, 94].

В сравнении с классической формой ГП, послеоперационная разновидность реже соседствует с воспалительными заболеваниями кишечника либо ревматоидным артритом, но чаще манифестирует на фоне гематологических неоплазий (лейкемия, лимфома, миелодиспластические синдромы). Такая ассоциация подчёркивает значимость системной иммунной дисрегуляции в механизмах её развития [2].

Отдельного рассмотрения требует внекожная (системная) форма ГП, при которой внутренние органы могут выступать как преимущественной, так и единственной мишенью болезни. Кожные высыпания в таких случаях могут отсутствовать, предшествовать системным симптомам или появляться значительно позже. Диагноз подтверждается выявлением стерильных нейтрофильных

инфильтратов в биоптатах поражённых органов, что указывает на системный аутовоспалительный характер процесса [95].

Наиболее часто поражается дыхательная система: наблюдаются как кавитационные, так и некавитационные очаги некроза, интерстициальные инфильтраты, увеличение средостенных лимфатических узлов и стеноз трахеи [96]. Поражение слизистой оболочки носа встречается реже и может проявляться в виде рецидивирующих абсцессов, хронического синусита или, в тяжёлых случаях, разрушения носовой перегородки вследствие ишемии хряща под действием массивного нейтрофильного воспаления [97].

Хотя поражение слизистой полости рта теоретически возможно из-за постоянной микротравматизации (жевание, чистка зубов), зарегистрировано лишь около 20 случаев в англо- и франкоязычной литературе. Это может быть связано как с истинной редкостью, так и с недостаточной диагностической настороженностью и частыми ошибками в интерпретации [98].

Независимо от формы, ГП сопровождается выраженной болезненностью, часто несоизмеримой с внешним видом поражения, что служит важным диагностическим ориентиром. Системные симптомы включают лихорадку, недомогание, потерю веса и миалгию [98]. Течение заболевания варьирует от лёгкого до тяжёлого, рецидивирующего, с высокой сопутствующей заболеваемостью и риском формирования уродующих рубцов [88].

Таким образом, клиническая картина ГП представляет собой спектр морфологических и локализационных вариантов, объединённых общим патогенетическим механизмом – стерильным нейтрофильным воспалением, запускаемым на фоне генетической предрасположенности и иммунной дисрегуляции. Клинические формы ГП представлены на рисунке 2. Раннее распознавание различных форм заболевания, включая его внекожные проявления, имеет решающее значение для своевременного назначения адекватной терапии и предотвращения прогрессирования тканевого повреждения.




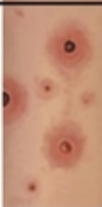

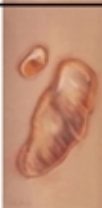







| Вариант | Ассоциации | Клинические проявления |  | |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Язвенный | ВЗК, ревматоидный артрит, серонегативный артрит, моноклональная гаммапатия, гематологические злокачественные новообразования | Узелковые поражения, быстро прогрессирующие до болезненных некротических язв с фиолетовыми краями и эритемой. Обычно локализируются на передней поверхности нижних конечностей. |  |  |
| Пустулезный | ВЗК | Пустулезные поражения с симметричными фиолетовыми краями. |  |  |
| Буллезный | ВЗК, острый миелоидный лейкоз | Болезненные буллы, быстро прогрессирующие до эрозий/изъязвлений. Чаще всего локализируются на лице и верхних конечностях. |  |  |
| Вегетирующий | Нет выраженных ассоциаций | Медленный рост без нагноения. Сниженный болевой синдром. Обычно одиночная поверхностная язва. |  |  |
| Парастомальный | ВЗК, злокачественные новообразования ЖКТ, моноклональные гаммапатии | Изъязвленные папулы с характерным подрытым краем. |  |  |
| Послеоперационный | Операции на брюшной полости и молочной железе | Эритема в области хирургического вмешательства с последующим образованием сливающихся язв. Боль не соответствует внешнему виду поражения. |  |  |

Рисунок 2 – Формы ГП

ГП у определённой подгруппы пациентов выступает не как изолированное заболевание, а как компонент наследственных аутовоспалительных синдромов, наиболее известным из которых является синдром PAPA (пиогенный артрит, ГП, акне) [61]. Синдромальные формы ГП представлены на рисунке 3. Эти состояния объединены общей генетической детерминантой – патогенными вариантами в гене PSTPIP1, а также сходством иммунопатологических механизмов, в основе которых лежит дисрегуляция нейтрофильного воспаления и гиперактивация инфламмасом

[86]. Наиболее частыми патогенными мутациями в *PSTPIP1* являются A230T, E250Q, D246N и E256G [10].

| Синдромальные формы ГГ и ГП | | | | | | | | | | |
|----------------------------------------------------------------|---------------------|--------|---------|------|-------------------------|-------|-------|------|----------------|--------|
| Клинические симптомы | Принятые сокращения | | | | Предлагаемые сокращения | | | | | |
| | PASH | PAPASH | PsAPASH | PASS | PAPASC | VPASH | PASCD | PASC | PAASCH/ PSC | PsAPSC |
| Псориатический артрит (PsA) | - | - | V | - | - | - | - | - | - | V |
| Пиогенный артрит (PA) | - | V | - | - | V | - | - | - | V | - |
| Гангренозная пиодермия (P) | V | V | V | V | V | V | V | V | - | V |
| Конглобатные акне (A) | V | V | V | V | V | V | V | V | V | - |
| Гнойный гидраденит (SH or S) | V | V | V | V | V | V | V | V | V | V |
| Язвенный колит (C) | - | - | - | - | V | - | - | V | V | - |
| Спондилоартрит (S) | - | - | - | V | - | - | - | - | - | - |
| Лейкоцитокластический васкулит (V) | - | - | - | - | - | V | - | - | - | - |
| Болезнь Крона (CD) | - | - | - | - | - | - | V | - | - | V |
| Аутоиммунный гепатит/первичный склерозирующий холангит (H/PSC) | - | - | - | - | - | - | - | - | V | - |

Рисунок 3 – Синдромальные формы ГП и ГГ

Белок *PSTPIP1* преимущественно экспрессируется в гемопоэтических клетках и участвует в регуляции актинового цитоскелета. Мутации, ассоциированные с *PAPA*, приводят к гиперфосфорилированию *PSTPIP1*, что усиливает его взаимодействие с пирином – продуктом гена *MEFV*, мутации в котором вызывают семейную средиземноморскую лихорадку. Это aberrantное взаимодействие способствует усиленной сборке пириновой инфламмосомы, с последующим чрезмерным высвобождением $IL-1\beta$ – ключевого провоспалительного цитокина [100].

При истинных мутациях гена *PSTPIP1* надёжным лабораторным ориентиром выступает резкое увеличение концентрации $IL-18$ в сыворотке, тогда как у больных с «*PAPA*-подобным» фенотипом без верифицированных генетических дефектов этот показатель остаётся в пределах нормы. Любопытно, что, невзирая на значительный подъём $IL-18$ – медиатора, типично сопряжённого с синдромом активации макрофагов (MAS), – при *PAPA*-синдроме MAS не манифестирует.

Данное наблюдение свидетельствует о специфике регуляции воспалительного каскада в рассматриваемых условиях [101].

При носительстве мутаций E250K и E257K формируется синдром PAM1 (PSTPIP1-ассоциированная воспалительная миелоидная протеинемия), ранее фигурировавший под названиями «гиперцинкемия» и «гиперкальпротектинемия». При PAM1 симптомы дают о себе знать гораздо раньше: в среднем заболевание дебютирует в возрасте 13 месяцев, и протекает оно заметно агрессивнее. Что характерно для клиники? Здесь присутствуют стойкое системное воспаление, выраженный артрит, поражения кожи, гепатоспленомегалия, панцитопения и отставание в психомоторном развитии. Если смотреть на молекулярные механизмы, то мутантный белок PSTPIP1 сильнее связывается с пирином – это происходит из-за повышенного электростатического потенциала. Как следствие, инфламмосомы активируются ещё интенсивнее. Кроме того, при PAM1 обычно наблюдается упорная нейтропения, которая плохо поддается терапии, и это дополнительно отягощает прогноз [86, 102].

Возьмём другой синдром – PASH (сочетание гангренозной пиодермии, акне и гнойного гидраденита). В отличие от PAPA, здесь суставы не поражаются. Вместо этого выделяют три основных проявления: собственно гангренозную пиодермию, конглобатные угри и хронический рецидивирующий гнойный гидраденит. PASH ассоциирован не только с мутациями в PSTPIP1, но также с изменениями в генах γ -секретазного комплекса – NCSTN и PSENEN. Эти гены традиционно связывают с изолированной формой гнойного гидраденита [103]. Это указывает на возможное пересечение патогенетических путей между нейтрофильными дерматозами и нарушениями дифференцировки эпителия придатков кожи.

При PASH в поражённой коже выявляется локальное повышение уровней IL-1 β , TNF- α , IL-17, IL-8, MMP-2 и MMP-9, тогда как в сыворотке крови достоверных различий по сравнению со здоровыми лицами не обнаружено. Это позволяет предположить, что воспаление при PASH преимущественно локализовано в коже, в отличие от системного характера PAPA/PAM1 [63].

В последние годы в литературе всё чаще упоминается концепция так называемого «аутовоспалительного марша» – последовательного развития клинических проявлений, при котором заболевание начинается с акне, затем прогрессирует до суппуративного гидраденита, а на более поздних этапах присоединяется гангренозная пиодермия [104]. Такая динамика подчеркивает общую патофизиологическую основу этих, на первый взгляд, разнородных состояний.

Учитывая полисистемный характер синдромальных форм ГП, пациенты в зависимости от доминирующего симптомокомплекса могут первоначально обращаться к различным специалистам – хирургу, флебологу, ревматологу, гастроэнтерологу, или дерматологу. Это повышает риск неправильной диагностики, фрагментарного, несистемного подхода к диагностике и замедляет распознавание системного аутовоспалительного процесса.

С целью своевременного выявления синдромальных вариантов ГП был предложен четырёхэтапный диагностический алгоритм, позволяющий стандартизировать подход к обследованию таких пациентов и минимизировать диагностические ошибки [105]. Краткое руководство по выявлению аутовоспалительных синдромов представлено на рисунке 4.

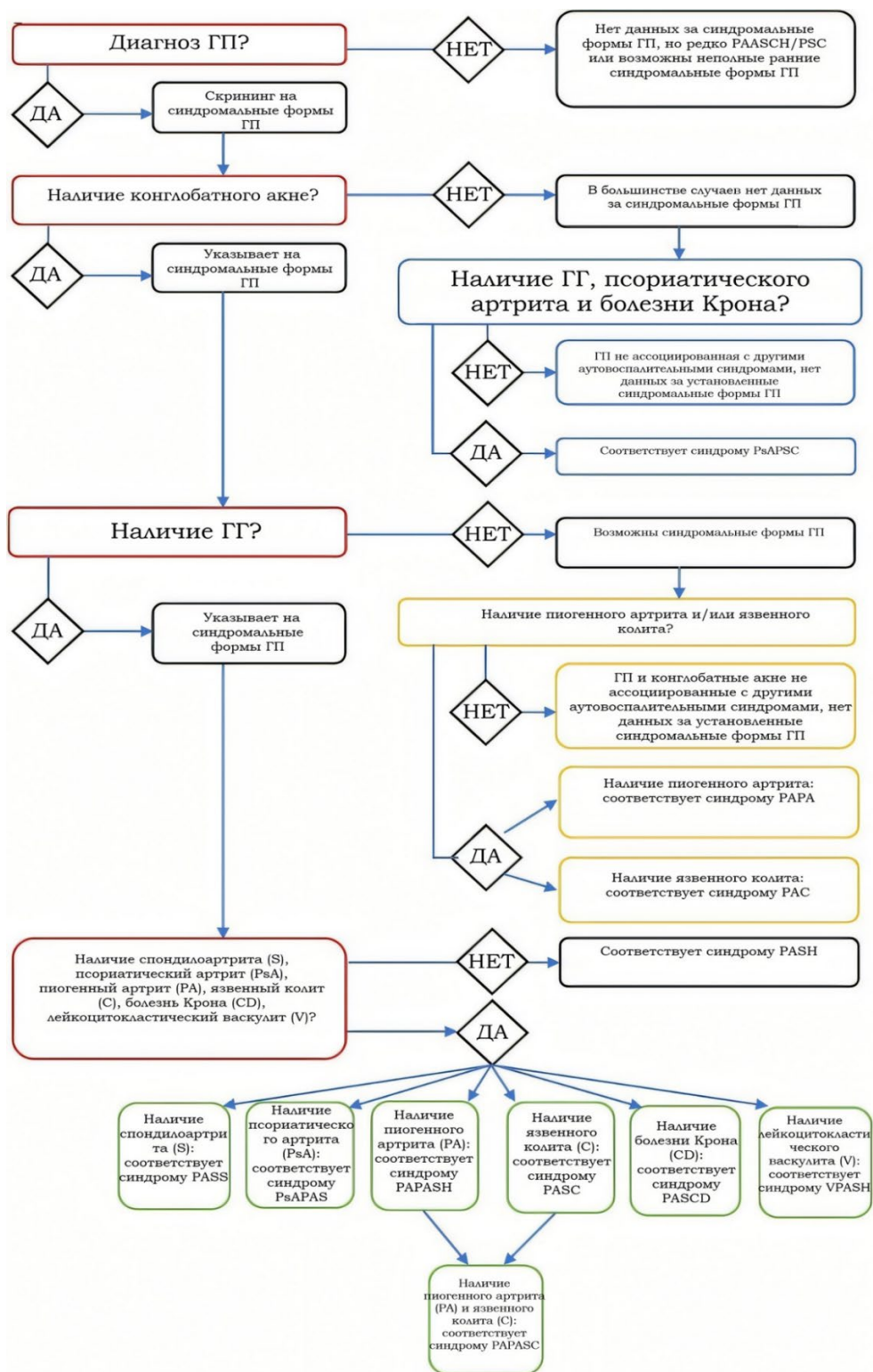


Рисунок 4 – Краткое руководство по выявлению аутовоспалительных синдромов, ассоциированных с гангренозной пиодермией: четырёхэтапный диагностический алгоритм

1.6. Диагностика гангренозной пиодермии

Своевременная и точная диагностика ГП имеет решающее значение для выбора адекватной тактики ведения пациента и дифференциации данного состояния от других заболеваний, сопровождающихся формированием кожных язв.

1.6.1. Диагностические критерии гангренозной пиодермии

В настоящее время ГП рассматривают как диагноз исключения, что обусловлено отсутствием патогномичных лабораторных маркеров, аутоантител, специфических изменений комплемента или ассоциаций с антигенами HLA [5, 66]. Эта особенность, наряду с редкостью заболевания, трудностью оценки клинических проявлений и схожестью с другими язвенными поражениями, превращает постановку диагноза ГП в сложную диагностическую задачу. По оценкам, до 10% случаев ГП диагностируются ошибочно, а в литературе всё чаще высказывается обеспокоенность по поводу её гипердиагностики [10, 88].

В целях стандартизации диагностики ГП предпринимались неоднократные попытки разработки структурированных диагностических алгоритмов. В 2004 г. Su и соавт. предложили первую систему критериев, включающую два основных и восемь второстепенных признаков [9]. В таблице 3 сведены ключевые диагностические критерии. К ним относят, во-первых, язвенные дефекты с определёнными свойствами: выраженная болезненность, быстрое прогрессирование, неровные подрытые края; во-вторых, исключение других возможных причин, которые могли бы объяснить появление кожных изъязвлений [54]. Второстепенные критерии включали наличие в анамнезе неровных рубцов, ассоциированных (или коморбидных) системных заболеваний (воспалительные заболевания кишечника, артриты), нейтрофильную инфильтрацию при гистологическом исследовании и быструю положительную реакцию на специфическую иммуносупрессивную терапию. Диагноз ГП считался вероятным

при наличии двух основных и двух второстепенных критериев [9, 54]. Тем не менее, данная система до настоящего времени не прошла валидацию в проспективных исследованиях [5, 12].

Таблица 3 – Диагностические критерии язвенной гангренозной пиодермии (по Su и соавт.)

| Большие критерии | Малые критерии |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Некротическая язва с: предшествующим поражением папулезного, пустулезного или буллезного характера; болью, несоответствующей размеру язвы; быстрым прогрессированием (1-2 см/день или увеличение на 50% менее чем за 1 месяц) или неровным подрывтым краем фиолетового цвета | Наличие патергии в анамнезе или наличие кривриформных (решетчатых) рубцов |
| | Существование заболеваний, ассоциированных с ГП, например: воспалительные заболевания кишечника, злокачественные новообразования |
| Исключение других причин кожных язв (на основании данных анамнеза, биопсии и лабораторных исследований) | Биопсия, показывающая стерильную нейтрофильную инфильтрацию с сопутствующим смешанным воспалением или лимфоцитарным васкулитом или без них |
| | Быстрый (<1 месяца) ответ на системные кортикостероиды (1-2 мг/кг/день) |

В дальнейшем была разработана система оценки PARACELSUS – 10-балльный диагностический инструмент, созданный на основе ретроспективного сравнения ГП с хроническими венозными язвами. Критерии оценки PARACELSUS представлены в таблице 4. Диагноз ГП считается достоверным при суммарной оценке свыше 10 баллов независимо от распределения баллов между основными (3 критерия) и второстепенными (8 критериев) признаками [106].

Таблица 4 – Критерии PARACELSUS

| Критерий | Клинические признаки |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| P – Прогрессирующее заболевание | Быстро прогрессирующая язва (<6 недель) |
| A – Оценка | Отсутствие альтернативных значимых дифференциальных диагнозов |
| R – Красноватый | Фиолетовый (цианотичный) цвет краев раны |

Продолжение таблицы 4

| | |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| A – Улучшение | Облегчение состояния на фоне приема иммуносупрессивных препаратов |
| C – Характеристики | Характерная язва неправильной формы |
| E – Интенсивная боль | Крайне выраженный болевой синдром (>4/10 по визуально-аналоговой шкале) |
| L – Локализация | Феномен патергии, локализованный в месте травмы |
| S – Гнойный | Гнойное воспаление, выявленное при биопсии и гистологическом исследовании |
| U – Подрытый | Подрытый край раны |
| S – Системный | Наличие сопутствующего системного заболевания |

В 2018 г. был утверждён ещё один диагностический инструмент (International Delphi Consensus), отличающийся включением сильной боли в качестве одного из второстепенных критериев [5, 66]. Диагностические критерии консенсуса Delphi представлены в таблице 5. Данный алгоритм основан на одном основном и восьми второстепенных критериях; для подтверждения диагноза требуется наличие одного основного и минимум четырёх второстепенных признаков [10].

Таблица 5 – Диагностические критерии гангренозной пиодермии (консенсус Delphi)

| Большой критерий | Малые критерии |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нейтрофильный инфильтрат вдоль краев язвы | Отсутствие признаков инфекции |
| | Патергия |
| | ВЗК (воспалительные заболевания кишечника) или воспалительный артрит в анамнезе |
| | Наличие в анамнезе папулы, пустулы или везикулы, которая изъязвляется в течение 4 дней после появления |
| | Периферическая эритема и подрытый край |
| | Множественные изъязвления, как минимум одно на нижней конечности |
| | Крибриформный (решетчатый) рубец после заживления раны |
| | Ответ на иммуносупрессивную терапию (уменьшение размера раны) |

Наиболее значимым шагом в преодолении парадигмы «диагноза исключения» стали критерии, предложенные Maverakis (Маверакис) и соавт. в 2018 г. [5]. Авторы определили девять диагностических критериев, среди которых единственным основным является гистологическое подтверждение нейтрофильного инфильтрата при биопсии края язвы. Восемь второстепенных критериев включают: (а) исключение инфекции; (б) быстрый рост (расширение края язвы на 1–2 см в сутки или увеличение площади более чем на 50% в течение месяца); (в) наличие в анамнезе воспалительных заболеваний кишечника или воспалительного артрита; (г) наличие папул, пустул или везикул, быстро переходящих в язвы; (д) периферическая эритема с подрытыми краями и индурация в области изъязвления; (е) множественные язвы, по крайней мере одна из которых локализована на передней поверхности нижней конечности; (ж) формирование неровных или «бумажно-сморщенных» рубцов в зоне заживления; (з) уменьшение размеров язвы на фоне иммуносупрессивной терапии [12]. Чувствительность и специфичность данной системы составили 86% и 90% соответственно [5]. Важно отметить, что при соблюдении этих критериев диагноз ГП не рассматривается исключительно как диагноз исключения [88].

1.6.2. Роль гистопатологического исследования

Гистологическая картина ГП не является патогномоничной и варьирует в зависимости от стадии поражения и локализации биоптата. Для получения диагностически значимого материала образец должен включать воспалённую кайму, край язвы и подкожно-жировую клетчатку [66]. При проведении гистопатологического исследования биоптатов, полученных от пациентов с пиодермией гангренозной, морфологическая картина демонстрирует выраженную вариабельность, обусловленную как локализацией забора ткани, так и динамикой патологического процесса.

Биопсия ранних поражений часто выявляет формирование нейтрофильного абсцесса в дерме, тогда как на поздних стадиях определяются эпидермальный и

поверхностный некроз с изъязвлением кожи и нижележащим плотным инфильтратом из смешанных воспалительных клеток с абсцедированием; по краям поражений могут наблюдаться гигантские клетки [5].

По данным работы Wang и соавт. (2018), краевая зона язвенного дефекта отличается интенсивным проникновением нейтрофильных гранулоцитов в дермальный слой, параллельно с которым отмечается периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация и выраженный отёк тканей. При исследовании центра поражения картина меняется: в инфильтрате начинает доминировать нейтрофильный компонент [54, 62]. В случаях, соответствующих пустулёзному варианту течения, гистологическая верификация базируется на обнаружении субкорнеальных скоплений нейтрофилов, перифолликулярной локализации нейтрофильных инфильтратов в дерме, а также признаков субэпидермального отёка [63].

Для буллёзной морфологической разновидности характерно формирование полостных элементов на различных уровнях эпидермиса: субкорнеальном, субэпидермальном или интраэпидермальном, при этом в дерме определяется выраженный нейтрофильный инфильтрат [66].

Важным дифференциально-диагностическим критерием служит результат прямой иммунофлюоресценции: отсутствие специфического свечения или неспецифический характер реакции позволяет исключить аутоиммунные буллёзные дерматозы на начальных этапах диагностики [88]. Прямая иммунофлюоресценция не имеет диагностической ценности при ГП и показана лишь при подозрении на васкулит, буллёзные дерматозы или системную красную волчанку [5].

Обязательным этапом является проведение микробиологического анализа: специальных окрасок (включая окраску на атипичные микобактерии) и посевов для исключения инфекционной этиологии [66].

Несмотря на разработку нескольких валидизированных диагностических инструментов (критерии Su, PARACELsus, Делийские критерии, критерии Maverakis), ни одна из систем не получила широкого распространения в

повседневной клинической практике. Анализ исследований, включённых в систематические обзоры, показал отсутствие сообщений об использовании данных шкал в реальных условиях [10]. Вследствие этого диагностика ГП по-прежнему основывается на совокупной оценке анамнестических данных, клинической картины, гистопатологии, исключении альтернативных причин изъязвления и характере регресса поражений на фоне иммуносупрессивной терапии. Отсутствие «золотого стандарта» диктует необходимость высокой настороженности в отношении ГП при ведении пациентов с некротическими кожными язвами, особенно при отсутствии эффекта от антибактериальной терапии и наличии системных воспалительных заболеваний в анамнезе [88, 107].

1.6.3. Лабораторная диагностика

Специфических лабораторных маркеров ГП не существует. Неспецифические изменения включают лейкоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и уровня С-реактивного белка (СРБ) [5]. Лабораторные исследования целесообразно назначать на основании клинических подозрений с целью выявления ассоциированных системных заболеваний и сужения дифференциального ряда. Определение аутоантител, показателей комплемента и коагулограммы помогает исключить альтернативные причины хронических незаживающих ран: васкулиты, антифосфолипидный синдром, наследственные тромбофилии, гранулематозный полиангиит, а микробиологические и гистологические исследования позволят исключить также и инфекции (туберкулёз, лейшманиоз и другие [88, 98].

1.6.4. Влияние гангренозной пиодермии на качество жизни и болевой синдром

Течение ГП сопряжено с выраженным снижением качества жизни, нарушением психоэмоционального статуса и утратой профессиональной

трудоспособности [12, 108]. В настоящее время не валидирован специфический инструмент оценки данного параметра именно для ГП, однако тяжесть состояния пациентов объективно отражается в высоких значениях Дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ), а также в высокой частоте сопутствующих депрессивных расстройств [12, 109]. Качественный анализ интервью с пациентами позволил выделить восемь ключевых областей, наиболее подверженных негативному влиянию заболевания: боль, физические ограничения, гигиена, самооценка, психическое здоровье, сексуальная близость, уход за раной и течение заболевания [110]. Среди перечисленных доменов болевой синдром идентифицирован как наиболее критический фактор, определяющий снижение качества жизни [108, 111]. Боль также остается важнейшим аспектом при оценке тяжести течения ГП [110].

Существующие опросники для измерения качества жизни и интенсивности боли не обладают нозологической специфичностью в отношении ГП. Несмотря на это, динамика болевых ощущений демонстрирует высокую прогностическую ценность при оценке терапевтического ответа. Клинически значимым улучшением считается снижение интенсивности боли на ≥ 2 единицы по шкале NRS (диапазон 0–10). Этот параметр, классифицируемый как пациенто-ориентированный исход (PRO), выступает ранним маркером заживления и служит достоверным инструментом для мониторинга как влияния заболевания на повседневную активность, так и эффективности выбранной лечебной тактики [2]. Улучшение показателей боли также коррелирует с оценкой по шкале глобальной оценки врачом (PGA) [108, 111].

В рамках инициативы UPGRADE была предпринята попытка стандартизации оценки исходов в клинических испытаниях при ГП. В результате консенсусного процесса с участием экспертов, пациентов и исследователей были определены три основные области, подлежащие обязательной оценке: боль, качество жизни и клинические признаки [2]. Следующим этапом работы станет валидация специализированных инструментов для измерения данных доменов [2,110]. Параллельно для предстоящих клинических исследований была предложена

Глобальная 5-балльная шкала тяжести пиодермии (IGAPg) [110]. Шкала IGAPg для оценки тяжести поражений представлена в таблице 6. Разработка и внедрение проверенных специфических инструментов станут важным шагом в оптимизации диагностики и мониторинга терапии ГП. Исследования новых таргетных препаратов, таких как ингибитор рецептора IL-36 спесолимаб (клиническое испытание NCT06092216), также используют стандартизированные подходы к оценке исходов [2].

Таблица 6 – Шкала IGAPg для оценки тяжести поражений при ГП

| Оценка | Морфологическое описание |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0 – Чисто | Полная реэпителизация. Отсутствие покраснения. Отсутствие скопления отделяемого на поверхности язвы. |
| 1 – Почти чисто | Эрозия. Легкое покраснение вокруг краев язвы. Поверхность раны влажная. |
| 2 – Легкая степень | Изъязвление распространяется до дермы. Тусклое покраснение вокруг краев язвы. Наличие участков скопления экссудата на поверхности язвы. |
| 3 – Средняя степень | Изъязвление распространяется до подкожной клетчатки. Яркое покраснение вокруг краев язвы. Наличие сливного слоя экссудата, покрывающего поверхность раны. Подрытые края могут присутствовать менее чем на 50% границ язвы. |
| 4 – Тяжелая степень | Присутствие мышц, костей или сухожилий в язве. Фиолетовое/свинцово-серое изменение цвета вокруг краев язвы. В околораневой области могут присутствовать волдыри. Признаки слоя экссудата, выходящего за края раны. Подрытые края могут присутствовать вплоть до 100% границ раны. |

1.7. Дифференциальная диагностика

Проблема дифференциальной диагностики ГП представляет существенную сложность в клинической практике, что обусловлено полиморфизмом её проявлений и значительным сходством с рядом инфекционных, воспалительных и неопластических процессов. Ошибочная интерпретация клинической картины на ранних этапах заболевания может привести к неадекватной терапевтической тактике и ухудшению прогноза [5, 113].

В структуре дифференциально-диагностического поиска необходимо, прежде всего, исключать инфекционные процессы с некротизирующим

компонентом, такие как некротический фасциит и буллёзное рожистое воспаление. Помимо этого, некоторые глубокие микозы – например, споротрихоз, бластомикоз или криптококкоз – могут давать язвенные поражения, очень похожие на те, что типичны для ГП. А значит, без микробиологической и гистологической верификации здесь не обойтись [83, 88].

Если говорить о неинфекционных болезнях, которые приходится исключать при подозрении на ГП, то в этот перечень входят: системные васкулиты (пурпура Шёнлейна–Геноха, гранулематоз с полиангиитом), кожные лимфолифферативные заболевания (грибовидный микоз, анапластическая крупноклеточная лимфома), а также состояния, связанные с сосудистой патологией или внешними воздействиями (синдром компрессии подвздошных вен, бромодермия) [10, 56]. Стоит особо остановиться на пиогенной гранулёме: хотя название созвучно, на самом деле у этой патологии совершенно иная природа и течение, нежели при ГП [66].

Чтобы отличить ГП от некротического фасциита, врачи ориентируются на несколько ключевых признаков. Во-первых, сроки появления очага: после оперативного вмешательства при ГП он развивается примерно на седьмые сутки. Во-вторых, наличие феномена патергии. И в-третьих, характерные морфологические изменения.

Хотя онкологический анамнез может присутствовать в обеих группах, ассоциация с аутоиммунной патологией в значительно большей степени характерна именно для ГП. Основные категории состояний, подлежащих дифференциальной диагностике с ГП, обобщены в таблице 7. Ввиду неспецифичности рутинных лабораторных маркеров, решающее значение в дифференциальной диагностике приобретают данные бактериологического посева раневого отделяемого, методы визуализации и гистопатологическое исследование биоптатов [93, 107].

Анализ современной учебно-методической литературы свидетельствует о недостаточной репрезентации ГП в алгоритмах дифференциальной диагностики некротизирующих инфекций и хронических венозных язв. Согласно результатам

систематизации источников, лишь в 9 из 22 проанализированных периодических изданий и в 12 из 15 монографий упоминается данная нозология, причём ни в одном из рассмотренных руководств ГП не представлена в качестве полноценного дифференциального диагноза к указанным состояниям [107]. Выявленный дефицит информации в образовательных ресурсах существенно повышает риск диагностических ошибок и подчеркивает необходимость совершенствования подходов к обучению клиницистов распознаванию данной патологии [107, 113].

Таблица 7 – Дифференциальная диагностика ГП

| Категория дифференциальной диагностики | Нозологии / Состояния | Характеристические особенности |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Васкулиты | <ul style="list-style-type: none"> • Гранулематоз с полиангиитом • Узелковый полиартериит • Криоглобулинемический васкулит • Антифосфолипидный синдром • Болезнь Бехчета • Артериит Такаясу | Системные васкулиты с поражением сосудов различного калибра. |
| Сосудистые и окклюзионные заболевания | <ul style="list-style-type: none"> • Кальцифилаксия • Венозные язвы | Быстро прогрессирующие (для кальцифилаксии) и болезненные кожные поражения. |
| Онкологические заболевания | <ul style="list-style-type: none"> • Т-клеточная лимфома кожи • Грибовидный микоз • Специфические поражения кожи при лейкозе (leukemia cutis) • Лейкозы и лимфомы | Кожные язвы, клинически имитирующие ГП. |
| Инфекционные заболевания | <ul style="list-style-type: none"> • Споротрихоз • Некротизирующий фасциит • Микобактериальные инфекции • Целлюлит (бактериальное воспаление подкожной клетчатки) • Грибковые инфекции • Вирусные инфекции • Лейшманиоз • Амебиаз | Быстро прогрессирующие язвенные поражения, часто чрезвычайно болезненные; ГП-подобные очаги. |
| Экзогенная травма тканей | <ul style="list-style-type: none"> • Укусы насекомых • Укусы пауков | Некротические кожные изъязвления, имитирующие признаки ГП. |
| Лекарственные реакции | <ul style="list-style-type: none"> • Бромодерма • Язвы, вызванные гидроксимочевинной • Повреждения вследствие инъекционного употребления наркотиков с вторичной инфекцией | Пустулёзные поражения, напоминающие пустулёзную форму ГП. |

Продолжение таблицы 7

| | | |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Аутоиммунные заболевания | <ul style="list-style-type: none"> • Системная красная волчанка (СКВ) • Ревматоидный артрит • Дерматомиозит • Системная склеродермия • Антифосфолипидный синдром • Синдром Шегрена • Эозинофильный фасциит • Липоидный некробиоз • Псориаз • Псориатический артрит | Могут проявляться язвенными поражениями кожи, схожими с ГП; СКВ и ревматоидный артрит наиболее часто ассоциированы с ГП или имитируют её клиническую картину. |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

1.8. Лечение

1.8.1. Системная терапия

В современном медицинском сообществе является предпочтительным методом ведения пациентов с ГП медикаментозное лечение, базирующееся преимущественно на иммуносупрессии. Ключевую роль в терапевтических алгоритмах играют системные кортикостероиды и ингибиторы кальциневрина, что подтверждается данными топовых исследований [5, 10, 16, 24]. Однако выбор конкретной схемы лечения сопряжен с балансом между эффективностью и профилем безопасности.

В рандомизированном исследовании GAP, сравнивавшем пероральный прием преднизолона и циклоспорина, было показано, что неэффективность терапии наблюдается у 49% пациентов в обеих группах (n = 108) [10, 114]. Более того, применение данных препаратов ассоциировано с развитием серьезных нежелательных явлений, включая разрыв аневризмы брюшной аорты, острое повреждение почек, перфорацию кишечника и тяжелые инфекционные осложнения, в одном из случаев приведшие к летальному исходу.

Альтернативные схемы демонстрируют переменные результаты. Так, Burruss и соавт. сообщили о полном заживлении язв к 4-й неделе лечения у 66% пациентов (n = 6), получавших пероральный хлорамбуцил, при отсутствии зарегистрированных побочных эффектов [115]. Внутривенное введение циклофосфида в двух исследованиях показало высокую эффективность: полное

заживление достигнуто у 77,8% пациентов (7 из 9), а ремиссия сохранялась в течение 30 месяцев у всех пациентов к 8-й неделе наблюдения [10, 27]. Тем не менее, использование циклофосфида ограничено значимой токсичностью, включающей тромбоцитопению, лейкопению и риск сепсиса.

Пациентам с тяжелым течением заболевания или отсутствием ответа на монотерапию требуется комбинированный подход. Арсенал препаратов включает антибактериальные препараты, обладающие иммунокорригирующим действием (дапсон, сульфипиридин, миноциклин), классические иммуносупрессанты (азатиоприн, микофенолата мофетил, метотрексат), а также таргетные биологические агенты. К последним относятся ингибиторы ФНО- α (инфликсимаб, адалимумаб), антагонисты интерлейкинов (IL-1, IL-1 β , IL-6, IL-12/23, IL-17), ингибиторы JAK-STAT (тофацитиниб, руксолитиниб), ингибиторы фосфодиэстеразы 4 (апремиласт) и внутривенный иммуноглобулин [10, 11, 12, 54, 109]. Обобщенный терапевтический алгоритм лечения ГП представлен на рисунке 5.

В литературе накоплено значительное количество данных о пользе биологических препаратов при резистентных формах ГП. Наиболее документированными являются инфликсимаб и адалимумаб. Примечательно, что если в США данные препараты применяются офф-лейбл, то в Японии адалимумаб недавно получил официальное одобрение для лечения ГП, что свидетельствует о растущем консенсусе относительно их эффективности [16]. Наблюдаемая клиническая польза обосновывает снижение порога для назначения биологической терапии, например, после неудачи двух и более предыдущих линий лечения, даже при отсутствии сопутствующих системных заболеваний [10, 109]. В обзорах случаев показано, что даже при использовании трех и более методов лечения большинство пациентов достигают выздоровления в стандартные сроки, при этом биологические препараты чаще всего фигурируют в схеме терапии на момент ремиссии [10, 16, 42].

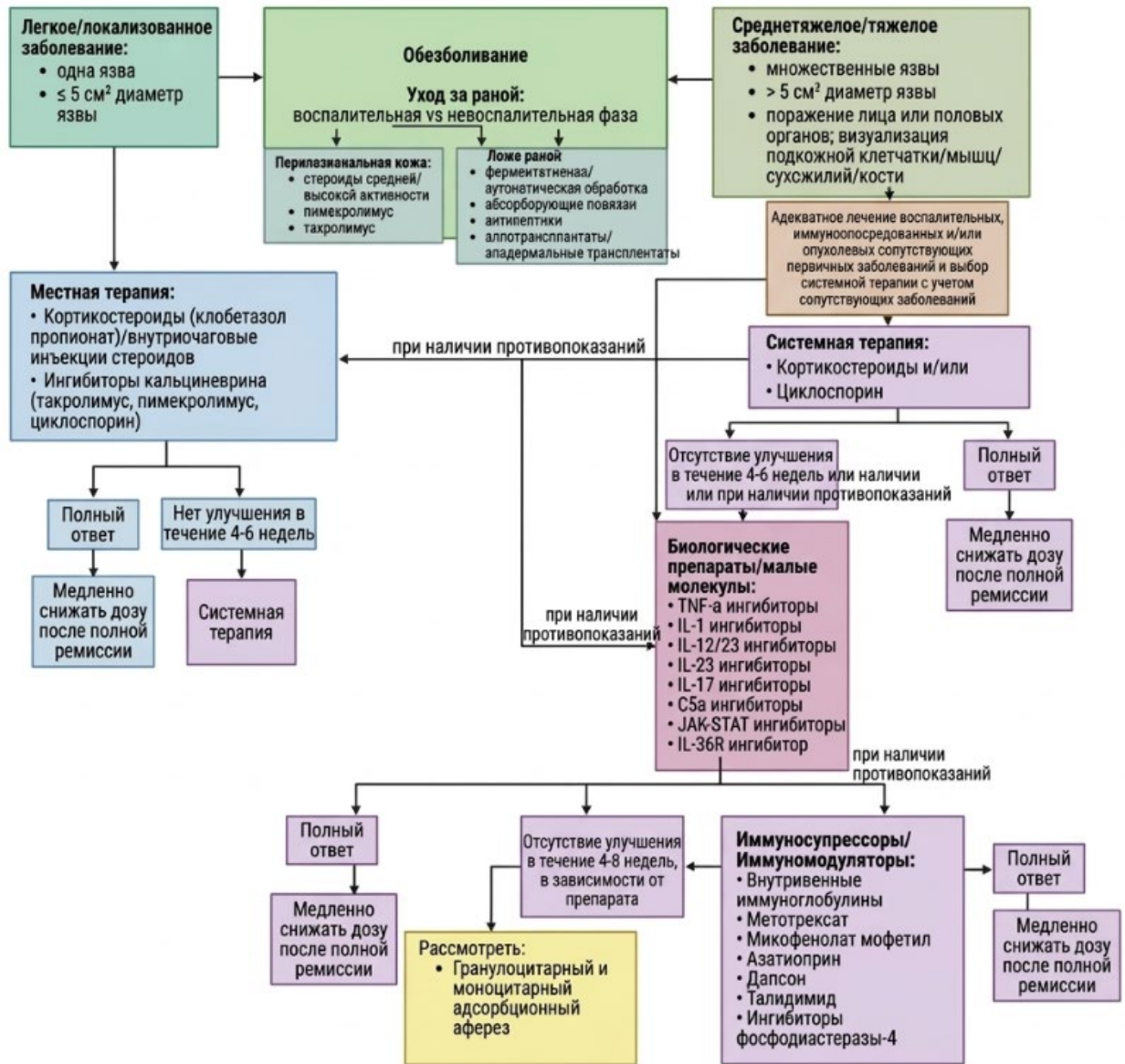


Рисунок 5 – Терапевтический алгоритм лечения ГП

Обобщенный анализ данных выявляет высокую частоту терапевтических неудач. В 6 исследованиях, охватывающих 195 пациентов, системные препараты (циклофосфамид, циклоспорин, преднизолон, инфликсимаб, адалимумаб) оказались неэффективными в 36% случаев (95% ДИ: 0,24–0,49; $I^2 = 61\%$) [10, 42, 109, 114]. При этом отмечается значительная неоднородность показателей безуспешности лечения между различными методами.

Частота рецидивов заболевания на фоне системной иммуномодулирующей терапии составляет в среднем 30% (95% ДИ: 0,20–0,41) при периоде наблюдения от 8 недель до 9 лет [10, 16, 42, 109, 114]. Анализ показывает, что частота рецидивов

варьирует в зависимости от препарата: наиболее высокие значения зафиксированы для циклофосфамида (43%), сопоставимые для преднизолона (28%) и циклоспорина (29%), тогда как наименьший риск рецидива наблюдается при применении адалимумаба (17%) [10, 16, 42, 109, 114].

Частота серьезных нежелательных явлений (SAE) при использовании циклоспорина, преднизолона, инфликсимаба и адалимумаба, по обобщенным данным, достигает 10% (95% ДИ: 0,05–0,19) [10, 42, 109, 114]. Характер осложнений зависит от конкретного препарата: для преднизолона типичны перфорация кишечника и инфекции, потребовавшие госпитализации; инфликсимаб провоцирует застойную сердечную недостаточность и септицемию (включая фатальный случай полиорганной недостаточности); циклоспорин связывают с разрывом аневризмы аорты и острым почечным повреждением. На фоне приема адалимумаба регистрировались анемия, бактериальный артрит и катаракта.

Хотя основу лечения составляет консервативная тактика, вопрос о хирургическом закрытии дефекта (в том числе аутодермопластике) не теряет своей значимости. Принципиально важным оказывается выбор момента для перехода от активного ведения раны к оперативному вмешательству. Длительное применение кортикостероидов в высоких дозах способно подавлять иммунную защиту, тормозить заживление и ухудшать приживаемость кожных трансплантатов [10, 27, 87, 109].

Хирургические вмешательства при ГП оправданы лишь при крайней осторожности из-за угрозы патергии – появления новых высыпаний в местах травмирования тканей. Эта реакция способна свести на нет достигнутое улучшение и утяжелить течение болезни [2, 27, 91, 113]. Данные литературы подтверждают, что хирургические методы могут быть безопасными при отсутствии побочных эффектов, связанных с самой техникой, однако они должны рассматриваться как вспомогательные в особых, обоснованных случаях после контроля воспаления. Пересадка кожи. Несмотря на опасения, связанные с риском патергии, пересадка кожи может быть эффективным методом лечения деструктивных изъязвлений при ГП. В систематическом обзоре Morgenstjerne-Schwenck и соавт., посвященном

процедурам трансплантации при васкулитных язвах и ГП, сообщалось, что 76,5% пациентов достигли полного заживления со средним сроком 11 недель [93, 94, 109].

Несмотря на прогресс в терапии, остается значительная неудовлетворенная потребность в методах, обеспечивающих полное излечение, предотвращение рецидивов и снижение частоты неудач. Неоднородность методологии в доступных исследованиях и малое число участников клинических испытаний затрудняют выработку единых стандартов. Для решения этой проблемы реализуется проект «UPGRADE» (Understanding Pyoderma Gangrenosum, Review and Assessment of Disease Impact), направленный на создание набора основных результатов для клинических испытаний ГП [111].

В настоящее время завершено открытое проспективное исследование 2-й фазы препарата IFX-1 (вилобелимаб), продолжается 3-я фаза, а также реализуются другие испытания [69, 70]. Новые биологические агенты, включая ингибиторы рецепторов IL-12/23, IL-17 и IL-23 (устекинумаб, бродалумаб, рисанкизумаб, гуселькумаб), показывают многообещающие результаты [10, 42, 109, 114].

Таким образом, сохраняют проблемы оптимизации терапевтических стратегий для минимизации рисков и улучшения прогноза для пациентов с ГП, и проблемы стандартизации отчетности результатов лечения.

Далее представлен обзор препаратов для терапии гангренозной пиодермии, классифицированных согласно степени доказательности их клинической эффективности и профиля безопасности. Характеристика современных методов лечения ГП представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Современные методы лечения ГП: характеристика препаратов, механизм действия и результаты терапии

| Препарат | Механизм действия | Ур. док. | Клинический исход |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Спесолимаб | Блокирует рецептор IL-36, предотвращая активацию нижестоящих сигнальных путей, способствующих воспалению | 4 | Успешно применен (офф-лейбл) у 3 пациентов с рефрактерной ГП: 1) У одного пациента наблюдалось улучшение в течение 5 недель. 2) У второго пациента отмечено уменьшение боли и воспаления; полное заживление очагов через несколько недель. 3) У третьего пациента наблюдалось полное разрешение всех язв в течение 3–4 недель. |
| Ведолизумаб | Нацелен на интегрин $\alpha 4\beta 7$, который определяет привлечение Т-клеток | 4 | У пяти пациентов с ВЗК наблюдалось улучшение ГП. Примечательно, что сообщалось о случаях ГП, индуцированной ведолизумабом. |
| Визилизумаб | Связывается с рецептором CD3 на определенных активированных CD8+ и наивных CD4+ Т-клетках | 4 | Пациент с ГП и ЯК достиг полного заживления после 6 месяцев терапии. |
| Ритуксимаб | Нацелен на CD20 | 4 | Доказал безопасность и эффективность при лечении как ГП-подобных язв, так и рефрактерных язв ГП. Может быть причастен к большинству случаев впервые возникшей ГП. |
| Бортезомиб | Ингибирует протеасому | 4 | Быстрое заживление в случаях ГП с сопутствующими гематологическими заболеваниями. |
| Иксазомиб | Ингибирует протеасому | 4 | Полная ремиссия через несколько недель после начала терапии. |
| Тофацитиниб | Ингибирует JAK1 и JAK3 | 4 | Из 17 пациентов у 10 достигнуто полное разрешение при медиане в 12 недель. |
| 1) Руксолитиниб; 2) Барицитиниб | Ингибируют JAK1 и JAK2 | 4 | 1) Руксолитиниб показал себя безопасным и эффективным. 2) Барицитиниб продемонстрировал заживление язв ГП. |
| Упадацитиниб | Селективно воздействует на JAK1 | 4 | Полная ремиссия (n=4) при медиане в 12 недель. |
| Апремиласт | Ингибирует ФДЭ-4, ответственную за гидролиз цАМФ | 4 | 1) У одного пациента полное заживление достигнуто на 4-й месяц. 2) У другого пациента клиническое улучшение к 4-му месяцу и полная ремиссия после 3 лет. 3) Заметное уменьшение кожных поражений ГП после 19 недель терапии. |

В общемировой клинической практике системные глюкокортикостероиды удерживают позицию терапии первой линии при ГП. Их лечебное действие реализуется через подавление иммунного ответа, в основе которого лежит влияние на транскрипционные факторы и регулируемые ими гены, вовлечённые в иммунные реакции. Под действием ГКС падает уровень провоспалительных цитокинов (прежде всего IL-1 и TNF- α), хемокинов и молекул межклеточной адгезии. Параллельно возрастает содержание противовоспалительных медиаторов – IL-10 и регуляторных Т-клеток, что в итоге тормозит хемотаксис нейтрофилов и ограничивает их миграцию в очаги поражения [2, 10, 60].

Результаты рандомизированного контролируемого исследования свидетельствуют, что назначение преднизолона в суточной дозе 0,75 мг/кг позволяло получить клиническую ремиссию приблизительно у каждого второго пациента с ГП в течение полугода.

Однако примерно у трети больных после завершения исследования наблюдался рецидив заболевания [10, 114]. Наибольшая эффективность ГКС отмечается у пациентов с легким течением патологии и отсутствием сопутствующих заболеваний. В связи с этим рекомендуется одновременное назначение стероидосберегающих препаратов, что позволяет снизить дозу ГКС после достижения ремиссии [10, 16, 109].

Назначение ГКС не рекомендуется пациентам с ожирением, остеопорозом, язвенной болезнью желудочно-кишечного тракта и/или психическими расстройствами. В клинической практике зафиксированы серьезные нежелательные явления, ассоциированные с применением ГКС, включая острое повреждение почек, гипергликемию, стероидный диабет, целлюлит и перфорацию кишечника [10, 42, 87, 109].

Ингибиторы кальциневрина (циклоспорин и такролимус) представляют собой ингибиторы кальциневрина, механизм действия которых заключается в нарушении транскрипции генов различных цитокинов, таких как IL-2 и интерферон- γ (IFN- γ), преимущественно в активированных Т-лимфоцитах [10, 42, 60].

В ходе многоцентрового исследования STOP-GAP проводилось сравнение эффективности преднизолона (0,75 мг/кг/сут) и циклоспорина (4 мг/кг/сут). Результаты не выявили статистически значимых различий в скорости заживления поражений ГП (47% в обеих группах) к 6 месяцам, разрешении воспаления и времени до рецидива [54]. Частота рецидивов составила примерно 28% для пациентов, получавших циклоспорин, и 30% для группы преднизолона, при этом возобновление заболевания отмечалось в среднем через 582 дня [10, 114, 116].

По сравнению с ГКС, циклоспорин характеризуется более благоприятным профилем безопасности [10, 42, 109] и признан более экономически эффективным вариантом терапии ГП, особенно при площади поражений 20 см² и более [10, 109]. Отдельным пациентам с удовлетворительным ответом на терапию назначался пероральный такролимус, который продемонстрировал большую эффективность по сравнению с циклоспорином. Профиль побочных эффектов такролимуса аналогичен циклоспорину, однако они могут персистировать в течение более длительного периода [10, 42, 109].

Повышенная экспрессия ФНО- α и ассоциированных цитокинов в пораженной коже при ГП обосновывает широкое применение антагонистов ФНО- α . К данной группе препаратов относятся адалимумаб, цертолизумаб пегол, этанерцепт, инфликсимаб и голимумаб. Общая частота полной ремиссии составила 87% у пациентов с длительностью заболевания менее 12 недель, по сравнению с 69% у больных с длительностью заболевания более 12 недель [10, 42, 114].

Наиболее высокие показатели ответа наблюдаются при применении адалимумаба и инфликсимаба [10, 42, 51, 109]. В открытом исследовании III фазы, проведенном Yamasaki и соавт. [117], частота ответа на терапию адалимумабом составила 54,5% после 6 месяцев лечения. Аналогично, в рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании Brooklyn и соавт. [118] был продемонстрирован клинический эффект у 46% пациентов через 2 недели лечения инфликсимабом по сравнению с плацебо, а клиническое улучшение зафиксировано у 69% больных ГП к 6-й неделе. Данные о применении цертолизумаба пегола и

голимумаба при ГП ограничены отдельными клиническими наблюдениями [10, 42, 109].

Ингибиторы C5a: установленная роль компонента комплемента C5a в рекрутинге нейтрофилов, процессах заживления ран, а также дисфункция системы комплемента, выявляемая в пораженной коже при ГП, определяют данный белок как перспективную терапевтическую мишень [2, 10, 60].

Вилобелимаб представляет собой инновационное химерное моноклональное антитело, обладающее высокой специфичностью и эффективностью в отношении подавления активности фактора комплемента C5a. Важной особенностью механизма действия препарата является сохранение способности к образованию мембраноатакующего комплекса (C5b-9), что обеспечивает сохранность защитных функций врожденного иммунитета. Результаты открытого исследования IIa фазы (NCT03971643), направленного на оценку эффективности и безопасности вилобелимаба (IFX-1), продемонстрировали достижение клинической ремиссии с закрытием целевой язвы у 85,7% пациентов с ГП. Оценка проводилась по шкале общей оценки врачом (PGA), где целевой показатель составлял ≤ 1 [69, 70, 109]. В настоящее время продолжается клиническое исследование III фазы, призванное окончательно подтвердить эффективность и профиль безопасности данного препарата при лечении ГП [69, 70, 109].

Несмотря на отсутствие текущих клинических испытаний других ингибиторов комплемента для терапии ГП, существуют потенциальные альтернативные препараты. К ним относятся: авакопан (ранее CCX168) – аллостерический антагонист рецептора C5a (C5aR), одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) для лечения васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА); экулизумаб – гуманизированное моноклональное антитело, одобренное для терапии язвенного колита, способное предотвращать высвобождение C5a и активацию терминального пути комплемента; зилукоплан – препарат, ингибирующий расщепление C5 на C5a и C5b, что предотвращает зависимую от C5b сборку мембраноатакующего комплекса

(одобрен для лечения миастении). Применение данных агентов может открыть новые перспективы в лечении ГП [10, 42, 109].

Учитывая ключевую роль интерлейкина-1 (IL-1) в активации нейтрофилов и формировании инфламмасом, блокаторы данного цитокина демонстрируют эффективность в лечении ГП. К данной группе относятся анакинра (антагонист рецептора IL-1, блокирующий IL-1 α и IL-1 β) и канакинумаб (ингибитор воспалительной активности IL-1 β). Успешное применение этих препаратов подтверждено как при кожных, так и при внекожных проявлениях ГП, включая ее синдромальные формы [10, 42, 76, 109].

Канакинумаб является единственным препаратом этого класса, прошедшим оценку в открытом исследовании II фазы [118]. В исследовании приняли участие 5 пациентов, у 4 из которых (80%) со стероидорезистентной формой ГП к 16-й неделе наблюдалось уменьшение размера первичной язвы. В другом исследовании сообщалось о полной ремиссии ГП у 6 из 11 пациентов и клиническом улучшении еще у одного больного [120].

Применение анакинры показало клинический ответ у 59% пациентов (17/29) и полную ремиссию у 38% (11/29) при гангренозной пиодермии [121].

Ингибиторы интерлейкина-17, включая секукинумаб (анти-IL-17A), бродалумаб (анти-IL-17RA) и иксекизумаб (анти-IL-17A/F), зарекомендовали себя как безопасные и эффективные средства в терапии ГП согласно данным отдельных сообщений и обзорам [10, 109, 114].

В открытом исследовании II фазы эффективность секукинумаба проявилась в уменьшении болевого синдрома у 4 из 7 пациентов, а также в значительном клиническом улучшении со снижением сывороточных маркеров воспаления у 2 пациентов в течение 32 недель. Однако у 3 пациентов данной группы наблюдалась негативная динамика [122].

В исследовании II фазы иксекизумаба не удалось достичь первичной конечной точки после 12 недель лечения [121]. Тем не менее, в недавней серии случаев зафиксировано полное исчезновение проявлений ГП у всех 4 пациентов после 3 месяцев терапии.

Бродалумаб. Об этом препарате накоплено пока немного данных. Тем не менее, уже есть сообщения о трёх пациентах с ГП, у которых на фоне этого лечения наступила полная ремиссия в течение 12 недель. Примечательно, что один из них раньше не отвечал на секукинумаб [10, 109].

Важный момент: иногда сами блокаторы IL-17 способны спровоцировать развитие ГП. Скорее всего, это связано с парадоксальным ростом уровня IL-23 [39, 41, 54]. Поэтому, назначая такую терапию, нужно внимательно следить за состоянием пациента.

Дапсон - это одно из самых популярных иммуномодулирующих средств при ГП: он работает и как противовоспалительное, и как антибактериальное. Механизм пока до конца не расшифрован, но препарат относят к группе антинейтрофильных агентов. Известно, что его лечебное действие основано на двух вещах: подавлении миелопероксидазы в нейтрофилах и блокировании повреждения тканей активными формами кислорода [109].

В клинической практике дапсон преимущественно используется в составе комбинированной терапии совместно с другими системными или местными препаратами, антибиотиками либо ингибиторами фактора некроза опухоли- α (ФНО- α). В ретроспективном исследовании с участием 27 пациентов общая частота ответа на терапию составила 96,9%. У 81,3% участников терапии отмечался частичный ответ, тогда как полная ремиссия была констатирована у 15,6% пациентов. Среднее время до наступления терапевтического эффекта составило 14,3 мес. При этом профиль безопасности оказался ограниченным: у одной трети больных развились нежелательные реакции, среди которых преобладали гемолитическая анемия (9,4%) и метгемоглобинемия (3,7%) [123].

Микофенолата мофетил (ММФ) является иммунодепрессантом, действующим как ингибитор инозин-5'-монофосфатдегидрогеназы – фермента, лимитирующего скорость синтеза гуанозиновых нуклеотидов *de novo*. Ввиду высокой зависимости Т- и В-лимфоцитов от данного метаболического пути, активный метаболит препарата (микофеноловая кислота) действует преимущественно на активированные Т- и В-клетки, ингибируя их пролиферацию

и подавляя клеточно-опосредованные иммунные реакции, а также образование антител.

Препарат оценивается как средство первой или второй линии со стероидосберегающим эффектом и применялся в комбинации с системными ГКС у пациентов с ГП [10, 109, 124]. В данном ретроспективном исследовании среди 26 пациентов, получавших ММФ и преднизолон, клиническое улучшение отмечено у 84,6% больных, из которых у 50% была достигнута полная ремиссия в среднем за 12,1 месяца. Нежелательные явления были зафиксированы у 26,9% пациентов, при этом большинство из них носили умеренный характер; тяжелые осложнения составили 5,8% [124].

Безопасность и эффективность ММФ были также подтверждены в клинических условиях при рефрактерных формах ГП или у пациентов, имеющих противопоказания к биологической терапии [109, 124]. В целом, применение ММФ позволило снизить средние дозы системных ГКС, что характеризует данный препарат как эффективный и хорошо переносимый вариант дополнительной терапии при ГП [10, 124].

Метотрексат широко применяется в клинической практике лечения хронических воспалительных заболеваний кожи благодаря выраженным иммуномодулирующим свойствам. Фармакологический профиль препарата обусловлен многокомпонентным механизмом действия. Ключевым звеном выступает усиление секреции аденозина во внеклеточное пространство, что обеспечивает мощное противовоспалительное и иммуносупрессивное действие. Дополнительно препарат сенсibiliзирует Т-лимфоциты к программируемой гибели, блокирует синтез провоспалительных медиаторов (ИЛ-1, ФНО- α) и одновременно активирует выработку противовоспалительных интерлейкинов (ИЛ-4, ИЛ-10), а также тормозит ферментативную активность матриксных металлопротеиназ. Отдельного внимания заслуживает способность метотрексата запускать транскрипцию длинной некодирующей РНК (lincRNA-p21), которая комплексно модулирует звенья иммунного ответа и воспалительного каскада на прямом и опосредованном уровнях [2, 30, 54, 125].

Опубликованная информация об эффективности метотрексата при ГП остается ограниченной и базируется преимущественно на данных серий клинических наблюдений. В практике лекарственное средство назначалось преимущественно с целью снижения кумулятивной дозы глюкокортикостероидов или включалось в комплексные протоколы совместно с системными иммунодепрессантами, биологическими препаратами и другими модификаторами иммунного ответа [10, 54, 109, 126, 127]. В современной литературе описаны специфические клинические ситуации, при которых назначение метотрексата патогенетически и терапевтически обосновано:

- Синдром РАРА. Использование поликомпонентной схемы (метотрексат + дапсон + системные кортикостероиды + миноциклин) позволило добиться стабильного клинического улучшения при сохранении приемлемого профиля безопасности [54, 61, 103, 128].

- Потеря ответа на генно-инженерные биологические препараты. Метотрексат демонстрирует высокую эффективность в качестве препарата второй линии у больных с рефрактерными формами ГП, развившими иммуногенность (образование антилекарственных антител) к инфликсимабу [54, 118, 126].

- Сопутствующая онкопатология. При наличии злокачественных новообразований в анамнезе или активной опухоли метотрексат выступает препаратом выбора для адьювантной коррекции, поскольку альтернативные иммуносупрессоры (в частности, циклоспорин) и таргетная биологическая терапия в данной когорте пациентов часто ограничены противопоказаниями [10, 30, 54, 109].

Фосфодиэстераза-4 (ФДЭ-4) является важнейшим ферментом, который отвечает за расщепление циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), являющегося универсальным внутриклеточным посредником сигнализации, регулирующим иммунные и воспалительные процессы в клетках различных типов [30, 40, 54, 129]. Снижение концентрации цАМФ в цитоплазме способствует активации провоспалительных сигнальных каскадов, тогда как его накопление,

напротив, вызывает торможение иммунного ответа и оказывает противовоспалительное действие.

Одним из представителей данной фармакологической группы является апремиласт – пероральный селективный ингибитор ФДЭ-4, первоначально одобренный в 2014 году для терапии бляшечного псориаза и псориатического артрита. В последние годы препарат рассматривается в качестве потенциального средства для лечения нейтрофильных дерматозов, включая гангренозную пиодермию (ГП). На текущий момент в литературе описаны отдельные клинические случаи успешного применения апремиласта у пациентов с ГП [10, 54, 109, 130].

В первом наблюдении полная клиническая ремиссия достигнута у больного с сочетанной патологией: гангренозная пиодермия, нейтрофильный гранулематозный дерматит и ревматоидный артрит. Терапевтический эффект обеспечен трёхкомпонентной схемой, включавшей апремиласт, инфликсимаб и системные кортикостероиды [54, 130]. В другом клиническом примере у пациента с вегетирующим вариантом ГП применение апремиласта в дозе 30 мг/сут в комбинации с преднизолоном и метотрексатом привело к полной эпителизации язвенных дефектов в течение 4 месяцев от начала лечения [54, 131]. Несмотря на ограниченный объём клинических данных, эти наблюдения позволяют предположить, что апремиласт может выступать в роли стероидсберегающего агента при терапии резистентных или осложнённых форм ГП, заслуживая дальнейшего изучения в рамках контролируемых исследований [30, 40, 129].

Анти-В-клеточная терапия (ингибиторы CD20): хотя точная роль В-лимфоцитов в развитии гангренозной пиодермии до конца не определена, исследования показывают, что у больных гнойным гидраденитом обнаруживаются собственные антитела к нейтрофильным внеклеточным сетям (NETs), которые могут образовывать иммунные комплексы и стимулировать активацию макрофагов [54, 132]. Существуют основания полагать, что сходные иммунопатологические механизмы участвуют и в развитии ГП [54, 67].

Ритуксимаб – химерное моноклональное антитело к трансмембранному антигену CD20, экспрессируемому на зрелых В-лимфоцитах. Связываясь с данной мишенью, препарат целенаправленно элиминирует В-клеточную популяцию и служит основой стратегий В-клеточной деплеции.

Согласно клиническим данным, ритуксимаб демонстрирует выраженную эффективность при гангренозной пиодермии, ассоциированной с гранулематозом с полиангиитом, – прежде всего в тех случаях, когда стандартная терапия оказывается резистентной [133, 134]. Вместе с тем один из недавних систематических обзоров указывает на возможную связь между применением этого препарата и формированием особой клинической формы ГП, при которой поражаются гениталии [134]. Указанное обстоятельство обосновывает необходимость всестороннего обследования пациентов до начала лечения и регулярного отслеживания их состояния на всём протяжении терапии.

Переходя к ингибиторам янус-киназ (JAK), следует охарактеризовать сигнальный путь JAK–STAT, на который они воздействуют. Данный путь служит центральным звеном в передаче сигналов от цитокинов и в регуляции воспалительного ответа. Механизм разворачивается следующим образом: после связывания цитокина с соответствующим мембранным рецептором запускается внутриклеточный ферментный каскад, в котором задействованы янус-киназы (JAK1, JAK2, JAK3). Указанные киназы затем фосфорилируют белки семейства STAT (STAT1–STAT6), тем самым переводя их в транскрипционно-активное состояние.

Фосфорилированные STAT-белки димеризуются и транслоцируются в ядро, где регулируют экспрессию генов, связанных с иммунной активацией, пролиферацией и воспалением [135, 136].

Исследования биоптатов поражённой кожи пациентов с ГП выявили значимую гиперэкспрессию как JAK-киназ (в частности JAK1–JAK3), так и STAT-факторов по сравнению с интактной тканью, что подтверждает вовлечение данного сигнального пути в патогенез заболевания [79, 136].

В современной клинической практике для лечения ГП активно используются ингибиторы JAK различных поколений:

- Тофацитиниб характеризуется высокой специфичностью к JAK1 и JAK3;
- Руксолитиниб в большей степени воздействует на рецепторы JAK1 и JAK2;
- Барицитиниб является селективным ингибитором JAK1 и JAK2.

По данным исследований, применение тофацитиниба позволило достичь полной клинической ремиссии у пациентов с ГП в рамках 10 клинических испытаний, причём в четверти случаев результат достигнут уже на ранних этапах лечения [81]. Особый интерес представляет успешное использование руксолитиниба при лечении истинной полицитемии с прогрессирующей ГП: в обоих наблюдаемых случаях отмечено значительное улучшение состояния кожи [137].

В ряде случаев применение барицитиниба в дозе 4 мг/сут сопровождалось полным заживлением язв, а в настоящее время препарат проходит оценку в рамках контролируемого клинического исследования в комбинации с системными глюкокортикостероидами [138].

Хотя накопленный клинический опыт остаётся ограниченным, имеющиеся данные подтверждают потенциальную эффективность ингибиторов JAK при ГП, особенно у пациентов с сопутствующими гематологическими или аутоиммунными заболеваниями, у которых стандартные иммуносупрессивные схемы могут быть неэффективны или неприемлемы по профилю безопасности.

1.8.2. Местная терапия

Местная терапия является неотъемлемым компонентом комплексного ведения пациентов с ГП. Базовые принципы современного ухода за язвами и ранами, ориентированные на поддержание влажной среды, применимы и к ГП,

однако требуют существенной корректировки вследствие выраженного воспалительного компонента, болезненности и риска патергии. Основную задачу составляет баланс между контролем экссудации, профилактикой вторичной инфекции и минимизацией травматизации тканей. Выбор тактики зависит от фазы заболевания (воспалительная или репаративная), глубины поражения и объема экссудата [1, 12, 54].

Топические глюкокортикостероиды (ГКС) рассматриваются как терапия первой линии при легких или локализованных формах ГП. Механизм действия обусловлен подавлением провоспалительных медиаторов, ответственных за прогрессирование язвенного дефекта. Преимущественно используются препараты I класса активности, такие как клобетазола пропионат. В проспективном когортном исследовании монотерапия 0,05% кремом клобетазола пропионата у 49 пациентов продемонстрировала среднее время заживления 136 дней. Полная эпителизация в течение 6 месяцев была достигнута у 42,6% больных, однако у 21,1% из них впоследствии были зафиксированы рецидивы. Важным прогностическим фактором, влияющим на скорость заживления, признан исходный размер поражения [87]. В качестве дополнительной терапии также могут применяться менее активные препараты, например, метилпреднизолон, иногда в комбинации с сульфадиазином серебра [10, 66].

Топические ингибиторы кальциневрина: к данной группе относятся такролимус, пимекролимус и циклоспорин. Их действие основано на ингибировании активации и пролиферации Т-лимфоцитов, а также снижении продукции воспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-3, ИФН- γ) [10, 42].

Ретроспективный анализ подтверждает действенность монотерапии локализованных форм ГП 0,03% или 0,1% мазью такролимуса. В серии из пяти наблюдений полный ответ зафиксирован у каждого пациента, средний срок заживления составил 6 недель; переносимость была хорошей, за исключением преходящего ощущения жжения [139]. В рамках другого проспективного исследования (10 больных) среднее время эпителизации достигло 161 дня [66]. Положительные результаты показал и 0,5% раствор такролимуса [10]. С точки

зрения безопасности принципиальное значение имеет риск системного всасывания при обработке обширных открытых раневых поверхностей, что в единичных случаях способно вызвать обратимую почечную недостаточность [10,66].

Пимекролимус действует сходным путём, в том числе угнетая дегрануляцию тучных клеток, но отличается меньшей системной абсорбцией по сравнению с такролимусом. Доказательная база опирается на серии случаев, в которых заживление наступало в интервале 6–12 недель. Препарат может рассматриваться как альтернативный вариант при нетяжёлых локализованных формах либо как дополнительное средство при агрессивном течении заболевания [10,42].

Местное использование циклоспорина (в частности, аппликаций раствором для внутривенного введения) у больных с рефрактерными формами обеспечило полное заживление у трёх из четырёх пациентов в срок до 4 месяцев. Достоинством такого подхода служит отсутствие системных нежелательных явлений, типичных для перорального пути введения [10,140]. В экспериментах *in vitro* такролимус превосходит циклоспорин по эффективности [10].

Инфильтрация очагов кортикостероидами (триамцинолон, дексаметазон) либо метотрексатом допустима в качестве вспомогательной меры. Такой приём создаёт высокую локальную концентрацию лекарственного вещества при сведении к минимуму системной нагрузки. Однако манипуляция требует осмотрительности, поскольку сопряжена с риском механической травматизации ткани, местного раздражения и индукции феномена патергии, что может отсрочить заживление [10,12].

Для упорядочения местной терапии ран при ГП адаптирован алгоритм TIME (Tissue, Infection/Inflammation, Moisture, Edge) [54,88].

Расшифровка компонентов TIME:

- Т (Tissue) – характеристика тканей дна раны;
- I (Infection/Inflammation) – инфекционно-воспалительный компонент;
- М (Moisture) – влажностный режим (поддержание оптимального баланса влаги);
- Е (Edge) – оценка краевой зоны раны.

Ведение раневого ложа: в активную воспалительную фазу хирургическая некрэктомия категорически не рекомендована ввиду высокой вероятности патергической реакции.

Предпочтение отдается атравматичным методам санации: аутолитическому (гидрогели), ферментативному (коллагеназа) или биологическому (личиночная терапия) очищению [10, 107]. Это позволяет удалить фибрин и некротизированные ткани без механического повреждения здоровых областей.

Выбор повязок: необходимым условием является использование неадгезивных и высокоабсорбирующих материалов для контроля экссудата [88].

- Альгинатные повязки предпочтительны при кровоточащих язвах благодаря гемостатическим свойствам.
- Полиуретановые пены с силиконовым слоем эффективны при воспаленных язвах.
- Антимикробные повязки (содержащие серебро, полигексанид) целесообразны для снижения микробной обсемененности, особенно на фоне системной иммуносупрессии, когда риск вторичной инфекции повышен [10]. Систематический обзор подтверждает, что противомикробные и гиперосмолярные повязки являются наиболее распространенными в практике ведения ГП [114].
- Биоактивные материалы (коллагеновые пластины, заменители кожи) могут быть применены на этапе заживления при отсутствии выраженного воспаления и девитализации тканей [54, 88].
- Компрессионная терапия. При локализации процесса на нижних конечностях показано бинтование для уменьшения отека, экссудации и гипергрануляций. Оптимальным считается давление покоя около 20 мм рт. ст., что обеспечивает баланс между эффективностью и переносимостью [12, 54, 88, 141].
- Перспективные методы. Определенный потенциал в лечении хронических язв при ГП демонстрируют гель с протеином С и тимолол, однако требуется накопление дополнительной доказательной базы [30].

Топические антибактериальные препараты следует применять с осторожностью и не в качестве эмпирической терапии широкого спектра, чтобы предотвратить развитие резистентности микроорганизмов и потенциальное замедление репаративных процессов [10]. Их использование оправдано только при подтвержденной локальной инфекции.

Хирургические вмешательства при гангренозной пиодермии: определение оптимальной стратегии ведения пациентов с ГП – консервативной (медикаментозной) или хирургической – осуществляется индивидуально и зависит от ряда клинических факторов, включая размер язвенного дефекта, тяжесть течения заболевания и риск развития феномена патергии (ухудшения состояния вследствие травматизации тканей). В большинстве клинических случаев целесообразным представляется комбинированный подход. Центральная роль отводится медикаментозной терапии, преимущественно иммуносупрессивным препаратам, направленным на контроль аутоиммунного ответа. Хирургические манипуляции, такие как хирургическая санация (некрэктомия), пересадка кожи или терапия ран отрицательным давлением (NPWT), могут быть противопоказаны при обширных или быстро прогрессирующих язвах из-за высокого риска провокации патергии [10, 88]. Тем не менее, при наличии показаний хирургическое вмешательство должно выполняться квалифицированным специалистом (например, пластическим хирургом), имеющим опыт ведения пациентов с ГП. Важным условием является тщательный мониторинг состояния пациента и своевременная корректировка плана лечения на протяжении всего курса. Несмотря на сложность патологии, достижение положительных клинических исходов возможно при надлежащем сочетании медикаментозного и хирургического лечения [10, 66].

В ходе систематического поиска публикаций за период с 2018 по 2023 год было выявлено 24 релевантных исследования, посвященных тактике ведения пациентов, в том числе после хирургических вмешательств. В анализируемых работах рассматривались консервативная (n=15) и комбинированная (n=9) стратегии лечения. Применение консервативной терапии, основанной на

использовании кортикостероидов для купирования воспаления, позволило добиться полной ликвидации очагов поражения в большинстве исследований (13 из 15). Однако в ряде случаев сообщалось о развитии серьезных осложнений [12, 87]. Результаты применения комбинированного лечения, включающего как медикаментозную поддержку, так и хирургические методы (пересадка тканей, лоскутная пластика), оказались более гетерогенными. Если в двух ведущих исследованиях была продемонстрирована эффективность такого подхода [66, 109], то в других работах эффективность сочетанного лечения оценивалась как низкая. Четыре исследования выявили потенциальные преимущества хирургических методов (трансплантация, лоскуты, NPWT) с переменным успехом [16, 88, 93, 94], тогда как три работы указывали на риски ухудшения состояния и развития дополнительных осложнений вследствие хирургической агрессии [10, 87, 107].

Послеоперационная гангренозная пиодермия представляет собой сложное самовоспалительное заболевание, способное существенно осложнить послеоперационное восстановление. Ранняя диагностика и своевременное начало терапии имеют критическое значение, поскольку задержка в лечении может привести к обширному повреждению тканей и необходимости ненужных хирургических вмешательств [17, 88, 93, 94]. Исследования подчеркивают важность дифференциальной диагностики ГП с другими послеоперационными осложнениями, в частности с инфекционными процессами, которые могут иметь схожую клиническую картину, но требуют принципиально иных подходов к лечению [25, 43, 113].

1.8.3. Адювантные методы лечения

В качестве адъювантных методов изучаются терапия ран отрицательным давлением (NPWT) и гипербарическая оксигенотерапия (ГБО). NPWT применяется для подготовки и стабилизации раневого ложа перед пересадкой кожи, улучшая результаты в сложных случаях [8, 109]. ГБО способствует ускорению заживления за счет улучшения оксигенации гипоксизированных тканей, что критически важно

при тяжелых формах ГП, требующих быстрого закрытия раны. В одном из исследований применение ГБО привело к улучшению состояния у всех четырех пациентов, хотя полного выздоровления достигнуто не было.

Гипербарическая оксигенотерапия (ГБО). Данный метод хорошо зарекомендовал себя в качестве вспомогательной терапии, способствующей облегчению симптомов и заживлению ран. В описанном случае (Araujo et al.) применение ГБО в сочетании с кортикостероидами и азатиоприном позволило стимулировать формирование грануляционной ткани через 45 дней лечения глубокой обширной язвы с некрозом. Последующая пересадка аутокожи через 5 месяцев на фоне продолжения терапии прошла успешно, рецидивов не наблюдалось в течение 10 месяцев [10, 30, 109].

Терапия ран отрицательным давлением (NPWT). Метод считается полезным для стимуляции грануляции и подготовки раневого ложа. Almeida и соавт. продемонстрировали успешное приживление полнослойного кожного лоскута после 7 дней применения NPWT. На фоне усиленной терапии циклоспорином и кортикостероидами полная регрессия поражения сохранялась в течение 18 месяцев наблюдения [88, 109]. Eisendele и соавт. также отметили, что NPWT увеличивает приживаемость расщепленного кожного трансплантата, подчеркнув необходимость продолжения иммуносупрессивной терапии для профилактики рецидива [88, 94].

Биоинженерные конструкции. Chan и соавт. описали случай успешного лечения ГП на фоне язвенного колита с использованием трансплантата фетальной кожи крупного рогатого скота. В комбинации с системными кортикостероидами и локальным введением триамцинолона ацетонида по периферии раны, практически полное восстановление раневого ложа было достигнуто в течение 1 месяца [10, 30].

1.8.4. Применение низкотемпературной аргоновой плазмы в терапии гангренозной пиодермии

Современный этап развития медицины характеризуется внедрением инновационных технологий, направленных на оптимизацию репаративных процессов и сокращение сроков заживления язвенных дефектов. Тем не менее, регенерация язвенных дефектов протекает крайне медленно, что обуславливает необходимость поиска новых терапевтических стратегий.

В связи с этим перспективным направлением представляется использование низкотемпературной аргоновой плазмы (НАП). Среди значимых достоинств данного подхода следует выделить неинвазивность процедуры, обеспечение абсолютной асептики, благоприятный профиль безопасности и экономическую целесообразность использования. В клинической практике доказано, что обработка НАП ускоряет эпителизацию и оптимизирует рубцевание, эффективно подавляет рост патогенной микрофлоры (за счёт сочетанного бактерицидного и бактериостатического действия), а также достоверно снижает интенсивность болевого синдрома у пациентов. Вместе с тем, текущая доказательная база остается недостаточно сформированной: большинство опубликованных работ носят ретроспективный характер и базируются на экспертных оценках, тогда как рандомизированные контролируемые исследования практически отсутствуют [30, 109].

Глобальная исследовательская повестка в области лечения хронических язвенных дефектов направлена на разработку терапевтических подходов, способных одновременно подавлять микробную колонизацию и активировать процессы тканевого восстановления [30, 109]. В этом контексте перспективным вектором развития выступают технологии медицинской плазмы.

С физической точки зрения плазма представляет собой ионизированную газовую среду, содержащую смесь свободных электронов, катионов и анионов, что придает ей выраженные электрофизические свойства. Как четвертое агрегатное состояние материи (после твёрдого, жидкого и газообразного), она традиционно возникает

при экстремальном термическом воздействии на газ, однако в клинической практике применяются её низкотемпературные модификации, безопасные для биологических тканей. Исторически феномен ионизированного газа был верифицирован У. Круксом в 1879 году, однако сам термин «плазма» был введен в научный оборот американским исследователем Ирвингом Ленгмюром, удостоенным за свои открытия Нобелевской премии в 1932 году [142, 143]. В течение последующих десятилетий мировое научное сообщество сосредоточило усилия на изучении свойств ионизированного газа, ключевой характеристикой которого является квазинейтральность: суммарный заряд среды остается нулевым, несмотря на наличие свободных носителей заряда (протонов и электронов) [144]. Адаптация плазменных технологий из промышленного сектора в клиническую практику стала возможной благодаря накопленному массиву экспериментальных и теоретических данных [146]. Несмотря на существование различных классификаций (по степени ионизации, термодинамическому равновесию и температурному режиму), в биомедицине приоритет отдан низкотемпературной плазме атмосферного давления (НТАД) [147]. Изначальный всплеск исследовательской активности в 1990-х годах спровоцировали публикации, доказывающие бактерицидную эффективность НТАД [148]. Впоследствии спектр применения метода расширился: были подтверждены его возможности в области стерилизации поверхностей и ускорения заживления ран [149, 150]. На рубеже веков фокус сместился на взаимодействие плазмы с эукариотическими клетками. Экспериментально установлено, что контролируемое воздействие газового разряда модулирует иммунные реакции (в частности, фагоцитарную активность), стимулирует деление фибробластов и запускает программируемую клеточную гибель [143, 144, 150]. К середине 2000-х гг. выявлена избирательная цитотоксичность плазмы в отношении неопластических клеток, реализуемая как при прямом контакте, так и дистанционно – посредством плазма-активированных жидкостей. Последние накапливают долгоживущие реактивные формы кислорода и азота, включая пероксид водорода (H_2O_2), нитрит- (NO_2^-) и нитрат-ионы (NO_3^-), пероксинитрит ($ONOO^-$) и органические радикалы [143, 149, 150]. Интеграция

указанных достижений в первое десятилетие нового тысячелетия оформила самостоятельную междисциплинарную область – «плазменную медицину» [143, 148, 149]. Исторически первым медицинским применением плазмы стала стерилизация. Принципы антисептики, обоснованные И. Земмельвейсом и Дж. Листером в конце XIX века, позволили существенно снизить послеоперационную летальность [146, 147]. Однако современная клиническая практика сталкивается с проблемой распространения штаммов микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью, чувствительных лишь к ограниченному кругу дорогостоящих препаратов [143, 144]. Традиционные методы дезинфекции (химические реагенты, УФ-излучение), несмотря на доступность, обладают рядом ограничений: они не универсальны в отношении всех патогенов, а длительное использование агрессивных антисептиков персоналом может провоцировать аллергические реакции [143, 151].

В контрасте с указанными методами, плазменная обработка характеризуется высоким профилем безопасности для кожных покровов и слизистых оболочек [146, 147]. Воздействие плазменным потоком является бесконтактным и безболезненным, не вызывает формирования резистентности у микроорганизмов и сохраняет эффективность против высокорезистентных штаммов и грибковых спор независимо от длительности курса применения [143, 144, 151].

Новый этап развития плазменной медицины начался в 1974 году с внедрения в клиническую практику США плазменного скальпеля [148, 149]. В отечественной медицине активную работу по изучению и адаптации данного инструмента вели В.С. Савельев, О.К. Скобелкин, Г.И. Лукомский, А.И. Нечайный и другие исследователи [142, 146, 147]. Современное оборудование позволяет реализовывать два основных режима работы в зависимости от параметров плазменного потока:

1. Селективное удаление тканей: используется энергия низкотемпературной плазмы, разрушающая межклеточные связи без повреждения клеточных структур [143, 148, 150].

2. Коагуляция и диссекция: применяется поток с контролируемым термическим воздействием, позволяющий рассекать ткани, обеспечивать гемостаз и одновременно обеззараживать операционное поле [143, 146, 151].

Детальное изучение воздействия плазмы на течение раневого процесса позволило зафиксировать отчетливый биостимулирующий ответ. Применение ионизированного газа в физиотерапевтических параметрах ускоряет очищение раневой поверхности от некротизированных тканей и запускает механизмы восстановления [142, 146, 147]. Наивысшую результативность данный подход демонстрирует в дерматологической практике, обеспечивая сокращение сроков эпителизации язвенных дефектов [146, 147, 149].

Сегодня плазменные технологии включены в клинические протоколы множества стран, охватывая как хирургические направления, так и сферу эстетической медицины. Знаковым событием стало получение в 2008 году разрешения Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) на эксплуатацию аппарата Plasma Jet в косметологических целях [143, 148, 149].

Подводя итог, можно констатировать, что, имея более чем вековую историю наблюдений за плазмой как физическим феноменом, целенаправленное изучение ее медико-биологического потенциала стартовало лишь в конце XX – начале XXI столетия. Спектр прикладного использования плазменных потоков простирается от технологичной модификации поверхностей в промышленности до интраоперационной коагуляции и обработки мягкотканых структур. Несмотря на неполную расшифровку фундаментальных принципов взаимодействия «четвертого состояния вещества» с живыми системами, накопленный к рубежу веков объем эмпирических данных убедительно свидетельствует как о высокой терапевтической эффективности, так и о значительных перспективах интеграции плазменных решений в здравоохранение.

Под плазмой понимают газ в частично или полностью ионизированном состоянии, где концентрации положительных и отрицательных носителей заряда почти выравнены. Опираясь на температуру заряженных элементов, принято

разграничивать высокотемпературную (свыше 10^5 К) и низкотемпературную («холодную») разновидности. Ключевым интересом для биомедицины представляет неравновесная низкотемпературная плазма: в ее среде тяжелые частицы сохраняют температуру, сопоставимую с окружающей средой, тогда как электронный газ разогрет до высоких энергий [145, 148, 150].

Электронные столкновения в таком ансамбле продуцируют ионы, возбужденные состояния атомов и молекул. Образующиеся радикалы и иные реакционноспособные частицы индуцируют каскады химических превращений, сопровождающихся излучением фотонов. На данный момент для генерации НАП при атмосферном давлении разработано три базовые конфигурации устройств: «плазменная струя» (непрямое действие), «диэлектрический барьерный разряд» (прямое действие) и установки смешанного типа [143, 148, 150].

Критическим условием трансляции технологии НАП в реальную клиническую работу служит гарантия ее безвредности. Поскольку образование потока происходит строго в полости плазматрона, любое прямое электрическое или токсическое влияние на организм больного блокируется. Данное обстоятельство допускает проведение процедур даже у лиц с вживленными кардиостимуляторами [146, 147, 149]. Подтвержденный профиль безопасности лег в основу масштабного внедрения НАП как физиотерапевтического инструмента при терапии ран различного генеза [142, 146, 151].

Механизмы биологического действия низкотемпературной плазмы

Хотя физико-химические параметры НАП крайне привлекательны для биомедицины, целостная картина ее физиологических эффектов все еще находится в стадии формирования [30, 109, 148]. Базисная гипотеза, опирающаяся на серии экспериментов *in vitro* с прокариотическими и эукариотическими культурами, постулирует, что холодная атмосферная плазма провоцирует в межклеточном пространстве сдвиг баланса в пользу активных форм кислорода и азота (АФК/АФА). Переходя в жидкую фазу, эти метаболиты модулируют

окислительно-восстановительный гомеостаз клетки, затрагивая ее жизненный цикл и функциональную активность [144, 149, 150].

Доставляемые плазмой АФК и АФА запускают реакцию, напоминающую явление гормезиса – адаптационного отклика на слабые стрессовые факторы. Генно-белковая экспрессия демонстрирует высокую отзывчивость на воздействие НАП, при этом центральным звеном мобилизации антиоксидантной защиты клеток выступает транскрипционный фактор Nrf2 [30, 144, 149].

Обнаружена четкая корреляция между величиной энергетической экспозиции и результирующим клеточным ответом:

- Малые дозы (до $0,2 \text{ Дж/см}^2$) – преобладание пролиферативных процессов;
- Средний диапазон ($0,2\text{--}0,6 \text{ Дж/см}^2$) – отсутствие значимых сдвигов;
- Высокие дозы (свыше $0,6 \text{ Дж/см}^2$) – индукция апоптоза [148, 150, 151, 152].

По сравнению с прокариотами, эукариотические клетки характеризуются значительно более высокой устойчивостью к повреждающему воздействию НАП. Более того, при низкой мощности потока ответная реакция эукариотов выражается в ускорении клеточного деления и стимуляции неоангиогенеза [142, 144, 146, 147, 149].

В ряду свойств НАП одним из первых было выявлено и наиболее полно изучено её антипатогенное действие. Оно распространяется на широкий круг возбудителей, включая бактерии с множественной лекарственной устойчивостью (MRSA), вирусные частицы, а также грибковые культуры и их споры [143, 144, 146, 147, 149, 150]. При генерации плазмы с температурой в точке нанесения не выше $40 \text{ }^\circ\text{C}$ её антибактериальный эффект сопоставим с таковым у классических антисептических средств и достигает величины $3\text{--}5 \log_{10}$.

Результат зависит от временного промежутка обработки: в частности, восьмиминутное облучение обеспечивало снижение микробной обсемененности на $5 \log_{10}$ (гибель 99,999% колониеобразующих единиц) для культур золотистого стафилококка и кишечной палочки [143, 144]. Механизмы бактериального лизиса

сопряжены с разрушением мембранных структур, окислительным стрессом белковых молекул, фрагментацией нуклеиновых кислот [144, 148, 149, 150].

Течение раневого процесса включает стадии гемостаза, воспаления, пролиферации и реорганизации рубца [142, 146, 147, 151]. Производные кислорода и азота являются не только медиаторами воспаления, но и физиологическими регуляторами: они запускают каскад свертывания и служат хемоаттрактантами для факторов роста (PDGF, VEGF, TGF) [30, 148, 149]. Так, монооксид азота (NO) активирует изоформу TGF- β 1, стимулируя подвижность кератиноцитов, и модулирует сигнальный каскад MAPK, критичный для митотической активности [30, 148, 149].

Доклинические и клинические данные демонстрируют состоятельность подхода (модельные опыты на животных): Зафиксировано ускорение закрытия острых раневых поверхностей у грызунов на 40–50%, в том числе на фоне сахарного диабета 1 и 2 типа. Наблюдалось купирование воспалительной реакции и интенсификация синтеза коллагеновых волокон с пиком активности в период с девярых по пятнадцатые сутки [142, 144, 148].

Клинические исследования гнойно-некротических ран: Османов Э. Г. (2009) продемонстрировал, что дополнение стандартной терапии НАП достоверно сокращает сроки очищения раны, появления грануляций и начала эпителизации ($p < 0,05$) [146, 147, 151].

Сравнительные исследования: Грушко В. И. (2008) выявил статистически значимое уменьшение длительности отека тканей и гнойного отделяемого, а также более раннее появление грануляций в основной группе, получавшей НАП ($p < 0,001$) [146, 147, 151].

Дерматологические патологии: Эффективность НАП подтверждена при лечении рожи [146, 147], болезни Хейли–Хейли [149], вульгарного псориаза [30, 149] и зудящих дерматозов [149]. В частности, при псориазе отмечалось снижение индекса PASI на 75% в течение 2 недель и уменьшение микробной колонизации бляшек [30, 149].

1.9. Проблематика и обоснование настоящего исследования

Анализ данных научной литературы демонстрирует высокую эффективность и безопасность применения низкотемпературной плазмы при лечении ран различной этиологии, хронических язв и инфекционных поражений кожи. Метод способствует деконтаминации раневой поверхности, в том числе от антибиотикорезистентных штаммов, и стимулирует репаративные процессы за счет модуляции окислительно-восстановительного баланса и активации клеточной пролиферации.

Тем не менее, несмотря на широкое внедрение методики в дерматологии, в доступных источниках нам не встретились исследования, анализирующие эффективность НАП в комплексной терапии ГП.

Вышеизложенное обосновывает актуальность проведения собственного исследования, направленного на оценку эффективности и безопасности применения низкотемпературной аргоновой плазмы в комплексном лечении пациентов с ГП.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Принцип формирования групп исследования

Обследовано 50 больных (24 мужчин и 26 женщин в возрасте от 20 до 92 лет), наблюдавшиеся в клинике кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Университетской клинической больницы №2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с 2023 по 2025 годы.

В соответствии с целями и задачами исследования после проведенного обследования, включавшего тщательный сбор анамнеза в том числе семейного, гистологическое исследование биоптатов кожи, комплексное клинико-лабораторное обследование пациенты были произвольно разделены на две группы по 24 и 26 человек. Первой группе (n=24) была проведена комплексная терапия с применением низкотемпературной аргоновой плазмы «Плазморан» (курс лечения состоял от 7 до 14 процедур ежедневно и/или через день). Всем пациентам проводилось исследование особенностей микроциркуляции в краевой зоне язвы.

2.2. Критерии включения, невключения и исключения из исследования

Критерии включения:

- 1) пациенты с впервые установленным диагнозом гангренозная пиодермия;
- 2) установленный диагноз гангренозной пиодермии разных форм и различной давности процесса;
- 3) подписанное информированное добровольное согласие;
- 4) добровольное желание и наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании, согласие на обработку персональных данных;

- 5) возраст от 18 лет;
- 6) пациенты - обоего пола;

Критерии невключения:

- 1) возраст пациентов младше 18;
- 2) отсутствие подписанного информированного добровольного согласия;
- 3) несоответствие критериям включения;
- 4) наличие тяжёлой сопутствующей патологии, не позволяющей находиться в дерматологическом отделении;
- 5) наличие язвенно-некротических поражений кожи инфекционной или грибковой этиологии;
- 6) нежелание пациента участвовать в исследовании по каким-либо причинам.

Критерии исключения:

- 1) беременность и период лактации;
- 2) желание пациента прекратить участие в исследовании;
- 3) несоблюдение пациентом режима, назначенной схемы обследования и лечения;
- 4) заключение врача-исследователя о том, что дальнейшее участие пациента в исследовании наносит вред его здоровью.

2.3. Специальный метод исследования

Для объективной оценки состояния микроциркуляторного русла у всех пациентов применяли метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Внешний вид используемого аппарата показан на рисунке 6. Этот метод не требует инвазивного вмешательства, даёт высокоинформативные и объективные результаты и позволяет с достоверностью судить об уровне перфузии исследуемой ткани. Безопасность и неинвазивность ЛДФ в комбинации со спектральным анализом колебаний кровотока обусловили его широкое распространение в клинической практике при изучении микроциркуляции у человека.

ЛДФ-метод отличается высокой чувствительностью к сдвигам микрогемодинамики и выявляет нарушения в регуляторных звеньях микроциркуляторного русла, которые в дальнейшем подлежат коррекции. Указанные особенности делают его более предпочтительным по сравнению с альтернативными способами исследования: он не просто регистрирует уровень кровотока, но и позволяет оценить, насколько функционально сохранены механизмы его регуляции.

В основе данной медицинской технологии лежат новые диагностические подходы, учитывающие как быстрые, так и медленные колебания микрокровотока. Это повышает точность заключений о состоянии тканевой микроциркуляции.

Регистрацию ЛДФ-грамм проводили в стандартных условиях: температура воздуха в помещении составляла 22–24 °С, пациент находился в горизонтальном положении после 10–15-минутной адаптации. Результаты лазерной доплеровской флоуметрии, отражающие микроциркуляторный кровоток, приведены на рисунке 7. Обработка полученного сигнала включала выделение следующих основных статистических показателей:

- среднее значение перфузионного кровотока (M , перф. ед.) – характеризует усреднённый уровень микроциркуляции за время регистрации;
- среднеквадратичное отклонение (σ , перф. ед.) – отражает амплитуду колебаний кровотока;
- коэффициент вариации (Kv , %) – интегральный параметр, описывающий степень изменчивости перфузии и вазомоторную активность микрососудов.

При анализе расчётных параметров степень изменчивости перфузии ткани (флакса) оценивается с помощью коэффициента вариации (Kv), который рассчитывается по формуле: $Kv = (\sigma / M) \times 100\%$. Перечисленные расчётные показатели дают возможность комплексно охарактеризовать состояние гемомикроциркуляции.



Рисунок 6 – Аппарат для оценки микроциркуляции ЛАКК-ОП



Рисунок 7 – Оценка состояния микроциркуляторного кровотока с использованием ЛДФ

2.4. Методы лечения больных с гангренозной пиодермией

Всем пациентам проводилась терапия системными кортикостероидами (преднизолон с начальной дозой 0.5-1 мг/кг массы тела), дополненная поддерживающей медикаментозной терапией. При упорном течении заболевания назначался азатиоприн в дозировке 100 мг ежедневно. При наличии клинических показаний применялись НПВС, антибиотики, сосудистые и антигистаминные препараты. Локальная терапия включала антисептическую обработку раневых

поверхностей, использование эпителизирующих средств, коллагеновых материалов, сеток и гидрогелевых повязок. Дополнительно 24 пациентам проводилась процедура НАП с использованием устройства "Плазморан" (установка плазменно-дуговая хирургическая для лечения ран «Плазморан»). Режим воздействия включал установку источника плазмы на расстоянии 15-20 см от дефекта, продолжительность воздействия от 20 до 40 секунд с постепенным увеличением времени, режим работы В2. Курс составляет от 7 до 14 процедур ежедневно и/или через день.

Заявляемый способ лечения можно использовать на любом этапе лечения гангренозной пиодермии после стабилизации процесса вне зависимости от длительности течения заболевания.

Характеристика оборудования для генерации низкотемпературной аргонной плазмы

Отечественный плазменно-дуговой хирургический комплекс «Плазморан» (полный цикл разработки и производства – РФ) внесён в Государственный реестр медицинских изделий в 2016 году. Регистрация подтверждена свидетельством Росздравнадзора № РЗН 2016/4567 от 12.08.2016. Внешний вид комплекса «Плазморан» представлен на рисунке 8. Рассматриваемое оборудование применяют для комплексного лечения как свежих, так и длительно незаживающих раневых дефектов, в том числе при вторичном инфицировании. Помимо этого, аппарат позволяет выполнять широкий перечень хирургических манипуляций: рассечение мягких тканей, коагуляцию, эксцизию и селективное удаление нежизнеспособных или патологически изменённых участков (рисунок 8).

Конструкция устройства предусматривает шесть рабочих режимов, обозначенных как А1, А2, А3, В1, В2 и В3. В режимах с литерой «А» интенсивность плазменного потока умеренная, тогда как группа «В» соответствует повышенной выходной мощности. Цифровые индексы от 1 до 3 отражают градацию подачи газового потока: единица – минимальная интенсивность, тройка – максимальная. По данным производителя, при обработке поверхностных ран без глубоких

полостей наиболее целесообразно использовать режим В2. В этом режиме достигается оптимальное равновесие между лечебным действием и безопасностью для окружающих тканей.

Физические принципы функционирования

Функциональный принцип комплекса базируется на конверсии электрической энергии дугового разряда в тепло ионизированном газовом потоке, определяемого как низкотемпературная плазма. Рабочим телом выступает аргон – инертный одноатомный газ, получаемый из атмосферного воздуха методом низкотемпературной ректификации. Благодаря своей химической инертности, аргон не вызывает токсических или аллергических реакций, что обеспечивает высокий уровень биосовместимости и безопасность при взаимодействии с биологическими тканями. Проходя сквозь плазмотрон, аргон попадает под мощное воздействие электронного потока, в результате чего рождается плазма. Температура в зоне электрической дуги может достигать 15 000–18 000 К.

Вместе с тем сопло сконструировано таким образом, чтобы породить гидродинамически упорядоченный поток: непосредственно у среза сопла (0–5 мм) формируется стабильное ламинарное течение, которое затем переходит в турбулентную область. Именно она создаёт рассеянное и в то же время управляемое влияние на тканевые структуры.

Крайне важным для безопасности является стремительное падение температуры плазменной струи на выходе из прибора. Уже на удалении 5–7 см от сопла она не превышает 50–70 °С, благодаря чему глубокий термоожог здоровых тканей исключён. При дальнейшем отдалении (от 10 см) температура потока газа практически сравнивается с комнатной, полностью снимая всякий риск теплового повреждения соседних зон.

Механизмы терапевтического действия установки «Плазморан»

Лечебный эффект «Плазморана» строится на сочетанной работе трёх физических факторов, возникающих при контакте низкотемпературной аргоновой

плазмы с патологически изменёнными тканями. Указанные факторы действуют комплексно, оказывая многостороннее влияние на течение раневого процесса.

1. Газодинамический и термический компонент

Нагретая струя аргона вызывает активное испарение жидкой фракции экссудата непосредственно с поверхности раны, при этом механический контакт с тканью не требуется. Подобный бесконтактный метод приобретает особую значимость при работе с истончёнными, воспалёнными и легко травмируемыми участками: риск вторичного повреждения, который мог бы привести к образованию деформирующих рубцов или спаек, сводится к минимуму. Параллельно газовый поток эвакуирует продукты термической деструкции – денатурированные белки, фрагменты липидных мембран и бактериальные токсины, – предотвращая их накопление и тем самым снижая воспалительную нагрузку на раневое ложе.

2. Ультрафиолетовое излучение аргоновой плазмы

При генерации аргоновой плазмы возникает широкополосное электромагнитное излучение в диапазоне 80–3000 нм. Этот спектральный интервал охватывает ультрафиолетовую (в том числе средне-ультрафиолетовую область 200–300 нм), видимую и инфракрасную составляющие. Биологическая активность ультрафиолетовой составляющей раскрывается через несколько взаимосвязанных механизмов:

- Бактерицидный эффект: УФ-волны, пенетрируя в поверхностные тканевые слои (до 1 мм), инициируют в микроорганизмах каскад фотохимических нарушений. Среди них – димеризация тиминовых оснований ДНК, фотодеградация аминокислотных остатков и формирование сшивок между нуклеиновыми кислотами и протеинами. Совокупность этих поломок подавляет репликативные способности патогенов, делая их нежизнеспособными.

- Метаболическая стимуляция: облучение усиливает ионную проницаемость клеточных мембран, что интенсифицирует внутриклеточный метаболизм и запускает энергетические каскады.

- Обезболивающее действие: происходит угнетение возбудимости ноцицептивных окончаний, выражающееся в падении мембранного потенциала покоя и росте порога генерации болевого сигнала. Итогом становится клинически значимое ослабление болевого синдрома.

- Усиление микроциркуляции: в толще дермы развивается локальная гиперемическая реакция, сопряженная с приростом уровня гемоглобина, что формирует оптимальный фон для активации репаративных процессов.

3. Функциональная герметизация микрососудистого русла

Локальный нагрев в сочетании с направленным потоком газа коагулирует мелкие кровеносные и лимфатические капилляры, не требуя ни электрохирургической аппаратуры, ни механического вмешательства. В результате описанного воздействия уменьшается интенсивность экссудации, снижается кровоточивость и выраженность лимфореи. Это, в свою очередь, ускоряет переход к формированию сухого и стабильного раневого ложа, которое служит основой для последующего заживления рубцеванием.

Аппарат «Плазморан» даёт возможность одновременно реализовать несколько лечебных эффектов разной направленности: бесконтактное обезвоживание раневой поверхности, фотодезинфекцию (благодаря ультрафиолетовому излучению), стимуляцию микроциркуляторного русла и клеточного обмена, а также функциональную облитерацию микрососудов.

Мультимодальный подход, реализуемый данной технологией, открывает широкие перспективы для лечения сложных клинических ситуаций. В первую очередь это касается хронических, инфицированных и плохо заживающих ран, в том числе язвенных дефектов, наблюдаемых при гангренезной пиодермии и других нейтрофильных дерматозах.

Преимущества метода – минимальная травматичность, снижение риска вторичной инфекции, возможность избежать системной антибиотикотерапии и улучшение качества рубцевания – открывают широкие перспективы для его применения в дерматологии, общей хирургии, а также в комбустиологии.



Рисунок 8 – Плазменно-дуговой хирургический комплекс «Плазморан»

Методика применения

Процедура выполняется путём направления потока аргоновой плазмы на язвенный дефект с расстояния 15–20 см. Начальная длительность экспозиции составляет 20 секунд с последующим индивидуальным увеличением до 40 секунд по мере толерантности тканей. Режим обработки – В2. Курс включает от 10 до 15 ежедневных процедур. Проведение процедуры НАП показано на рисунке 9.

Разработанный способ может применяться на любом этапе терапии гангренозной пиодермии, после стабилизации процесса, независимо от длительности течения заболевания.



Рисунок 9 – Проведение процедуры НАП

2.5. Оценка эффективности проводимой терапии

Клиническая эффективность проводимой терапии оценивалась по следующим критериям:

- значительное улучшение – отмечалось рубцевание очагов более, чем на 50%: формируется атрофический или гипертрофический рубец, часто с гипер- или гипопигментацией. Рубец может быть уплощённым, крайне редко формируется атрофический рубец;

- улучшение – прекращение прогрессирования заболевания (рубцевание менее 50% от общей площади поражения: формируется зрелая грануляционная ткань, заполняющая язвенный дефект);
- незначительное улучшение – частичное прекращение прогрессирования заболевания (уменьшается боль, отёк, отсутствует тенденция к росту ГП. Появляются признаки грануляции и рубцевание менее 30% от общей площади поражения);
- отсутствие эффекта – отсутствие положительного эффекта на фоне проводимой терапии.

Отдаленные результаты прослеживались в течение 2-х лет.

2.6. Статистическая обработка данных

Статистический анализ результатов исследования выполнялся с использованием программного обеспечения «Microsoft Excel» и специализированных библиотек для статистической обработки данных на Python. При описании выборок применялись как описательные (дескриптивные), так и инференциальные (выводные) статистические методы. Категориальные переменные представлялись в виде абсолютных частот и соответствующих процентных долей. Распределения количественных показателей визуализировали с помощью гистограмм и ящичковых диаграмм (box plots). Для анализа парных наблюдений применяли диаграммы рассеяния и линейные графики. Неопределённость точечных оценок характеризовали через построение доверительных интервалов (ДИ). В случае бинарных признаков доверительные интервалы для их долей вычисляли по методам Клоппера–Пирсона и Уилсона (Wilson interval). Когда требовалось непараметрически оценить ДИ для произвольных статистик, обращались к бутстрапу (bootstrap) с числом повторных выборок, равным 10000.

При анализе различий долей бинарного признака между независимыми группами применяли точный критерий Фишера. Этот критерий особенно полезен

при небольшом объёме выборок или при неравномерном распределении частот в клетках таблиц сопряжённости. Чтобы количественно оценить связь между категориальными переменными, вычисляли коэффициент взаимной сопряжённости V Крамера (Cramér's V). Данный коэффициент позволяет измерить тесноту связи вне зависимости от размерности таблицы сопряжённости.

В случае бинарных признаков дополнительно вычислялось отношение шансов (odds ratio, OR) с соответствующим 95 % доверительным интервалом, что обеспечивало как оценку направления, так и степени ассоциации между исследуемыми факторами. Критический уровень статистической значимости во всех процедурах проверки гипотез принимался равным $\alpha = 0,05$.

ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании приняли участие 50 больных, страдающих язвенной формой гангренозной пиодермией в возрасте от 20 до 92 лет, из них 26 (52%) женщин и 24 (48%) мужчин.

Всем пациентам назначался полный комплекс диагностических процедур: углубленный сбор анамнестических сведений (в том числе семейного анамнеза), гистологическая верификация кожных биоптатов, а также всестороннее клинико-лабораторное обследование. Его задачами выступали дифференциальная диагностика язвенно-некротических дерматозов, идентификация сопутствующей системной патологии и факторов, модифицирующих прогноз.

Программа обязательного лабораторного минимума охватывала клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, оценку гемостатического звена (коагулограмму), электрофоретическое разделение сывороточных белков, количественное определение С-реактивного белка и ревматоидного фактора, а также серологическое исключение ВИЧ-инфекции, сифилиса и вирусных гепатитов В и С.

Расширенное иммунологическое тестирование выполнялось по клиническим показаниям, которые определялись характером дерматоза и предполагаемой степенью системного вовлечения. В него входили: определение титров антинуклеарных антител (АНА), цитоплазматических и перинуклеарных антинейтрофильных цитоплазматических антител (цАНЦА, пАНЦА), а также количественная оценка уровня D-димера.

Для исключения ассоциированной воспалительной патологии кишечника использовались: анализ кала на скрытую кровь, измерение концентрации фекального кальпротектина, выявление антител к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). При наличии соответствующих клинических оснований выполнялось эндоскопическое исследование дистальных отделов толстой кишки – ректороманоскопия или колоноскопия.

Инструментальный блок дополняли ультразвуковое сканирование органов брюшной полости, дуплексное исследование артериального и венозного русла, рентгенография грудной клетки, а также онкоскрининг, проводимый с учетом возрастных нормативов и индивидуальных факторов риска.

Пациенты были произвольно разделены на две группы по 24 и 26 человек. Первой группе (n=24) была проведена комплексная терапия с применением низкотемпературной аргоновой плазмы «Плазморан» (курс лечения состоял от 7 до 14 процедур ежедневно и/или через день). Всем пациентам проводилось исследование особенностей микроциркуляции в краевой зоне язвы. В каждой группе был проведен всесторонний анализ показателей тяжести заболевания, а также исследование количественных (возраст, возраст при дебюте заболевания, длительность заболевания до постановки диагноза, количество локализаций, ДИКЖ, Pain detect, M (величина среднего потока перфузии крови), σ (флекса) (среднеквадратичное отклонение) и категориальных (локализация очагов поражения, наличие провоцирующего фактора, эффективность проводимой терапии, побочные явления от проводимой терапии) потенциальных факторов. Проведено сравнение полученных результатов пациентов с ГП, получавших комплексное лечение с применением НАП (1 группа) и пациентов с ГП, получавших стандартное лечение (2 группа), с целью выявления эффективности комплексной терапии с применением НАП по сравнению с традиционными методами ведения без применения НАП у пациентов с ГП.

3.1. Клиническая характеристика больных

Среди 50 больных с диагнозом ГП 24 мужчин и 26 женщины в возрасте от 20 до 92 лет (средний возраст с 95% ДИ составил 59,3 года (54,4-64,3)). Распределение пациентов по возрасту представлено на рисунке 10.

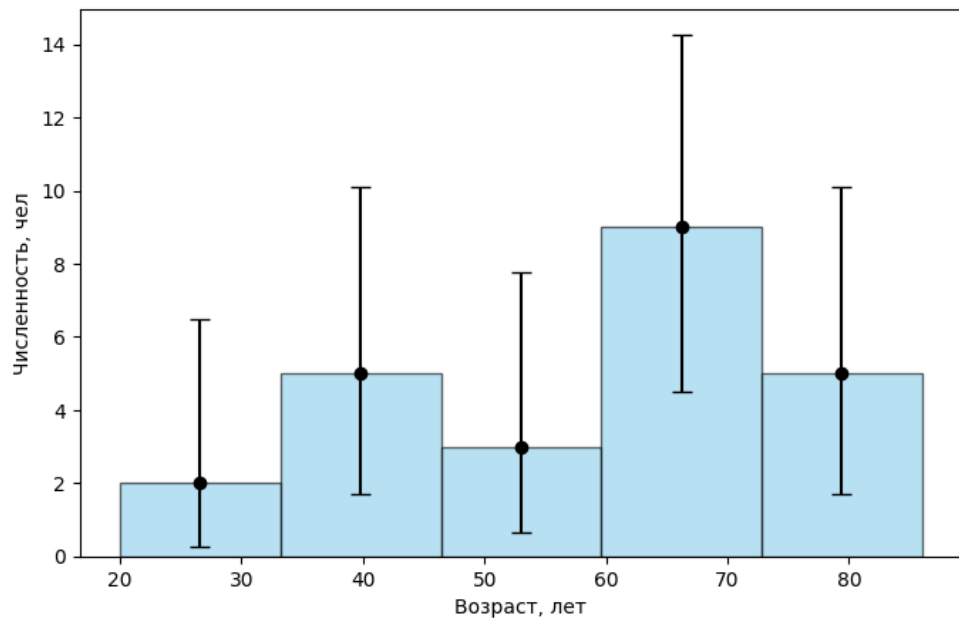


Рисунок 10 – Гистограмма распределения возраста пациентов с ГП с 95% ДИ численности групп. Используем Clopper–Pearson interval, так как количество человек в группах меньше 30

Средний срок заболевания до установления диагноза ГП составил 3,48 года (41,76 мес) (Me с 95% ДИ, 31,1-52,4 мес), максимальная длительность до постановки правильного диагноза - 17 лет (204 месяцев). Распределение длительности болезни до постановки диагноза показано на рисунке 11.

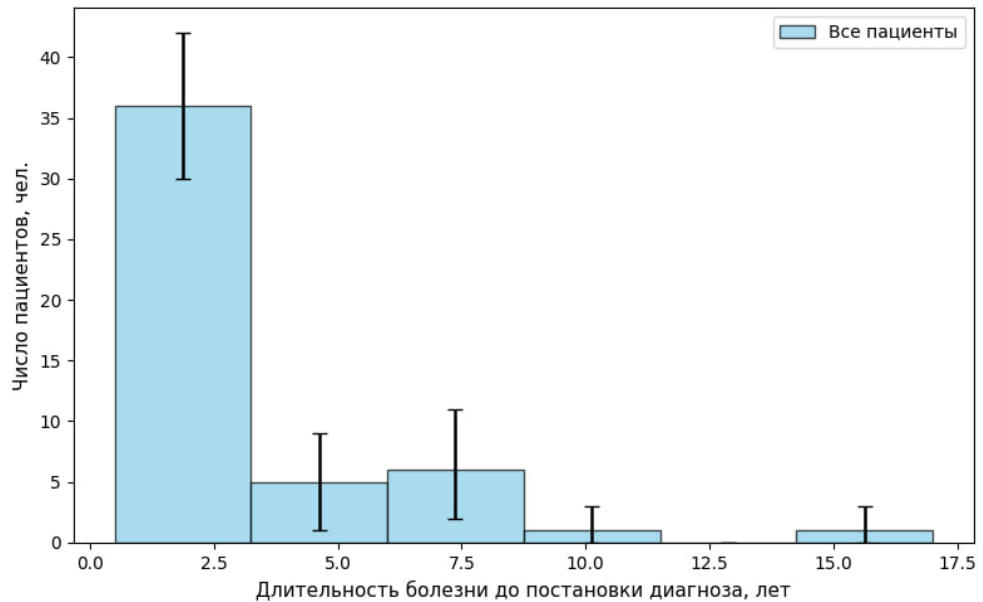


Рисунок 11 – Гистограммы распределения длительности болезни до постановки диагноза ГП с 95% ДИ численности групп

У большинства пациентов (35 человек, или 70%) язвы локализовались в области голеней. В области бедра было зафиксировано поражение у 10 пациентов (20%), в области живота – у 6 пациентов (12%). Поражение наружных половых органов (паховая область, молочные железы) отмечалось в 6 случаях (12%), ягодицы и стопы были поражены у 3 пациентов каждый (по 6%). Поражение лица, подмышечных впадин и спины наблюдалось по одному случаю (2% каждого участка). У 14 пациентов (28%) диагностировано одновременное существование нескольких язв на различных участках тела.

При изучении клинико-anamnestических данных установлено, что травма в качестве провоцирующего фактора выявлена в 11 случаях (22%), а вирусное заболевание выступило провоцирующим фактором в 2 случаях (4%). Провоцирующие факторы в виде приема препаратов, способствующих развитию ГП, были зафиксированы у 5 пациентов (10%). Синдромальная форма ГП (PASH, PASS) диагностирована у 3 пациентов (6%).

Все 50 пациентов с ГП (100%) получали системные глюкокортикостероиды (ГКС) в качестве терапевтического средства. Монотерапия осуществлялась у 29

пациентов (58%), а комбинированная терапия с азатиоприном проводилась у 21 пациента (42%).

3.2. Сравнение групп по количественным дискретным признакам

Проведено сравнение полученных результатов пациентов с ГП, получавших комплексное лечение с применением НАП (1 группа, n=24), и пациентов с ГП, получавших стандартное лечение (2 группа, n=26). Анализ включал оценку распределения пациентов по количеству локализаций патологического процесса в каждой из групп. Распределение пациентов по количеству локализаций в группе 1 представлено в таблице 9.

Для проведения сопоставимого анализа аналогичные данные по контрольной группе систематизированы отдельно. Распределение пациентов по количеству локализаций в группе 2 представлено в таблице 10.

Таблица 9 – Распределение пациентов по количеству локализаций в группе 1

| № п/п | Число локализаций, ед. | Число пациентов | |
|-------|------------------------|----------------------|------------------------------------------------|
| | | Человек с 95%-ным ДИ | В % к общей численности пациентов с 95%-ным ДИ |
| 1. | 1 | 15 19 23 | 63 79 95 |
| 2. | 2 | 0 3 6 | 0 13 25 |
| 3. | 3 | 0 1 3 | 0 4 13 |
| 4. | 4 | 0 1 3 | 0 4 13 |
| | Всего | 24 | 100 |

Таблица 10 – Распределение пациентов по количеству локализаций в группе 2

| № п/п | Число локализаций, ед. | Число пациентов | |
|-------|------------------------|----------------------|------------------------------------------------|
| | | Человек с 95%-ным ДИ | В % к общей численности пациентов с 95%-ным ДИ |
| 1. | 1 | 12 17 22 | 46 66 85 |
| 2. | 2 | 1 4 8 | 4 15 30 |
| 3. | 3 | 1 4 8 | 4 15 30 |
| 4. | 5 | 0 1 3 | 0 4 12 |
| | Всего | 20 | 100 |

Нулевая гипотеза не отвергается на уровне значимости 0.05 и свидетельствует о том, что группы статистически значимо не различаются по числу локализаций. Р-значение критерия Манна-Уитни равно 0.268. Сравнительное распределение пациентов по количеству локализаций в группах представлено на рисунке 12.

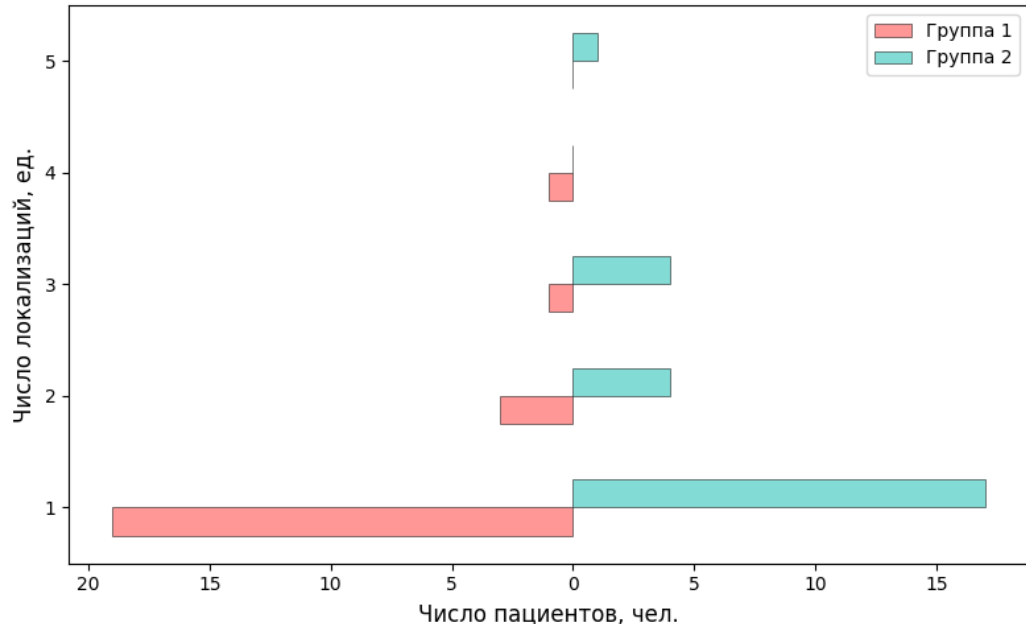


Рисунок 12 – Горизонтально-группированная столбчатая диаграмма-распределение пациентов по количеству локализаций в группах

Распределение числа локализаций поражения у пациентов в двух изучаемых группах статистически не различается. Несмотря на то, что в группе 1 преобладают пациенты с одной локализацией (медиана – 1, доля – около 79% с 95% ДИ от 63% до 95%), а в группе 2 также наблюдается схожая тенденция (66% с 95% ДИ от 46% до 85%), различия между группами не достигают статистической значимости.

Это подтверждается результатами непараметрического теста Манна–Уитни: $p = 0,268$, что превышает принятый уровень значимости $\alpha = 0,05$. Следовательно, нулевая гипотеза о равенстве распределений числа локализаций в двух группах не отвергается.

Таким образом, можно заключить, что обе группы сопоставимы по количеству локализаций патологического процесса, и наблюдаемые различия в распределении (например, немного большая доля пациентов с одной локализацией в группе 1 носят случайный характер и не отражают истинных различий в популяциях.

3.3. Оценка показателей микроциркуляторного русла

Влияние терапии НАП на вазомоторную активность микрососудов, оценённую по интегральному показателю вариаций K_v . Динамика показателей микроциркуляции (M , σ , K_v) до и после лечения в обеих группах представлена на рисунках 13–33.

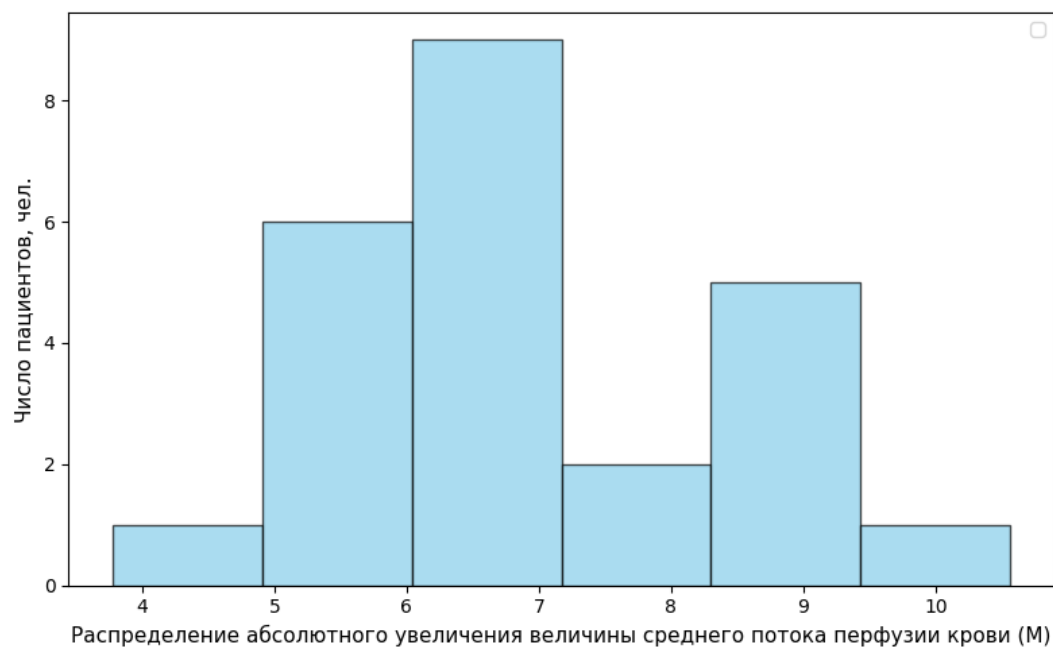


Рисунок 13 – Гистограмма распределения абсолютного увеличения величины среднего потока перфузии крови в 1 группе

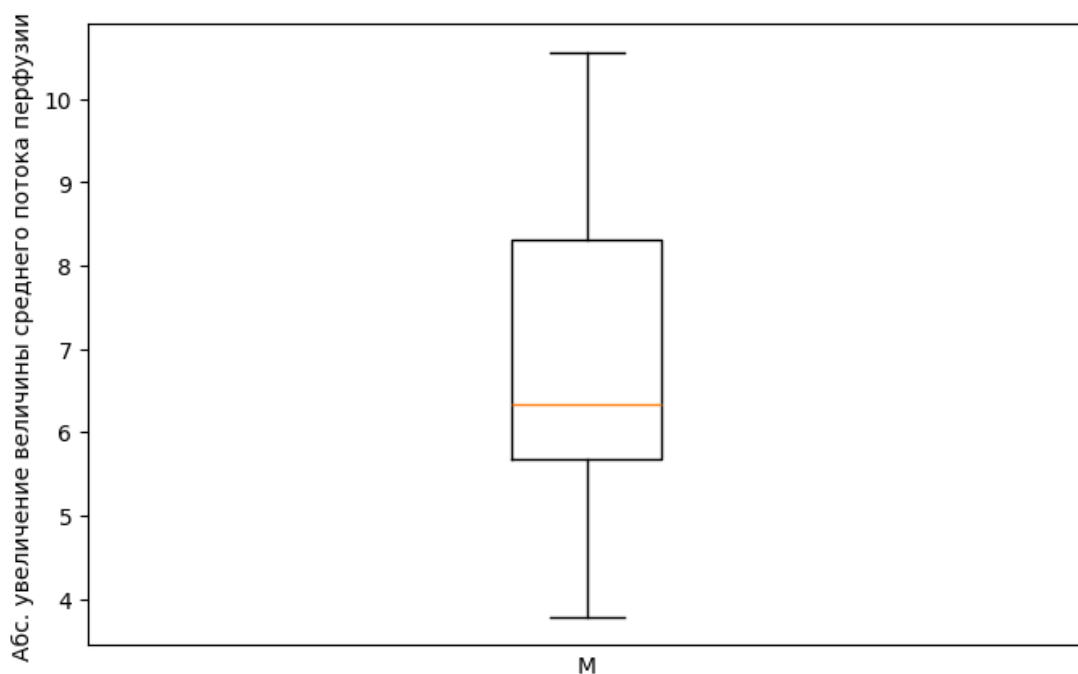


Рисунок 14 – Абсолютное увеличение величины среднего потока перфузии в 1 группе

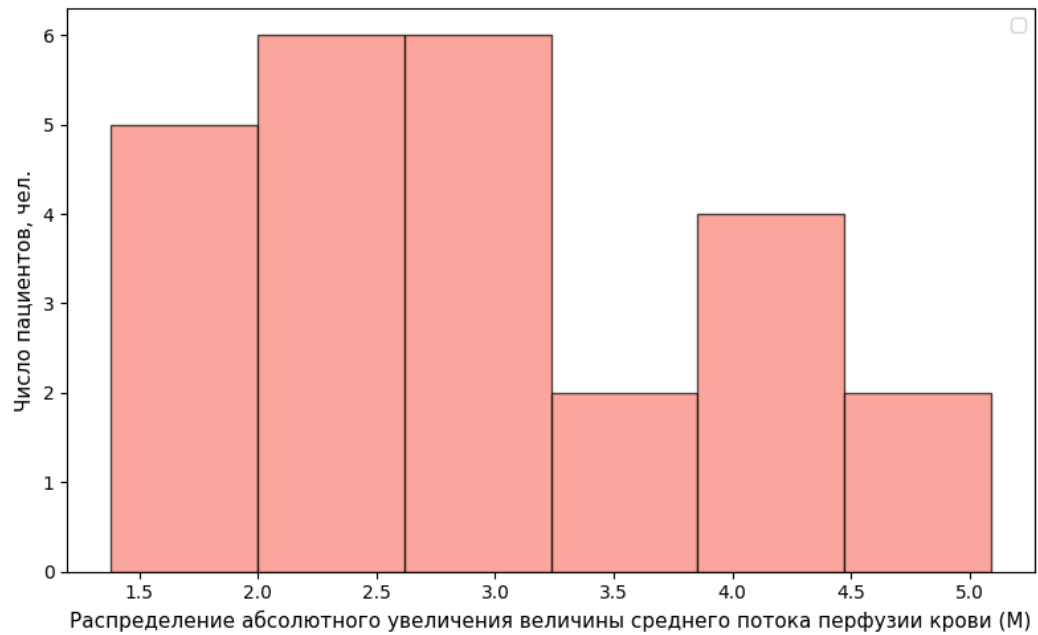


Рисунок 15 – Гистограмма распределения абсолютного увеличения величины среднего потока перфузии крови во 2 группе

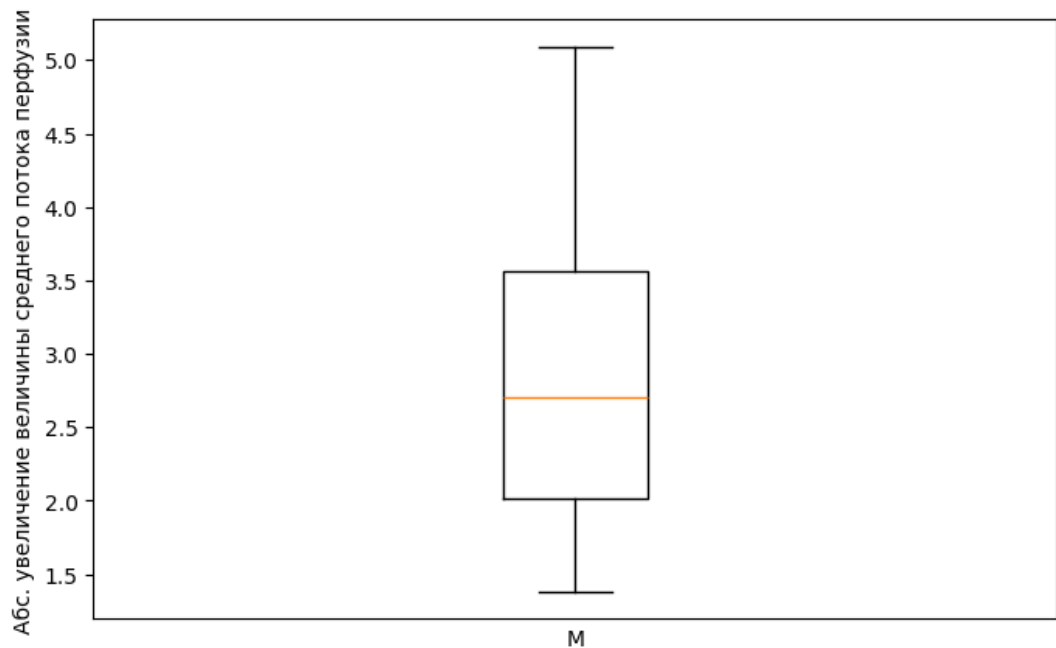


Рисунок 16 – Абсолютное увеличение величины среднего потока перфузии во 2 группе

Представленные гистограммы распределения абсолютного прироста среднего потока перфузии (M) демонстрируют различия в характере ответа

микроциркуляторного русла на проводимую терапию. В 1-й группе наблюдается смещение распределения в сторону более высоких значений прироста, что свидетельствует о большей однородности положительного ответа на терапию НАП. Во 2-й группе распределение носит более пологий характер с большей дисперсией, что может отражать вариабельность индивидуального ответа на стандартную терапию.

Следует отметить, что абсолютные значения прироста M в основной группе в среднем превышают аналогичные показатели контрольной группы, что коррелирует с клинически регистрируемым улучшением трофики тканей и ускорением репаративных процессов. Полученные данные согласуются с известными представлениями о модулирующем влиянии НАП.

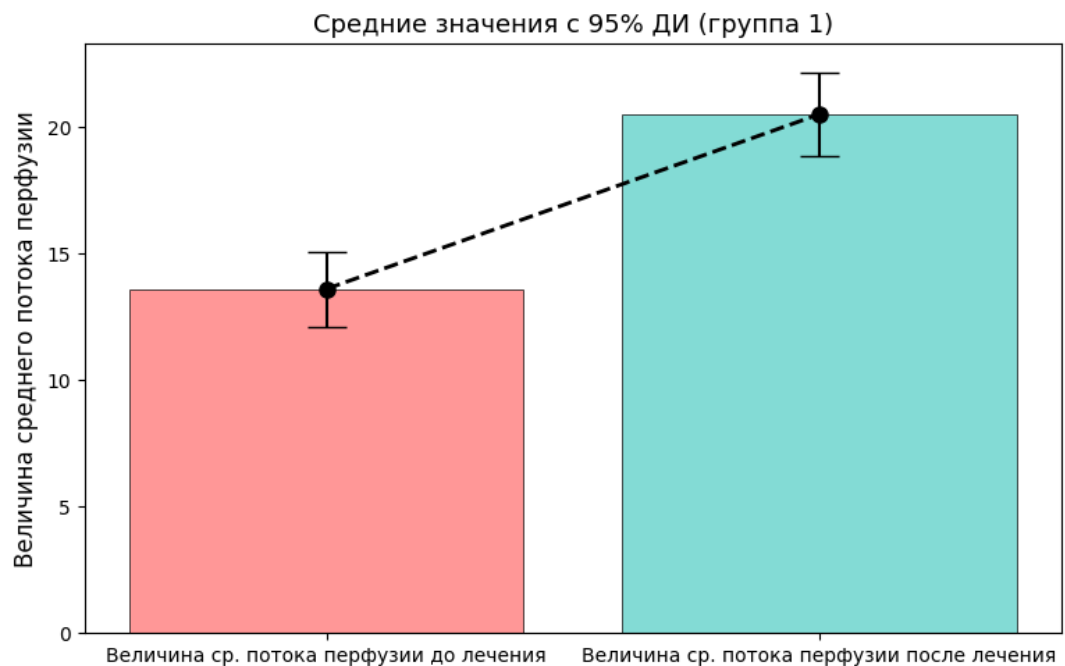


Рисунок 17 – Величина среднего потока перфузии до и после лечения в 1 группе

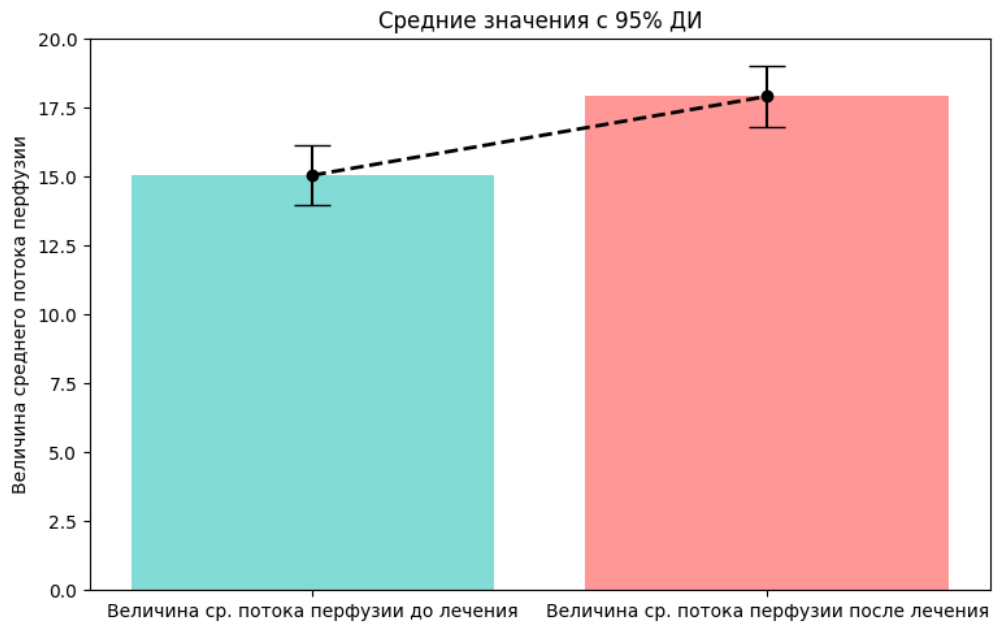


Рисунок 18 – Величина среднего потока перфузии до и после лечения во 2 группе

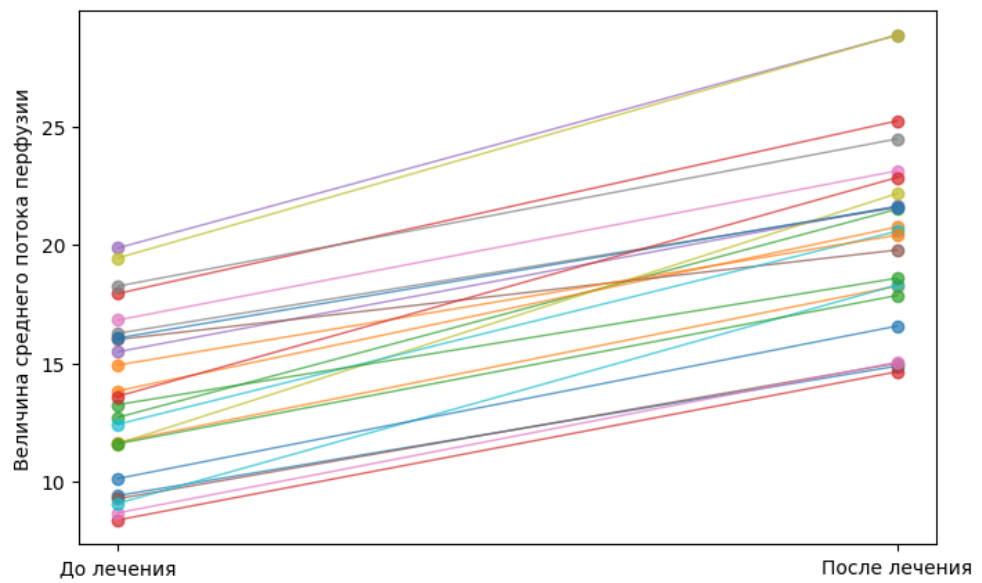


Рисунок 19 – Величина среднего потока перфузии до и после в 1 группе

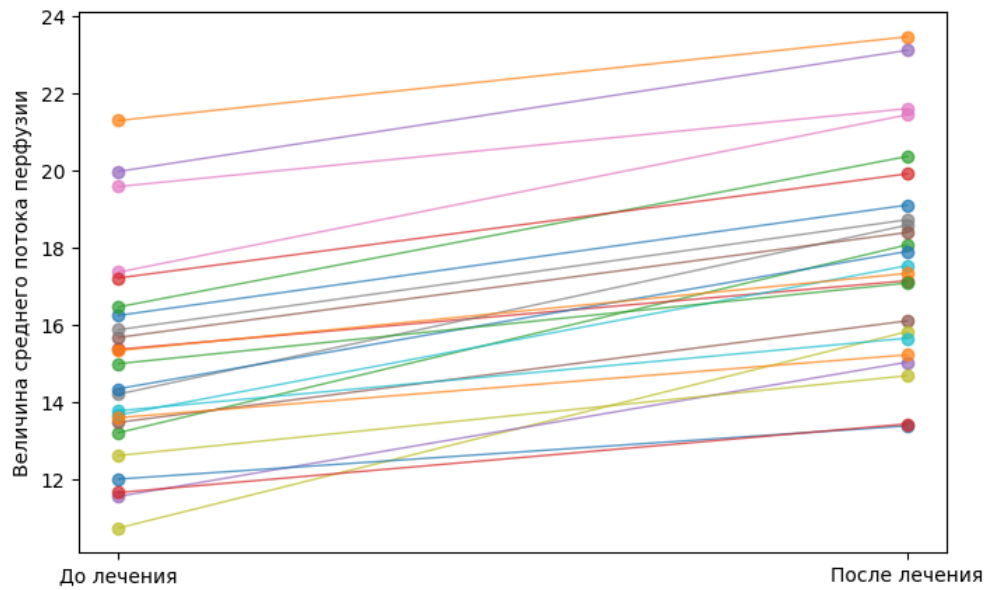


Рисунок 20 – Величина среднего потока перфузии до и после во 2 группе

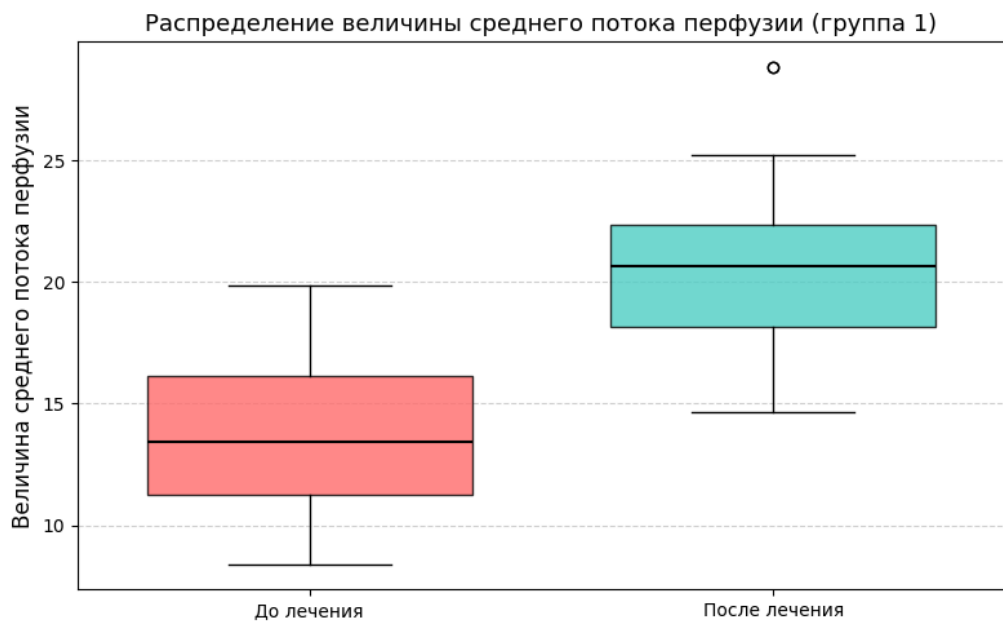


Рисунок 21 – Величина среднего потока перфузии до и после в 1 группе

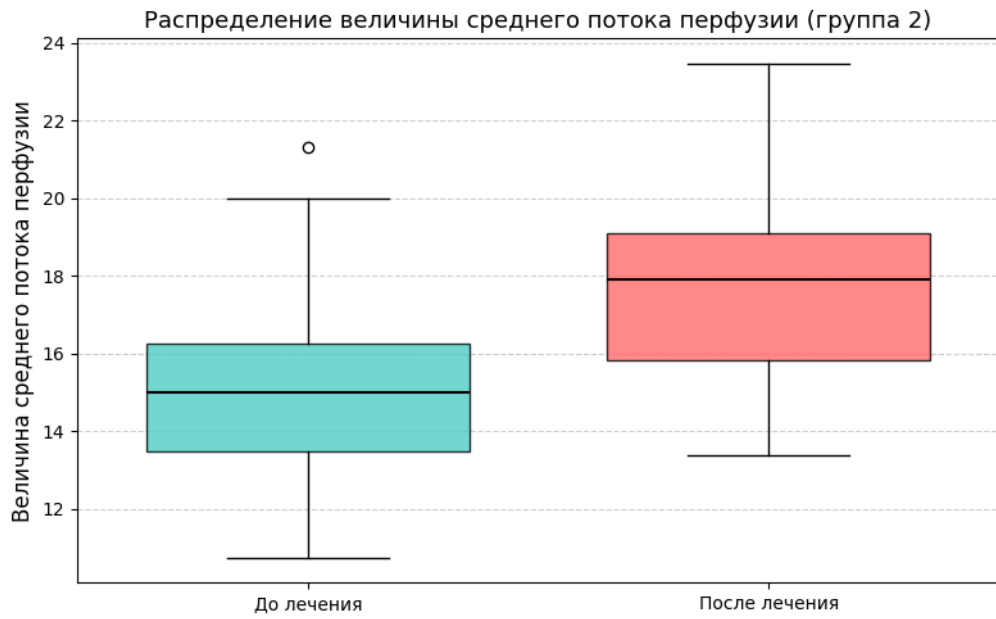


Рисунок 22 – Величина среднего потока перфузии до и после во 2 группе

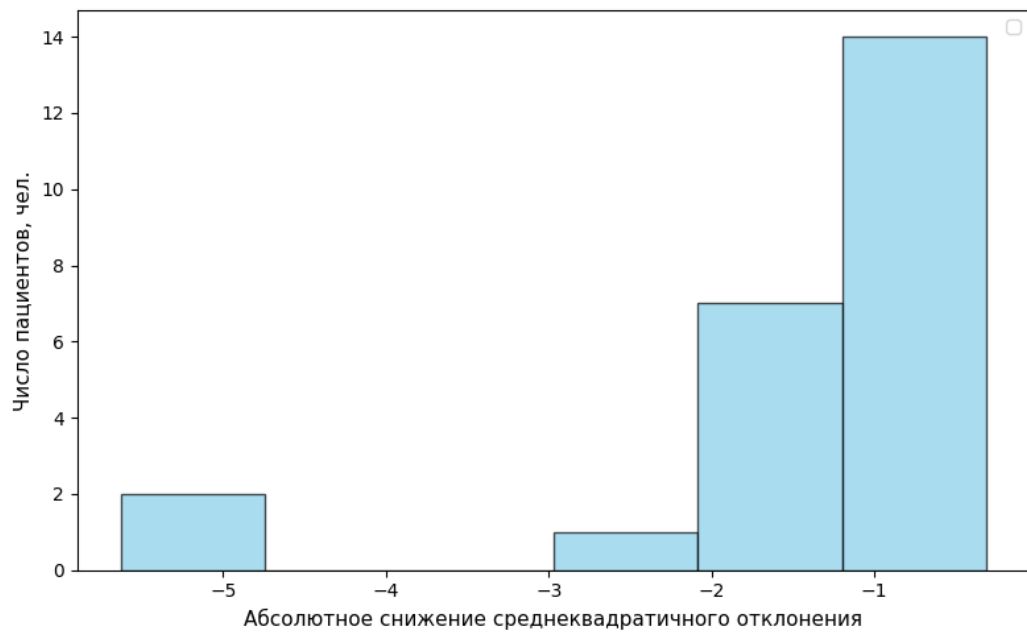


Рисунок 23 – Абсолютное снижение среднеквадратичного отклонения в 1 группе

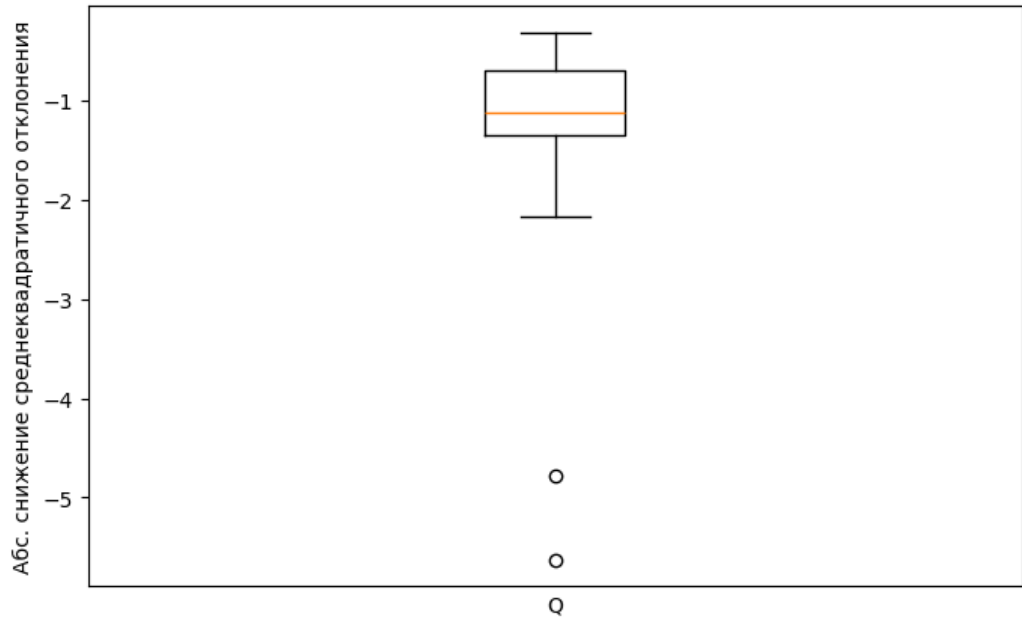


Рисунок 24 – Абсолютное снижение среднеквадратичного отклонения в 1 группе

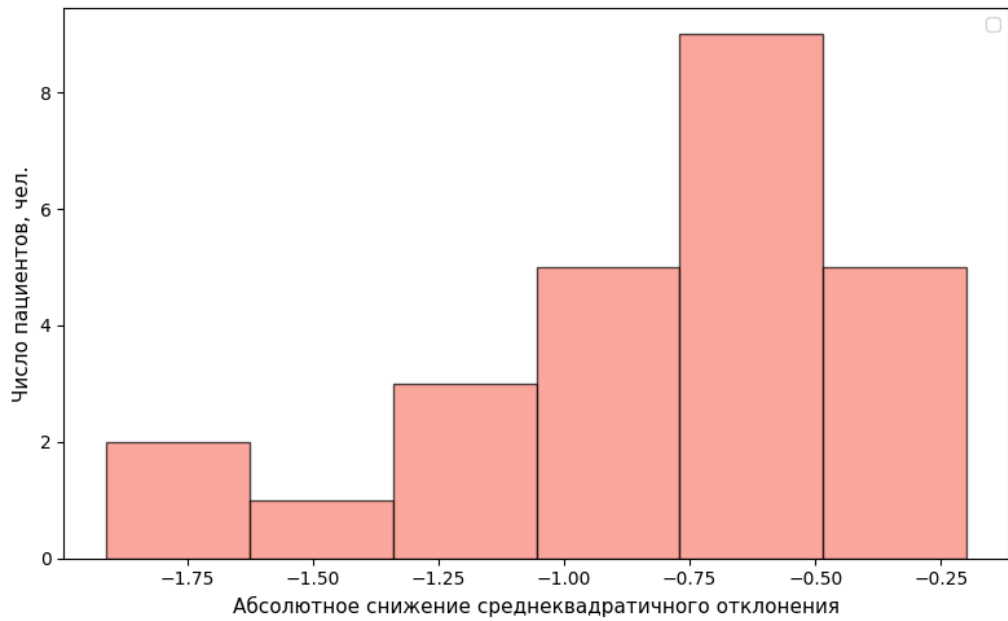


Рисунок 25 – Абсолютное снижение среднеквадратичного отклонения во 2 группе

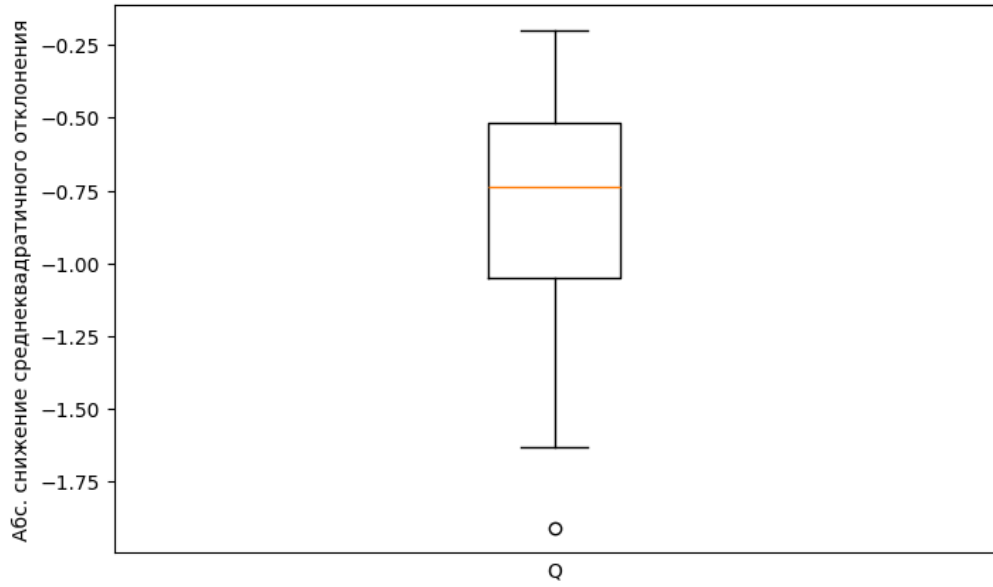


Рисунок 26 – Абсолютное снижение среднеквадратичного отклонения во 2 группе

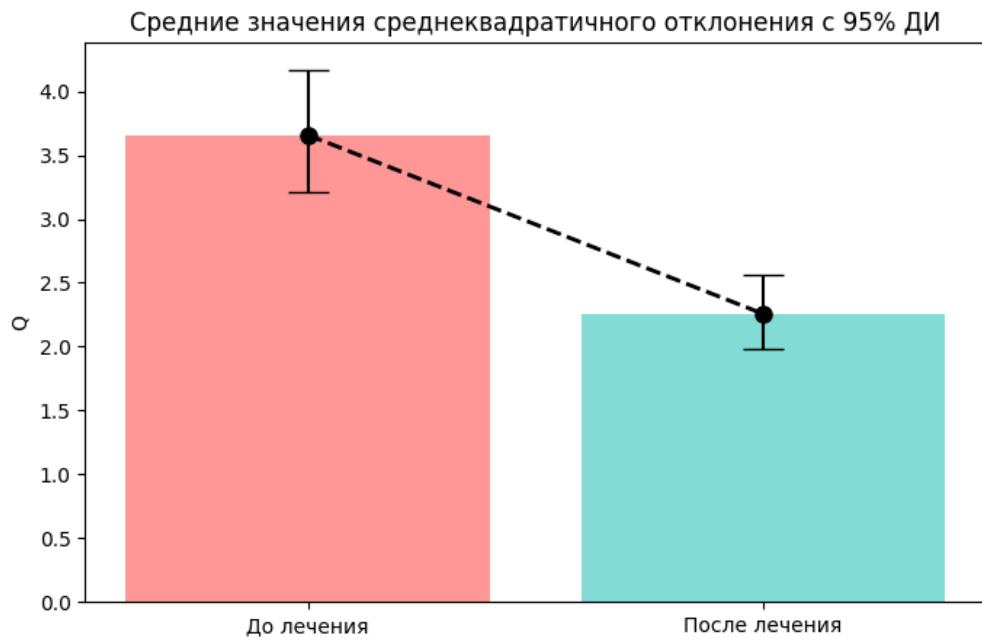


Рисунок 27 – Среднеквадратичное отклонение до и после лечения в 1 группе

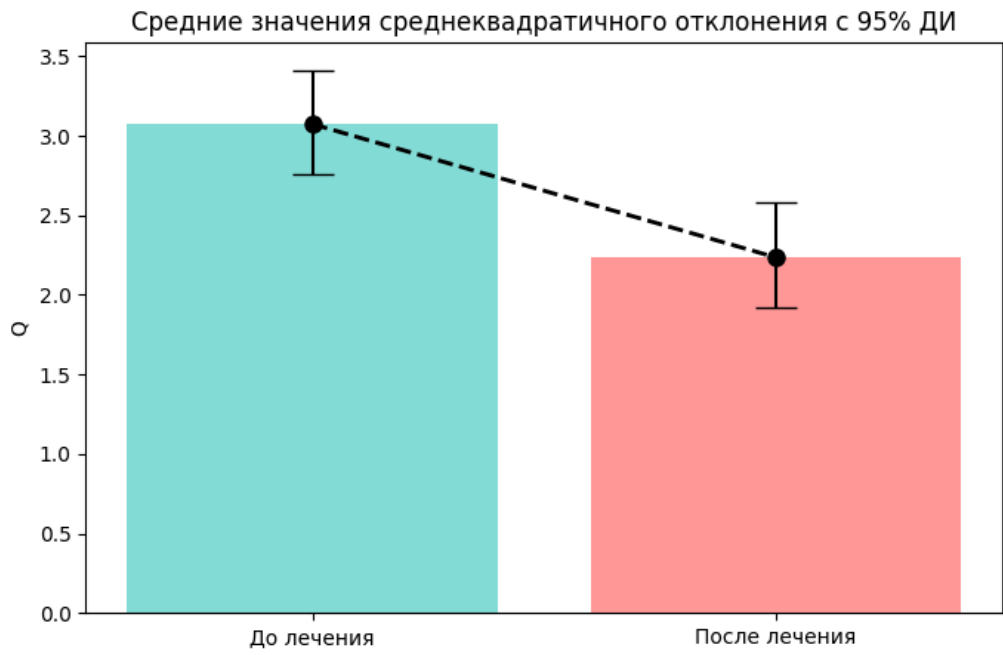


Рисунок 28 – Среднеквадратичное отклонение до и после лечения во 2 группе

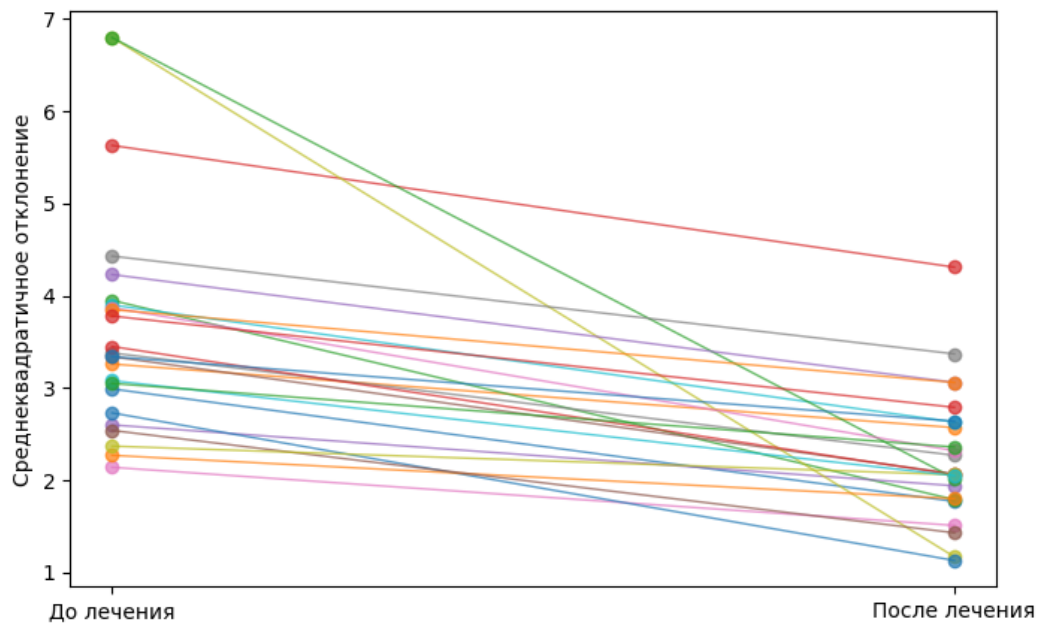


Рисунок 29 – Среднеквадратичное отклонение до и после лечения в 1 группе

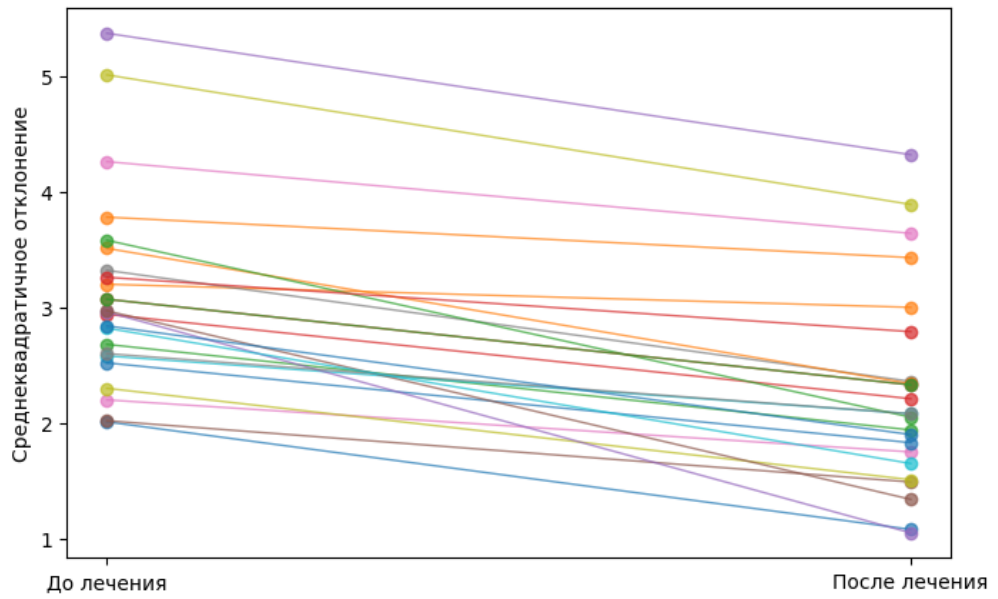


Рисунок 30 – Среднеквадратичное отклонение до и после лечения во 2 группе

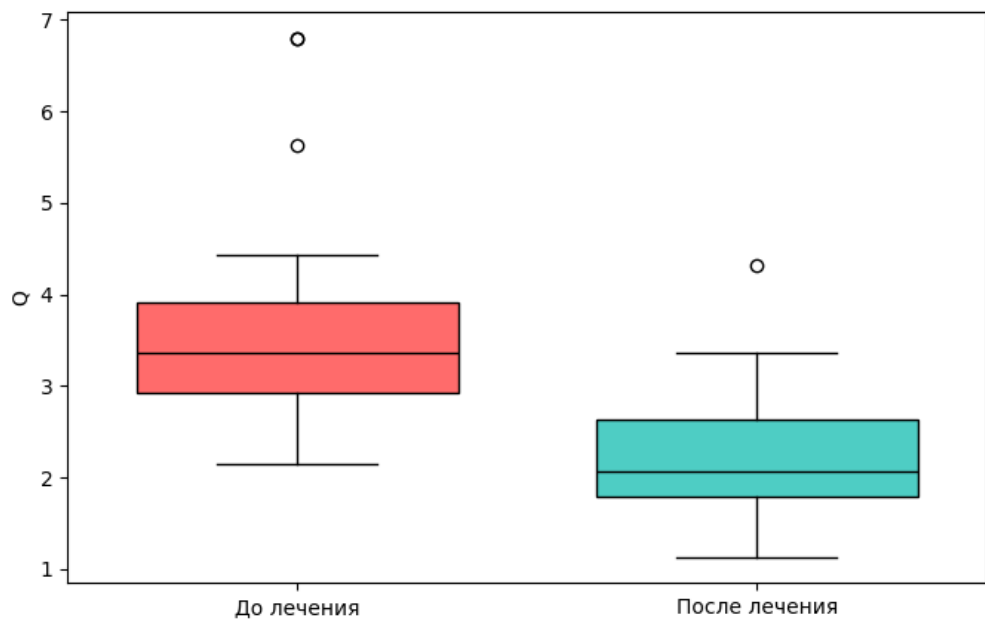


Рисунок 31 – Среднеквадратичное отклонение до и после лечения в 1 группе

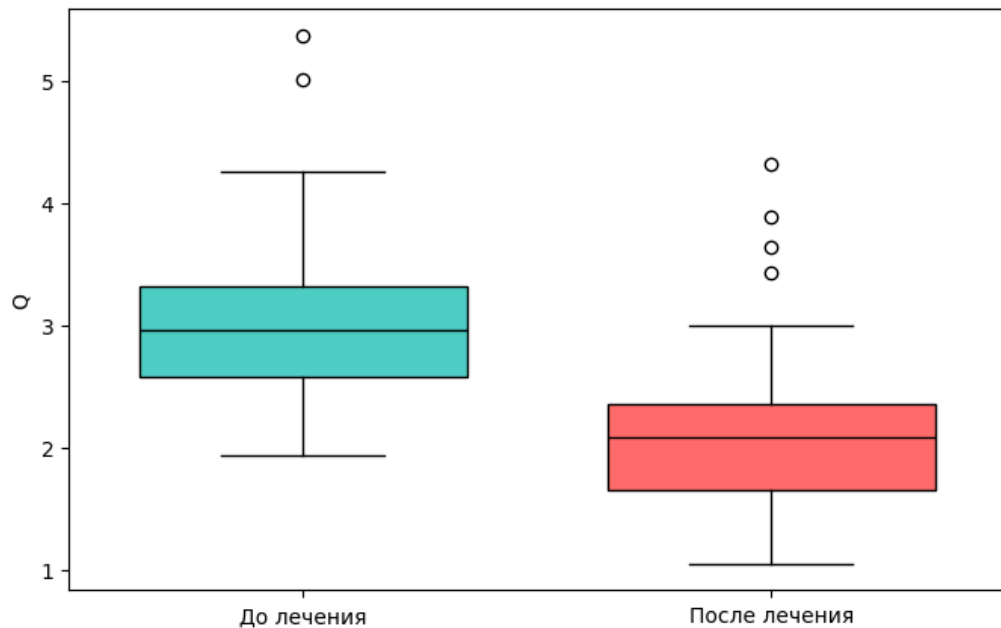


Рисунок 32 – Среднеквадратичное отклонение до и после лечения во 2 группе

Анализ динамики среднеквадратичного отклонения (σ) позволяет оценить изменения стабильности микрокровотока. Снижение данного показателя после лечения в обеих группах указывает на уменьшение патологической лабильности сосудистого тонуса и стабилизацию гемодинамических параметров.

При этом в 1-й группе снижение σ было более выраженным и статистически значимым по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$), что свидетельствует о способности терапии НАПП не только увеличивать объемный кровоток, но и оптимизировать его временную организацию. Стабилизация показателя σ имеет важное патофизиологическое значение, поскольку избыточная вариабельность микроциркуляции ассоциирована с нарушением доставки кислорода и метаболитов в ткани, что особенно актуально при язвенно-некротических поражениях кожи.

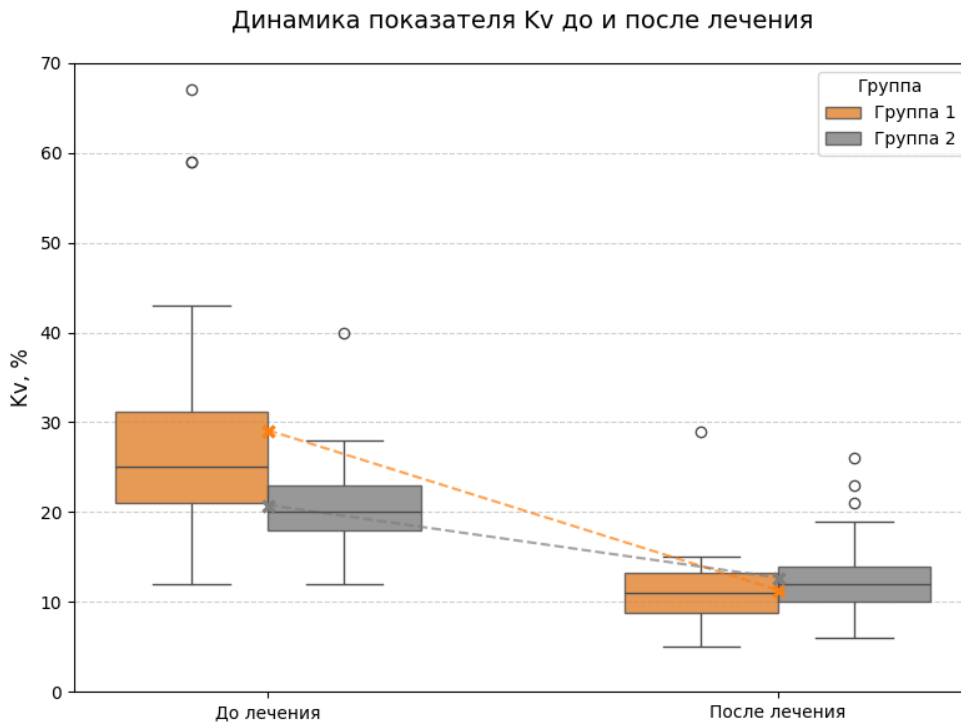


Рисунок 33 – Динамика показателя Kv до и после лечения

Анализ динамики показателя Kv – интегрального коэффициента вариации перфузии, отражающего вазомоторную активность микроциркуляторного русла, который рассчитывается $Kv = \sigma/M \times 100\%$ – выявил выраженную положительную динамику в обеих группах пациентов. В 1 группе, получавшей терапию НАП (n = 24), средний уровень Kv снизился с 31.79% (95% ДИ: 26.00–37.58) до 11.71% (95% ДИ: 9.57–13.85), что соответствует среднему снижению на 20.08% (95% ДИ: 14.61–25.55). В контрольной группе (группа 2) (n = 25) наблюдалось менее выраженное снижение – с 21.48% (95% ДИ: 18.71–24.25) до 12.60% (95% ДИ: 10.49–14.71), или на 8.88% (95% ДИ: 6.59–11.17).

Статистически значимое превосходство 1 группы по величине снижения Kv (разница между группами – 11.20%, 95% ДИ: 6.35–16.05) свидетельствует о дополнительном благоприятном эффекте курса процедур НАП на регуляцию микроциркуляции указывает на усиление нормализации вазомоторной активности, снижение патологической вариабельности кровотока и восстановление адаптационных возможностей микроциркуляторного русла под влиянием НАП, «установка Плазморан».

Таким образом, применение НАП «установка Плазморан» в комплексной терапии ГП способствует более выраженной стабилизации гемомикроциркуляции, что подтверждается объективными параметрами лазерной доплерографии.

3.4. Сравнение степени выраженности болевого синдрома

Болевой синдром оценивали с использованием специализированного опросника PainDetect, который пациенты заполняли до и после лечения. Распределение баллов по шкале боли в группах на этапах до и после терапии приведено на рисунках 34–37. До начала лечения средний показатель по всей выборке составил 25,39; в первой группе – 24,54; во второй – 26,00. Такие значения указывают на высокую вероятность наличия невротического компонента боли.

В результате лечения наблюдалось достоверное улучшение показателей в виде снижения невропатического компонента. Среднее снижение показателя болевого синдрома в 1 группе составило 8.38 балла (95% ДИ: 6.60–10.15), что свидетельствует о выраженной анальгезирующей эффективности терапии. Уменьшение болевого синдрома статистически значимо ($p < 0,001$), так как ни один из доверительных интервалов не пересекает ноль. Во 2 группе - 2,86 (95% ДИ: 2,43–3,29).

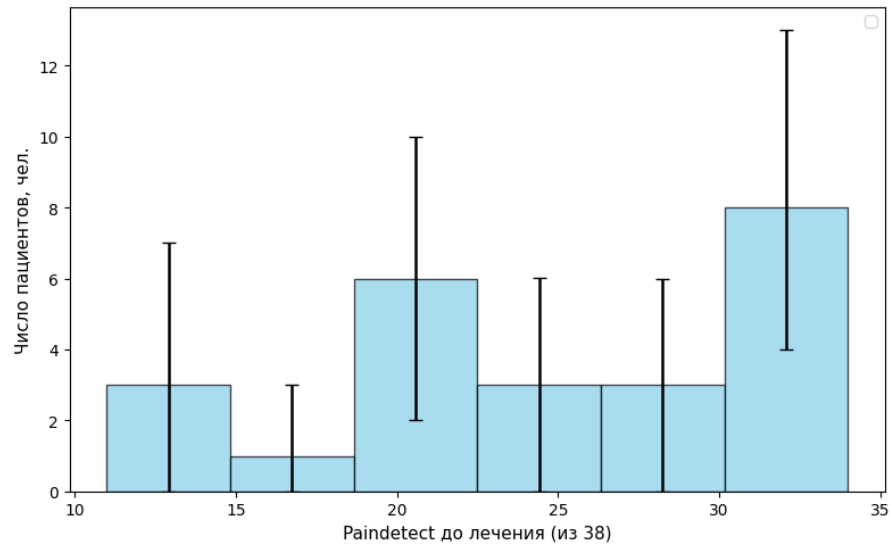


Рисунок 34 – Гистограмма распределения оценки боли по опроснику Paindetect в 1 группе пациентов с ГП до лечения с 95% ДИ численности групп

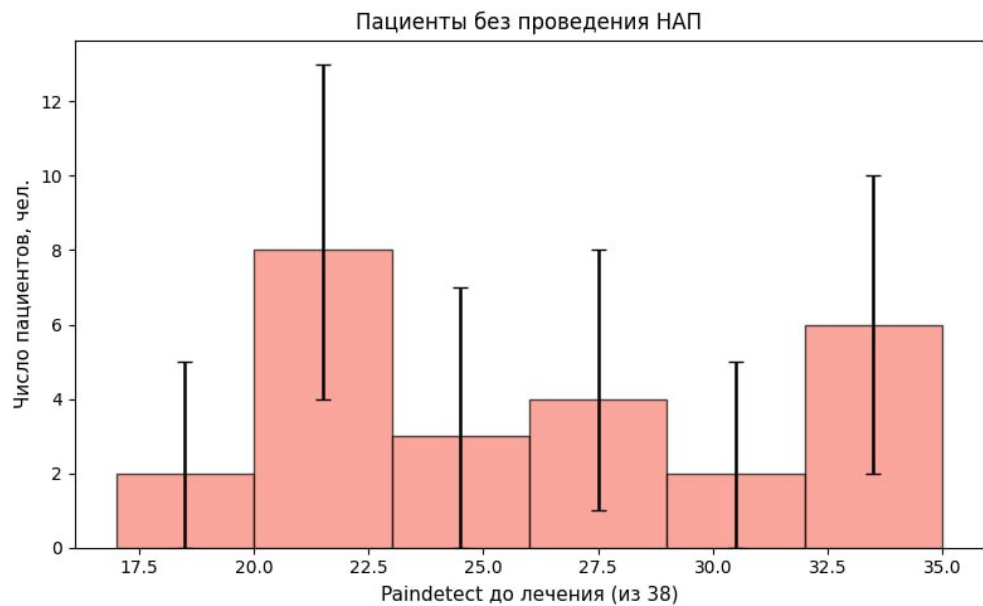


Рисунок 35 – Гистограмма распределения оценки боли по опроснику Paindetect во 2 группе пациентов с ГП до лечения с 95% ДИ численности групп

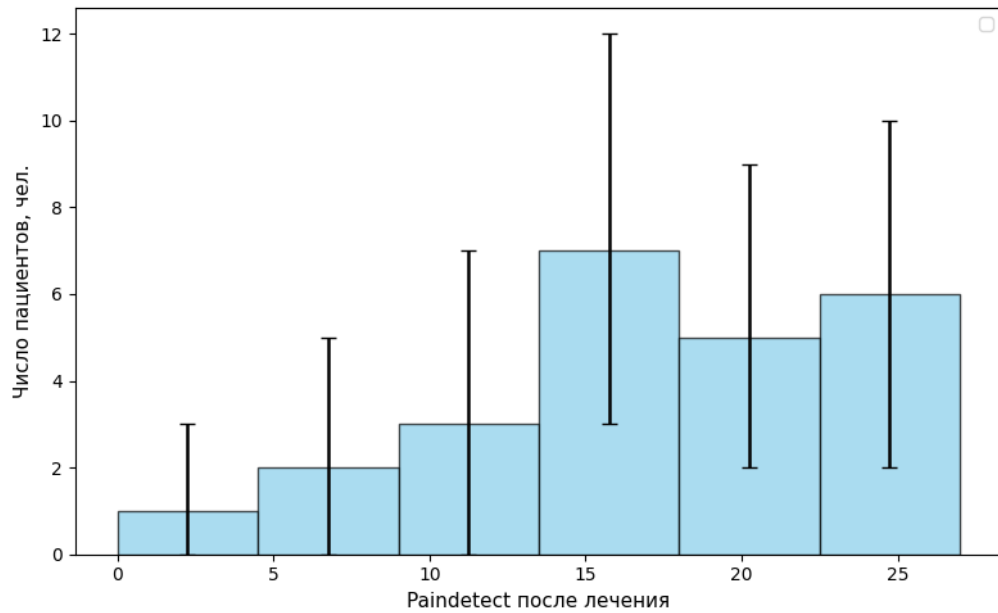


Рисунок 36 – Гистограмма распределения оценки боли по опроснику Paindetect в 1 группе пациентов с ГП после лечения с 95% ДИ численности групп

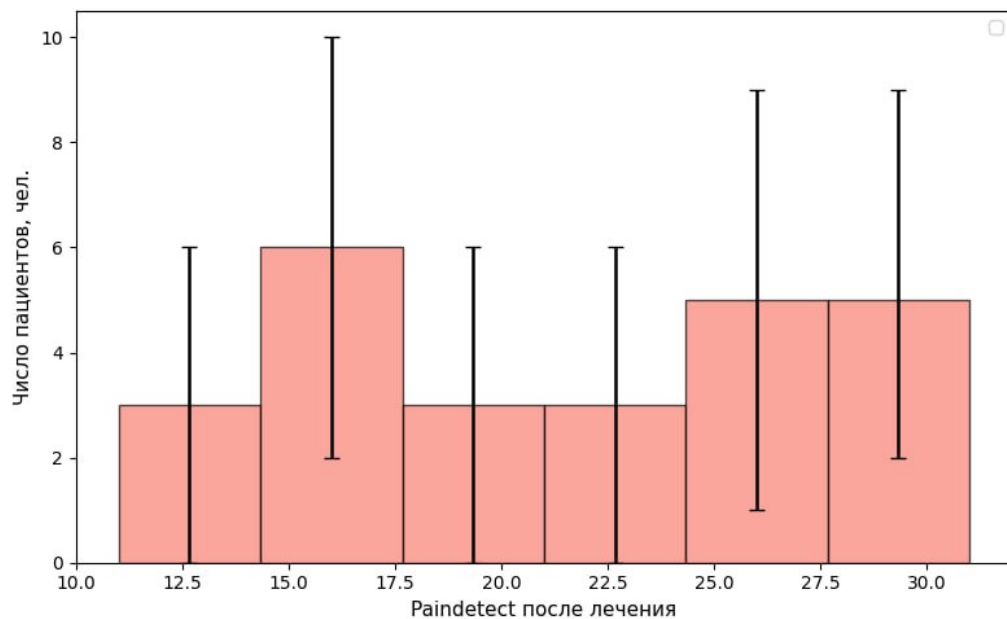


Рисунок 37 – Гистограмма распределения оценки боли по опроснику Paindetect во 2 группе пациентов с ГП после лечения с 95% ДИ численности групп

Для оценки динамики болевого синдрома проводилось сравнение распределений баллов по опроснику PainDetect до и после лечения с использованием непараметрического критерия Уилкоксона для парных выборок.

В первой группе (комплексная терапия с низкотемпературной аргоновой плазмой) зарегистрировано статистически значимое уменьшение болевых оценок. Средняя редукция составила 8,39 балла (95% ДИ: 6,60–10,15; $Z = -4,82$; $p < 0,001$; $r = 0,78$). Такое смещение распределения в сторону более низких значений указывает на выраженную анальгетическую эффективность применяемого метода.

Во второй (контрольной) группе улучшение также имело место, однако выраженность его оказалась статистически менее значимой: снижение на 2,86 балла (95% ДИ: 2,43–3,29; $Z = -2,15$; $p = 0,031$; $r = 0,35$).

При прямом межгрупповом сравнении динамики (критерий Манна – Уитни) преимущество терапии НАП подтвердилось: разница в величине редукции болевого синдрома достигла высокого уровня статистической значимости ($U = 187,5$; $p < 0,001$; $r = 0,62$).

На гистограммах распределения баллов опросника PainDetect в первой группе до и после лечения видно достоверное различие ($p < 0,001$). Оно проявляется в сдвиге моды, сужении разброса значений и уменьшении доли пациентов с высокими баллами невралгического компонента боли. Указанные изменения подтверждают обезболивающий эффект НАП.

3.5. Сравнение уровня отрицательного влияния заболевания

Качество жизни больных оценивали с помощью опросника ДИКЖ, который пациенты заполняли до и после лечения. На рисунках 38–41 показано, как заболевание влияло на разные аспекты жизни до и после терапии. До начала лечения средний балл по всей выборке равнялся 18; в первой группе – 17,4; во второй – 18,6. Такие значения указывают на очень высокую степень негативного воздействия патологии на повседневную жизнь пациентов.

После лечения показатель ДИКЖ в первой группе снизился до 6,38 (95% ДИ: 4,41–8,34). Это изменение статистически значимо ($p < 0,001$), причём доверительный интервал не включает нулевое значение.

Во второй группе также отмечено улучшение качества жизни: итоговый показатель составил 12,55 (95% ДИ: 10,82–14,28). Тем не менее у пациентов этой группы заболевание по-прежнему оказывает умеренное или выраженное влияние на жизнь.

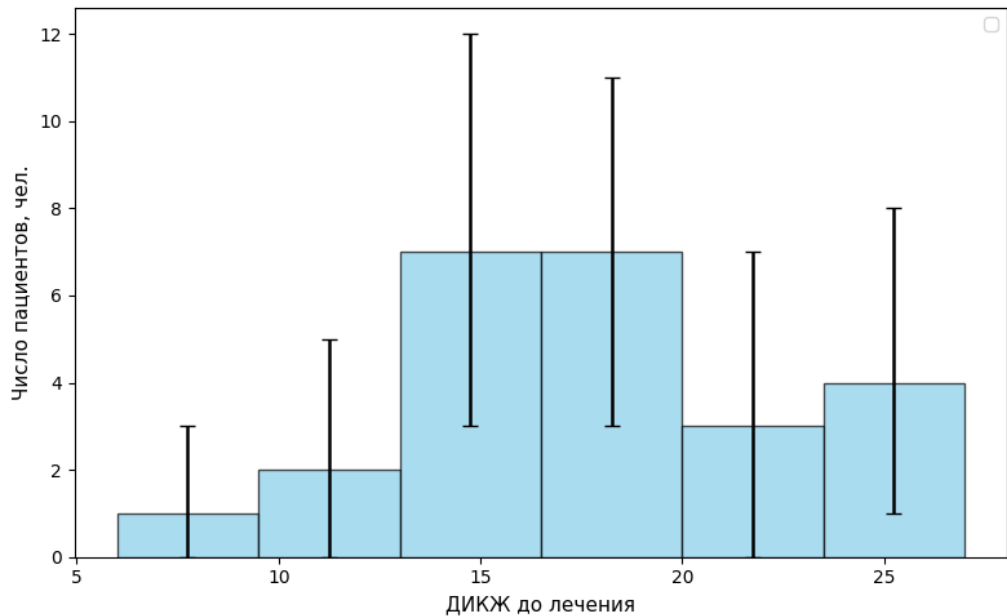


Рисунок 38 – Гистограмма распределения уровня отрицательного влияния заболевания на различные аспекты жизни на основании анализа ДИКЖ в 1 группе до лечения

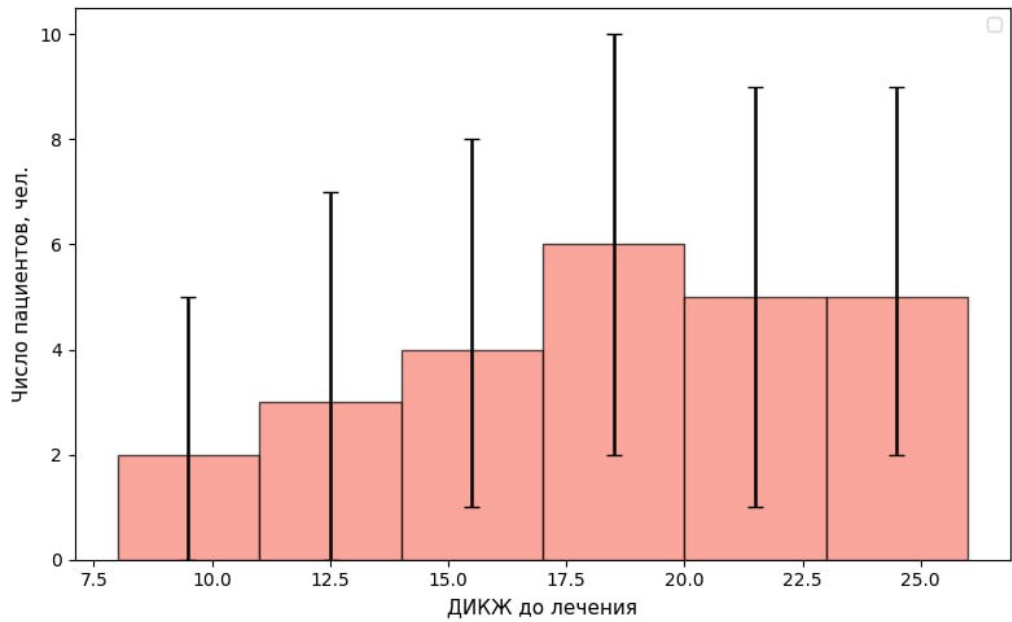


Рисунок 39 – Гистограмма распределения уровня отрицательного влияния заболевания на различные аспекты жизни на основании анализа ДИКЖ во 2 группе до лечения

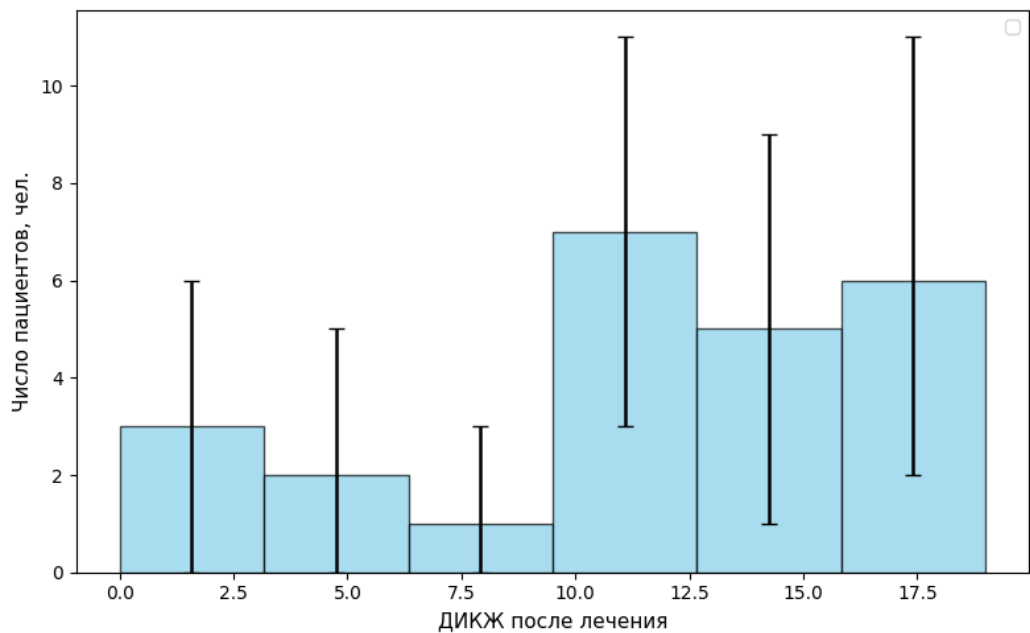


Рисунок 40 – Гистограмма распределения уровня отрицательного влияния заболевания на различные аспекты жизни на основании анализа ДИКЖ в 1 группе после лечения

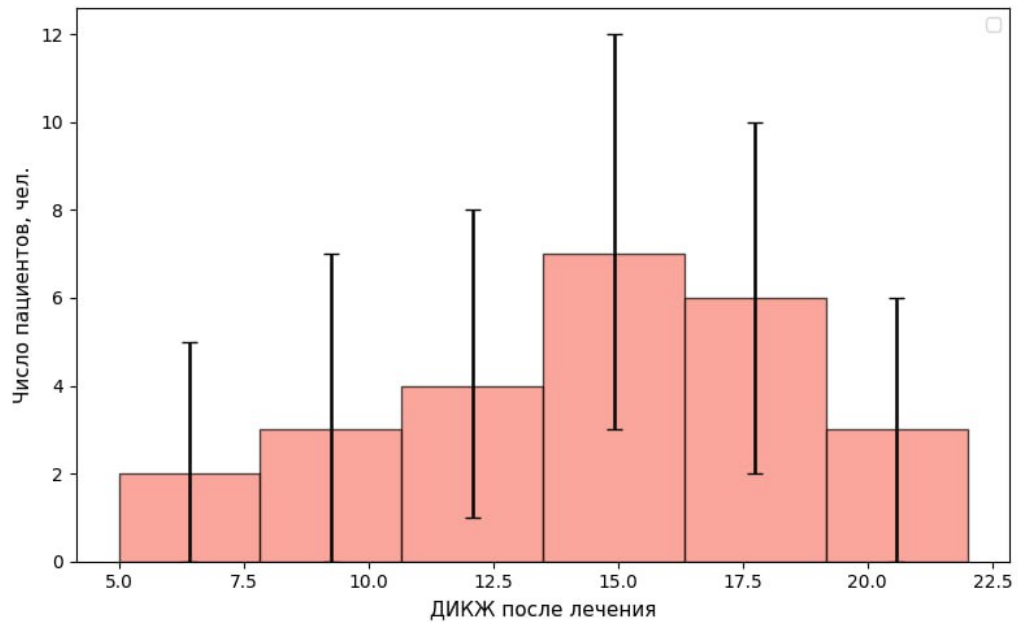


Рисунок 41 – Гистограмма распределения уровня отрицательного влияния заболевания на различные аспекты жизни на основании анализа ДИКЖ во 2 группе после лечения

Таким образом, присоединение терапии низкотемпературной аргоновой плазмой (НАП) к стандартному комплексному лечению пациентов с пиодермией гангренозной достоверно усиливает положительную динамику как со стороны болевого синдрома, так и качества жизни.

Анализ данных опросника PainDetect показал, что в группе 1 средняя редукция болевого синдрома составила 8,39 балла (95% ДИ: 6,60–10,15; $Z = -4,82$; $p < 0,001$; $r = 0,78$), что соответствует большому размеру эффекта и свидетельствует о выраженном анальгетическом действии метода. Во 2 группе снижение было статистически значимым, но менее выраженным: 2,86 балла (95% ДИ: 2,43–3,29; $Z = -2,15$; $p = 0,031$; $r = 0,35$).

Параллельно отмечена достоверная положительная динамика показателя ДИКЖ. В группе 1 индекс снизился с 17,4 до 6,38 баллов ($\Delta = 11,02$; 95% ДИ: 9,06–12,98; $Z = -5,41$; $p < 0,001$; $r = 0,88$), что клинически интерпретируется как переход из категории «очень сильное негативное влияние заболевания» в категорию «малое влияние» на повседневную активность пациента. Во 2 группе улучшение также зафиксировано (с 18,6 до 12,55 баллов; $\Delta = 6,05$; 95% ДИ: 4,32–7,78; $p < 0,001$),

однако конечное значение остаётся в зоне «умеренного влияния», указывая на сохраняющиеся функциональные ограничения.

Сопоставление динамики показателей по критерию Манна–Уитни напрямую указало на преимущество комбинированной схемы с включением НАП: улучшение по шкале ДИКЖ в группе 1 оказалось на 4,97 балла более выраженным (95% ДИ: 2,51–7,43; $U = 195$; $p < 0,001$; $r = 0,58$). Достигнутая разница перекрывает порог минимально клинически значимого изменения (MCID $\approx 4,0$ балла для ДИКЖ), а значит, эффект НАП обладает не только статистической убедительностью, но и реальной практической ценностью.

Гистограммы распределения оценок (Рисунки 8–11) наглядно показывают, как в основной группе мода ДИКЖ смещается в зону низких значений, разброс данных сужается, а доля пациентов, попавших в категорию «малое или отсутствующее влияние болезни», заметно возрастает. В контрольной группе распределение после лечения сохраняет правостороннюю асимметрию, отражая неполное восстановление качества жизни.

Исходя из этих данных можем сделать вывод, включение НАП в протокол лечения ГП способствует достоверному и клинически значимому улучшению качества жизни пациентов за счёт более эффективного купирования болевого синдрома, снижения невралгического компонента боли и восстановления функциональных возможностей, что подтверждается согласованной динамикой показателей PainDetect и ДИКЖ ($p < 0,001$ для обоих критериев).

3.6. Мультивариантное прогностическое моделирование исходов терапии на основе клинико-демографических показателей

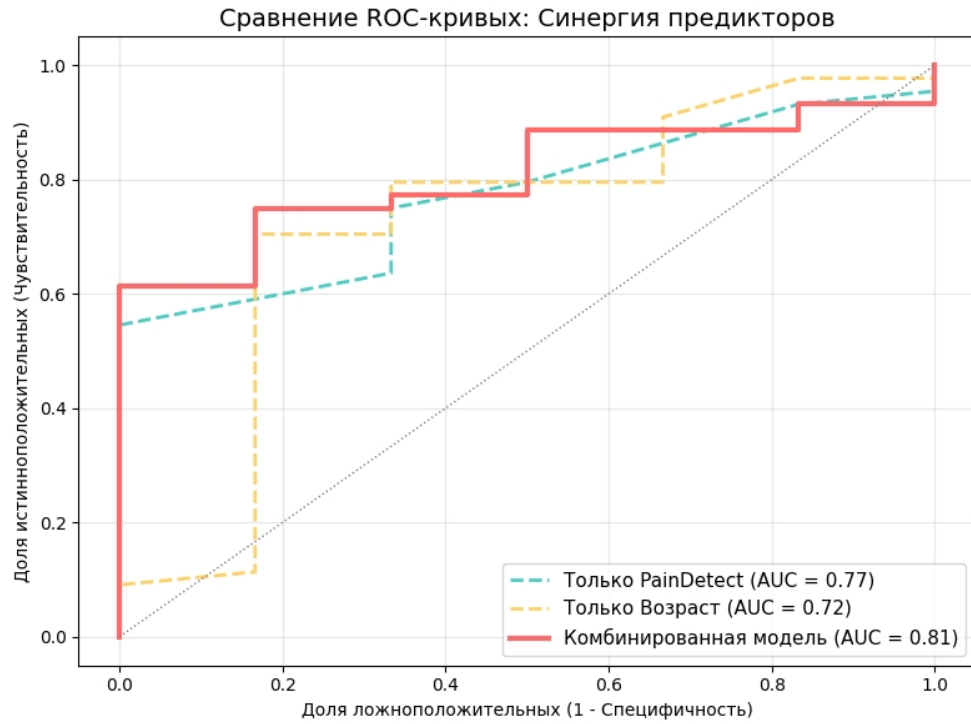


Рисунок 42 – Комбинированная прогностическая модель

С целью персонализации терапевтического подхода и выявления универсальных предикторов успешности лечения был проведен мультивариантный прогностический ROC-анализ. Изолированная оценка исходных клинико-демографических характеристик продемонстрировала, что возраст пациента и исходный уровень болевого синдрома по шкале PainDetect обладают высокой самостоятельной прогностической значимостью (AUC 0.72 и 0.77 соответственно). При этом ретроспективный анализ выявил обратную зависимость: более молодой возраст пациентов и менее выраженный стартовый болевой синдром ассоциированы с более высокой вероятностью достижения выраженного клинического улучшения.

Для повышения точности прогноза была разработана многофакторная логистическая регрессионная модель, интегрирующая оба показателя.

Комбинирование предикторов (синергетический эффект) позволило статистически значимо увеличить качество предсказательной модели, достигнув показателя площади под кривой (AUC) равного 0.81. Полученные данные свидетельствуют о том, что регенеративный и компенсаторный резерв организма (отражаемый возрастом), а также степень исходной тяжести патологического процесса (PainDetect), являются фундаментальными факторами, определяющими эффективность применяемого консервативного лечения, независимо от конкретной физиотерапевтической стратегии.

3.7. Нежелательные явления

В процессе лечения НАП наблюдались побочные явления у 3 пациентов (12,5%) (болезненность во время и после процедуры, которая сохранялась в течение суток. Болезненность у этих пациентов самостоятельно регрессировала и не требовала никаких дополнительных назначений. Явлений патергии при применении НАП ни разу не было отмечено.

3.8. Фотографии и графики лазерной доплеровской флоуметрии пациентов до и после проведения комплексной терапии с применением низкотемпературной аргоновой плазмы

Статистические данные, представленные в предыдущих разделах, находят свое подтверждение в результатах клинического наблюдения за пациентами. Ниже приведены клинические примеры эффективности комплексной терапии ГП с применением НАП на установке «Плазморан» на рисунках 42–49. Детальное описание методики и ближайших результатов лечения этих пациентов содержится в нашей предшествующей публикации [153] и защищено патентом РФ [154].



Рисунок 43 – Пациент М., до и после проведения комплексной терапии с применением 12 процедур НАП

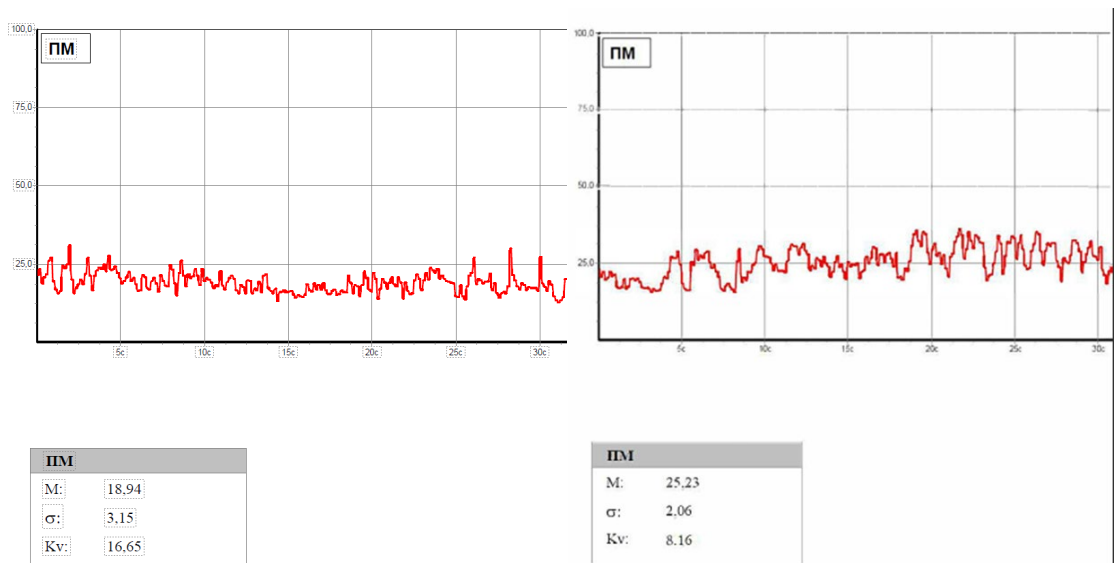


Рисунок 44 – Пациент М., до и после 12 процедур НАП проведена лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции



Рисунок 45 – Р., до и после проведения комплексной терапии с применением 10 процедур НАП

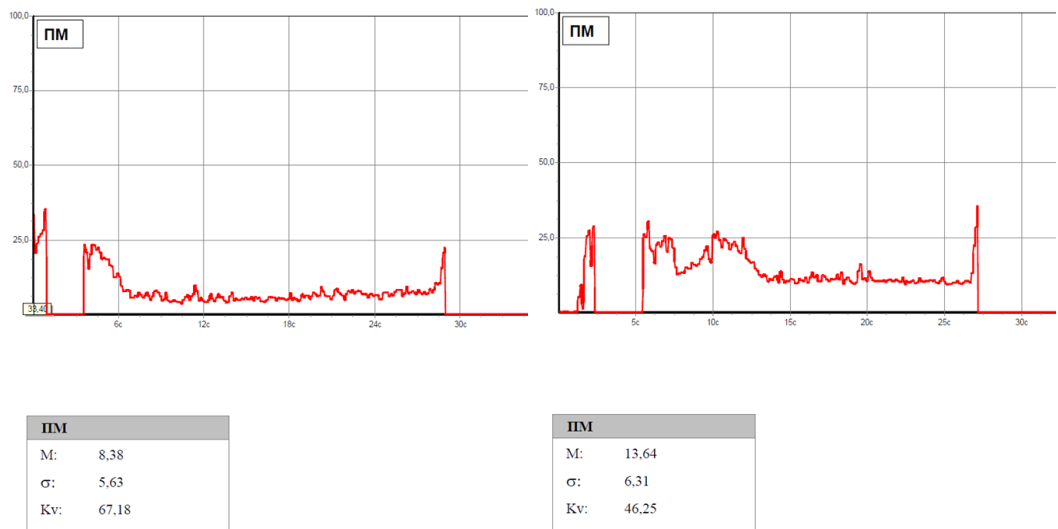


Рисунок 46 – Пациентка Р., до и после 10 процедур НАП проведена лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции



Рисунок 47 – Н., до и после проведения комплексной терапии с применением 12 процедур НАП

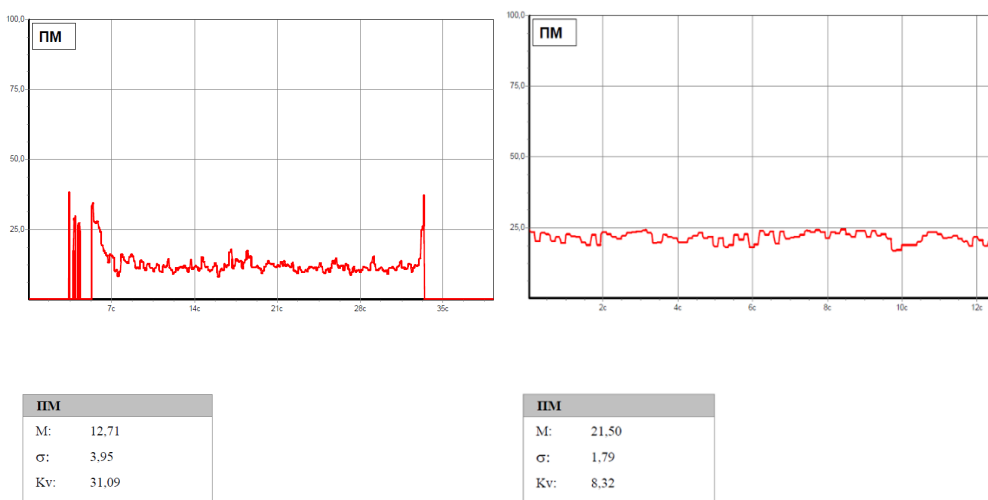


Рисунок 48 – Пациент Н., до и после 14 процедур НАП проведена лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции



Рисунок 49 – Пациент Л., до и после проведения комплексной терапии с применением 10 процедур НАП

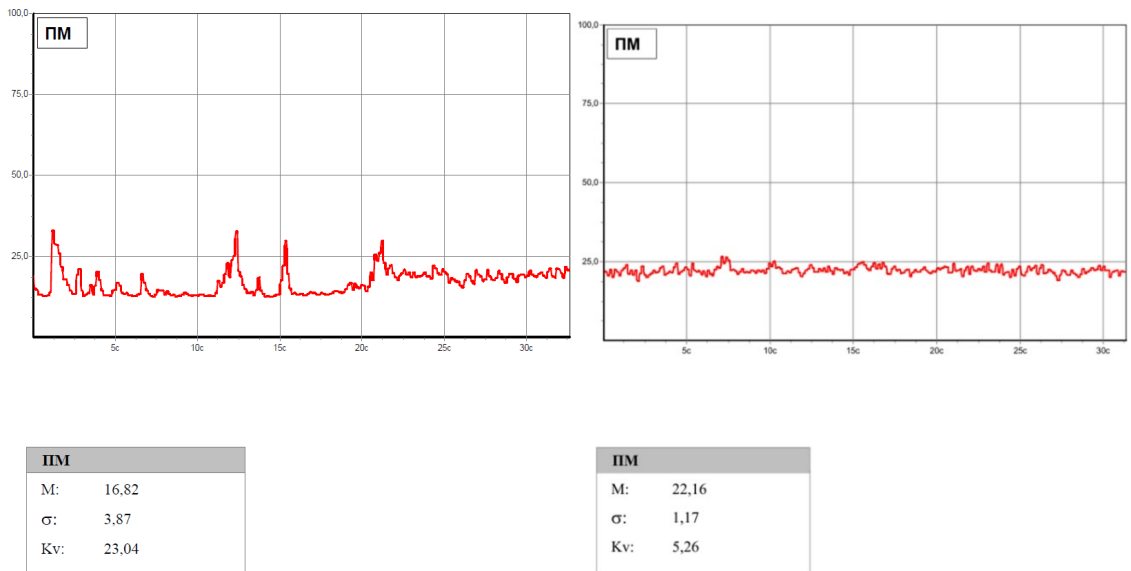


Рисунок 50 – Пациент Л., до и после 10 процедур НАП проведена лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции

Таким образом, клинические примеры демонстрируют высокую эффективность включения НАП в комплексную терапию ГП. Полученные

результаты объективируют клиническое улучшение и обосновывают применение данного метода для ускорения репаративных процессов при данной патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы представляем проспективное исследование, которое включает в себя 50 пациентов с подтвержденным диагнозом гангренозная пиодермия (ГП). В связи с редкостью заболевания, собрать репрезентативную выборку достаточно сложно, а результаты многих работ ограничены малым количеством наблюдений или ретроспективным дизайном. Наше исследование позволяет провести сравнительный анализ эффективности комплексной терапии с применением НАП на основе объективных методов оценки микроциркуляции, боли и качества жизни.

Излюбленной локализацией высыпаний в нашем исследовании явились голени, что было обнаружено в 70% случаев. Это согласуется с данными литературы, где частота поражения нижних конечностей варьирует в пределах 65–80% [9, 54]. Кожные проявления заболевания могут быть представлены как единичным изолированным очагом, так и множественными элементами, возникающими одномоментно. В нашей выборке у 28% пациентов диагностировано одновременное существование нескольких язв на различных участках тела, что коррелирует с данными о множественном характере поражений у части больных ГП. Средний возраст пациентов составил 59,3 года, при этом диапазон был широким (от 20 до 92 лет), что подтверждает возможность дебюта заболевания в любом возрасте, хотя преобладание пациентов старше 50 лет соответствует классическому профилю больных ГП. В нашей предшествующей работе, посвящённой синдромальным формам гангренозной пиодермии, также была отмечена эта особенность [154].

Важной проблемой остается своевременная диагностика. Средний срок заболевания до установления диагноза ГП в нашем исследовании составил 3,48 года (максимальная– 17 лет). Полученные данные подтверждают сложность диагностики данного заболевания, описанную другими авторами, где частота ошибочных диагнозов достигает 30% и более [4, 54]. Задержка в постановке диагноза более чем на 6 месяцев наблюдалась у значительной части наших

длительность пациентов, что подчеркивает необходимость повышения осведомленности врачей различных специальностей о клинических признаках ГП и проведения своевременного гистологического исследования. Показательным в этом отношении является описанные нами клинический случай гангренозной пиодермии, имитировавшей гранулематоз с полиангиитом, а также наблюдение пациентки с язвенным колитом и множественной эндокринной неоплазией, где дифференциальный диагноз представлял значительные сложности и других пациентов [155, 156, 157].

Анализ клиничко-anamnestических сведений выявил, что в 11 наблюдениях (22%) пусковым фактором служила предшествующая травма. Это ниже, чем в некоторых литературных источниках, где феномен патергии отмечается у 79% больных, однако вариабельность данного показателя может зависеть от тщательности сбора анамнеза и специфики когорты пациентов. В собственной серии случаев, включавшей пациентов с синдромальной формой PASS, патергический ответ был документирован у большинства больных [157]. Также нами были зафиксированы случаи лекарственно-индуцированной ГП (10%), что согласуется с данными о способности различных групп препаратов (ингибиторы тирозинкиназы, иммуномодуляторы и др.) инициировать развитие заболевания (J. Y. Wang et al., 2018b). В нашем исследовании встречались коморбидные состояния, требующие учета при планировании терапии, однако все 50 пациентов (100%) получали системные глюкокортикостероиды в качестве базисного средства, что соответствует золотому стандарту лечения.

Отдельно оценивалась, как терапия сказывается на микроциркуляторном русле. Динамика коэффициента вариации перфузии (K_v) оказалась положительной в обеих группах, однако у пациентов, получавших сеансы НАП («Плазморан»), улучшение носило статистически значимо более выраженный характер. В основной группе K_v снизился на 20,08% (с 31,79 до 11,71%), тогда как в контрольной – лишь на 8,88%. Столь заметная разница указывает на то, что процедуры НАП дополнительно улучшают регуляцию микроциркуляции: они усиливают нормализацию вазомоторной активности и способствуют

восстановлению адаптивных резервов микрососудистого русла. Этот результат согласуется с описанными ранее механизмами действия установки (газодинамическое влияние, стимуляция микроциркуляции).

Исходный средний балл по опроснику PainDetect (25,39) свидетельствовал о высокой вероятности нейропатического компонента боли у больных ГП. Комплексная терапия привела к уменьшению болевого синдрома, однако наиболее выраженные межгрупповые различия выявлены в сфере качества жизни. Базовый уровень ДИКЖ (в среднем 18 баллов) отражал крайне тяжёлое воздействие заболевания на повседневную активность. После завершения курса в группе НАП показатель ДИКЖ снизился до 6,38 балла, что статистически значимо ниже, чем в контроле (12,55 балла). Эти результаты обосновывают целесообразность включения НАП в комплексную терапию, особенно с точки зрения восстановления функционального статуса и субъективного восприятия качества жизни.

Помимо констатации клинического эффекта, важным практическим итогом работы стала разработка мультивариантной прогностической модели исходов лечения. ROC-анализ выявил синергию при совместном использовании клинико-демографических предикторов: комбинация возраста пациента и исходного балла PainDetect позволила создать высокоточную прогностическую панель ($AUC = 0,81$). Установлено, что наибольший потенциал и вероятность выраженного улучшения комплексная терапия даёт у пациентов относительно молодого возраста с умеренной стартовой интенсивностью боли. Это открывает прямые перспективы для персонализации врачебной тактики.

Нежелательные явления на фоне НАП зарегистрированы у трёх пациентов (12,5%) и ограничивались кратковременной болезненностью, которая проходила самостоятельно. Такой профиль переносимости говорит о высокой безопасности метода и о возможности его применения даже у ослабленных больных с обширными язвенными дефектами.

Таким образом, применение НАП в комплексной терапии гангренозной пиодермии обеспечивает более выраженную стабилизацию гемомикроциркуляции и улучшение качества жизни пациентов по сравнению со стандартным лечением.

Разработанный подход можно использовать на любом этапе терапии независимо от длительности заболевания, что создаёт широкие возможности для внедрения в клиническую практику дерматологии.

ВЫВОДЫ

1. Впервые разработана и внедрена схема применения низкотемпературной аргоновой плазмы (НАП) (аппарат «Плазморан», 7–14 процедур) в комплексной терапии гангренозной пиодермии. Применение НАП статистически значимо повышает клиническую эффективность лечения по сравнению со стандартной терапией ($p < 0,05$). Метод обеспечивает ускорение репарации и рубцевания язвенных дефектов, сокращает длительность активной фазы заболевания, обладает высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью, не провоцирует феномен патергии, что обосновывает его целесообразность в качестве оптимального дополнения к системной терапии.

2. Объективная оценка методом лазерной доплеровской флоуметрии подтвердила, что применение НАП способствует более выраженной нормализации микроциркуляторного русла в краевой зоне язв. У пациентов основной группы отмечено достоверное увеличение среднего потока перфузии (M) и снижение патологической лабильности кровотока (σ), а также статистически значимое уменьшение интегрального показателя вариаций (Kv) на 20,08% (95% ДИ: 14,61–25,55), что достоверно превосходит показатели контрольной группы (снижение на 8,88%; $p < 0,001$). Данные изменения свидетельствуют о восстановлении вазомоторной активности микрососудов и оптимизации тканевой перфузии.

3. Мониторинг по шкале PainDetect позволил объективно зафиксировать выраженный анальгизирующий эффект НАП. В основной группе интенсивность боли, включая её нейропатическую составляющую, снизилась статистически значимо: средний балл упал на 8,38 (95% ДИ: 6,60–10,15) против снижения на 2,86 балла в контроле (95% ДИ: 2,43–3,29; $p < 0,001$). Такой результат делает лечение более переносимым и улучшает функциональное состояние пациентов.

4. Данные опросника ДИКЖ показали, что подключение НАП к комплексной терапии приводит к статистически значимому росту качества жизни. У пациентов основной группы показатель ДИКЖ опустился до 6,38 (95% ДИ: 4,41–

8,34), тогда как в контроле он составил 12,55 (95% ДИ: 10,82–14,28; $p < 0,001$).
Переход в зону «умеренного» влияния болезни (в отличие от «очень сильного» в группе сравнения) сопряжён с рубцеванием язвенных дефектов, стиханием боли и нормализацией психоэмоционального фона, что делает обоснованным включение НАП в клинические алгоритмы ведения больных гангренозной пиодермией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Внедрение метода НАП в клиническую практику. Рекомендуется включать процедуры низкотемпературной аргоновой плазмы (аппарат «Плазморан») в алгоритм комплексного лечения гангренозной пиодермии как патогенетически обоснованное дополнение к системной терапии глюкокортикостероидами и/или иммуносупрессантами при стабилизации язвенных элементов.

2. Оптимизация протокола лечения. Курс терапии НАП целесообразно проводить объемом от 7 до 14 сеансов, назначаемых ежедневно или через день. Процедуру следует выполнять в режиме В2, с расстояния 15–20 см от поверхности раны, с экспозицией от 20 до 40 секунд (с постепенным увеличением времени по мере толерантности тканей).

3. Объективный мониторинг эффективности. Для оценки динамики микроциркуляторных нарушений и эффективности проводимой терапии рекомендуется использовать метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с расчетом коэффициента вариации перфузии ($K_v = (\sigma / M) \times 100\%$). Снижение показателя K_v служит объективным маркером восстановления регуляторных механизмов микроциркуляторного русла.

4. Контроль субъективных показателей. С целью оценки влияния лечения на состояние пациента целесообразно проводить динамическое анкетирование с использованием опросников PainDetect (для оценки невропатической боли) и ДИКЖ (для оценки качества жизни) до начала терапии и после завершения курса. Метод НАП особенно показан пациентам с выраженным болевым синдромом и низким качеством жизни для достижения быстрой клинической ремиссии.

5. Рекомендуется при отборе пациентов и планировании консервативной терапии проводить сочетанную оценку возраста пациента и исходного уровня болевого синдрома (по шкале PainDetect) в качестве интегрального предиктора исхода лечения: применение методики обладает наибольшим клиническим

потенциалом и вероятностью достижения выраженного улучшения у пациентов более молодого возраста с умеренной начальной интенсивностью боли.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АФК – активные формы кислорода

АФА – активные формы азота

АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ГБО – гипербарическая оксигенотерапия

ГКС – глюкокортикостероиды

ГП – гангренозная пиодермия

ДАМPs (DAMPs) – молекулы, ассоциированные с повреждением (Damage-Associated Molecular Patterns)

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ДИ – доверительный интервал

ДИКЖ – дерматологический индекс качества жизни

ИЛ (IL) – интерлейкин

K_v – коэффициент вариации перфузии

кг – килограмм

ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия

M – среднее значение перфузионного кровотока (перф. ед.)

мг – миллиграмм

мес – месяц (месяцев)

мм – миллиметр

ММП – матриксные металлопротеиназы

ММФ – микофенолата мофетил

n – количество наблюдений (пациентов)

НАП – низкотемпературная аргоновая плазма

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

НТАД – низкотемпературная плазма атмосферного давления

НЯК – неспецифический язвенный колит

ОВИН – общая переменная иммунная недостаточность

ОР (OR) – отношение шансов (Odds Ratio)

p – уровень статистической значимости (p-value)

ПАСИ (PASI) – индекс тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index)

ПСГП – послеоперационная гангренозная пиодермия

РФ – Российская Федерация

см – сантиметр

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

сут – сутки

T-хелперы (Th1, Th2, Th17) – T-хелперы 1, 2, 17 типа

T-reg (Tregs) – регуляторные T-клетки

ФДЭ-4 – фосфодиэстераза-4

ФНО- α (TNF- α) – фактор некроза опухоли-альфа

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

σ – среднеквадратичное отклонение (флекса, перф. ед.)

CD (Cluster of Differentiation) – кластер дифференцировки (например, CD20, CD56)

FDA – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (США)

G-CSF – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

H₂O₂ – пероксид водорода

IFN- γ – интерферон гамма

IGAPg – Investigator Global Assessment for PG (шкала глобальной оценки тяжести гангренозной пиодермии)

JAK/STAT – янус-киназа / сигнальные трансдукторы и активаторы транскрипции

LDGs – гранулоциты низкой плотности (Low-Density Granulocytes)

МАРК – митоген-активируемая протеинкиназа

MAS – синдром активации макрофагов (Macrophage Activation Syndrome)

MCID – минимально клинически значимая разница (Minimally Clinically Important Difference)

MGUS – моноклональная гаммапатия неопределённого значения

MRSA – метициллин-резистентный золотистый стафилококк (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*)

MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза

NETs – нейтрофильные внеклеточные ловушки (Neutrophil Extracellular Traps)

NF-κB – ядерный фактор каппа-би

NO – оксид азота (монооксид азота)

NPWT – терапия ран отрицательным давлением (Negative Pressure Wound Therapy)

Nrf2 – ядерный эритроидный фактор 2 (Nuclear erythroid-related factor 2)

PAMI – PSTPIP1-ассоциированная воспалительная миелоидная протеинемия

PAPA – синдром (пиогенный артрит, гангренозная пиодермия, акне)

PAPASH – синдром (пиогенный артрит, гангренозная пиодермия, акне, гнойный гидраденит)

PASH – синдром (гангренозная пиодермия, акне, гнойный гидраденит)

PASS – синдром (гангренозная пиодермия, акне, гнойный гидраденит, спондилоартропатия)

PDGF – тромбоцитарный фактор роста

PGA – глобальная оценка врачом (Physician Global Assessment)

PRO – оценка, основанная на отчете пациента (Patient Reported Outcome)

SD – стандартное отклонение (Standard Deviation)

TGF – трансформирующий фактор роста

TIME – алгоритм ухода за раной (Tissue, Infection/Inflammation, Moisture, Edge)

UPGRADE – Understanding Pyoderma Gangrenosum, Review and Assessment of Disease Impact (инициатива по стандартизации исходов)

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Олисова, О. Ю. Иллюстрированное руководство по дерматологии / О. Ю. Олисова, Н. П. Теплюк. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 376 с.
2. Pyoderma Gangrenosum: Pathogenetic Mechanisms and Their Implications for Treatment / C. Moltrasio, M. Romagnuolo, G. Tavoletti [et al.] // *Seminars in Immunopathology*. – 2025. – № 1 (47). – P. 38. – DOI: 10.1007/s00281-025-01064-7.
3. Farhi, D. The Neutrophilic Dermatoses / D. Farhi, D. Wallach // *Current Opinion in Infectious Diseases*. – 2008. – № 4 (20). – P. 274–282. – DOI: 10.1097/QCO.0b013e328303f6b8.
4. Ahronowitz, I. Etiology and Management of Pyoderma Gangrenosum: A Comprehensive Review / I. Ahronowitz, J. Harp, K. Shinkai // *American Journal of Clinical Dermatology*. – 2012. – № 3 (13). – P. 191–211. – DOI: 10.2165/11595240-000000000-00000.
5. Pyoderma Gangrenosum / E. Maverakis, A. V. Marzano, S. T. Le [et al.] // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2020. – Vol. 6. – P. 81. – DOI: 10.1038/s41572-020-0213-x.
6. Brunsting, L. A. Pyoderma (Ecthyma) Gangrenosum: Clinical and Experimental Observations in Five Cases Occurring in Adults / L. A. Brunsting, W. H. Goeckerman, P. A. O’Leary // *Archives of Dermatology and Syphilology*. – 1930. – № 4 (22). – P. 655–680. – DOI: 10.1001/archderm.1930.01440160053009.
7. Narrative Review: Pyoderma Gangrenosum / A. N. Park, A. Raj, J. Bajda [et al.] // *Cureus*. – 2024. – № 1 (16). – P. e51805. – DOI: 10.7759/cureus.51805.
8. Hobbs, M. M. Pyoderma Gangrenosum: From Historical Perspectives to Emerging Investigations / M. M. Hobbs, A. G. Ortega-Loayza // *International Wound Journal*. – 2020. – № 5 (17). – P. 1255–1265. – DOI: 10.1111/iwj.13389.
9. Pyoderma Gangrenosum: Clinicopathologic Correlation and Proposed Diagnostic Criteria / W. P. Su, M. D. Davis, R. H. Weenig [et al.] // *International Journal of Dermatology*. – 2004. – № 11 (43). – P. 790–800. – DOI: 10.1111/j.1365-4632.2004.02128.x.

10. Pyoderma Gangrenosum: An Updated Literature Review on Established and Emerging Pharmacological Treatments / C. A. Maronese, M. A. Pimentel, M. M. Li [et al.] // *American Journal of Clinical Dermatology*. – 2022. – Vol. 23. – P. 615–634. – DOI: 10.1007/s40257-022-00699-8.
11. McKenzie, F. Pyoderma Gangrenosum: What Do We Know Now? / F. McKenzie, M. Arthur, A. G. Ortega-Loayza // *Current Dermatology Reports*. – 2018. – № 3 (7). – P. 147–157. – DOI: 10.1007/s13671-018-0224-y.
12. Гангренозная пиодермия: опыт обследования и лечения / Н. П. Теплюк, О. В. Грабовская, Д. Т. Кусраева [и др.] // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. – 2022. – Т. 25, № 1. – С. 61–72. – DOI: 10.17816/dv105685.
13. Epidemiology of Pyoderma Gangrenosum: Results from an Italian Prospective Multicentre Study / P. Monari, R. Moro, A. Motolese [et al.] // *International Wound Journal*. – 2018. – № 6 (15). – P. 875–879. – DOI: 10.1111/iwj.12939.
14. Prevalence Estimates for Pyoderma Gangrenosum in the United States: An Age- and Sex-Adjusted Population Analysis / A. Xu, A. Balgobind, A. Strunk [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2020. – № 2 (83). – P. 425–429. – DOI: 10.1016/j.jaad.2019.08.001.
15. Incidence, Mortality, and Disease Associations of Pyoderma Gangrenosum in the United Kingdom: A Retrospective Cohort Study / S. M. Langan, R. W. Groves, T. R. Card [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2012. – № 9 (132). – P. 2166–2170. – DOI: 10.1038/jid.2012.130.
16. Clinical Guidance of Pyoderma Gangrenosum 2022 / T. Yamamoto, K. Yamasaki, K. Yamanaka [et al.] // *The Journal of Dermatology*. – 2023. – № 9 (50). – P. e253–e275. – DOI: 10.1111/1346-8138.16845.
17. To, D. Atypical Pyoderma Gangrenosum Mimicking an Infectious Process / D. To, A. Wong, V. Montessori // *Case Reports in Infectious Diseases*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 589632. – DOI: 10.1155/2014/589632.
18. Clinical Disease Patterns in a Regional Swiss Cohort of 34 Pyoderma Gangrenosum Patients / A. G. A. Kolios, A. Gübeli, B. Meier [et al.] // *Dermatology*. – 2017. – № 4 (233). – P. 268–276. – DOI: 10.1159/000481432.

19. Pyoderma Gangrenosum: A Rare Cause of Cutaneous Ulceration and One Easily Misdiagnosed / W. Abdelrahman, M. Y. Walsh, S. E. Hoey [et al.] // *Case Reports in Pediatrics*. – 2016. – Vol. 2016. – P. 5971706. – DOI: 10.1155/2016/5971706.
20. Pediatric Pyoderma Gangrenosum: A Systematic Review and Update / E. Kechichian, R. Haber, N. Mourad [et al.] // *International Journal of Dermatology*. – 2017. – № 5 (56). – P. 486–495. – DOI: 10.1111/ijd.13584.
21. Associated Factors and Comorbidities in Patients with Pyoderma Gangrenosum in Germany: A Retrospective Multicentric Analysis in 259 Patients / P. Al Ghazal, K. Herberger, J. Schaller [et al.] // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. – 2013. – Vol. 8. – P. 136. – DOI: 10.1186/1750-1172-8-136.
22. The Association of Age with Clinical Presentation and Comorbidities of Pyoderma Gangrenosum / H. J. Ashchyan, D. C. Butler, C. A. Nelson [et al.] // *JAMA Dermatology*. – 2018. – № 4 (154). – P. 409–413. – DOI: 10.1001/jamadermatol.2017.5978.
23. Kridin, K. Underlying Systemic Diseases in Pyoderma Gangrenosum: A Systematic Review and Meta-Analysis / K. Kridin, A. D. Cohen, K. T. Amber // *American Journal of Clinical Dermatology*. – 2018. – № 4 (19). – P. 479–487. – DOI: 10.1007/s40257-018-0356-7.
24. Cozzani, E. Pyoderma Gangrenosum: A Systematic Review / E. Cozzani, G. Gasparini, A. Parodi // *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*. – 2014. – № 5 (149). – P. 587–600.
25. Diagnostic Criteria of Ulcerative Pyoderma Gangrenosum: A Delphi Consensus of International Experts / E. Maverakis, C. Ma, K. Shinkai [et al.] // *JAMA Dermatology*. – 2018. – № 4 (154). – P. 461–466. – DOI: 10.1001/jamadermatol.2017.5980.
26. Powell, F. C. Pyoderma Gangrenosum / F. C. Powell, S. Collins // *Clinics in Dermatology*. – 2000. – № 3 (18). – P. 283–293. – DOI: 10.1016/s0738-081x(99)00119-4.

27. Powell, F. C. Pyoderma Gangrenosum: Classification and Management / F. C. Powell, W. P. Su, H. O. Perry // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 1996. – № 3 (34). – P. 395–409. – DOI: 10.1016/s0190-9622(96)90428-4.
28. Pyoderma Gangrenosum after mRNA-Based SARS-CoV-2 Vaccine / J. Franceschi, A. S. Darrigade, P. Sanchez-Pena [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2022. – № 12 (36). – P. e969–e970. – DOI: 10.1111/jdv.18389.
29. Barry, M. Pyoderma Gangrenosum Induced by BNT162b2 COVID-19 Vaccine in a Healthy Adult / M. Barry, A. AlRajhi, K. Algerian // *Vaccines*. – 2022. – № 1 (10). – P. 87. – DOI: 10.3390/vaccines10010087.
30. The Pathophysiology and Treatment of Pyoderma Gangrenosum – Current Options and New Perspectives / M. Łyko, A. Ryguła, M. Kowalski [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2024. – № 4 (25). – P. 2440. – DOI: 10.3390/ijms25042440.
31. Pyoderma Gangrenosum and COVID-19: A Series of Three Cases Involving Female Breast / A. Rakesh, K. S. Deo, Y. K. Sharma, N. S. Pillai // *Indian Dermatology Online Journal*. – 2023. – № 1 (15). – P. 126–128. – DOI: 10.4103/idoj.idoj_38_23.
32. The Treg/Th17 Cell Ratio Is Reduced in the Skin Lesions of Patients with Pyoderma Gangrenosum / M. Caproni, E. Antiga, W. Volpi [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2015. – № 1 (173). – P. 275–278. – DOI: 10.1111/bjd.13670.
33. Case Report of Two Patients with COVID-19 and Sacral Pressure Injuries Associated with Pyoderma Gangrenosum / R. Elkhatib, G. Giunta, V. Hanssens [et al.] // *Advances in Skin & Wound Care*. – 2021. – № 8 (34). – P. 438–443. – DOI: 10.1097/01.ASW.0000744356.54317.c2.
34. Autoinflammatory Skin Disorders in Inflammatory Bowel Diseases, Pyoderma Gangrenosum and Sweet's Syndrome: A Comprehensive Review and Disease Classification Criteria / A. V. Marzano, R. S. Ishak, S. Saibeni [et al.] // *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. – 2013. – № 2 (45). – P. 202–210. – DOI: 10.1007/s12016-012-8351-x.

35. Pyoderma Gangrenosum in Hematologic Malignancies: A Systematic Review / C. M. Montagnon, E. A. Fracica, A. A. Patel [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2020. – № 6 (82). – P. 1346–1359. – DOI: 10.1016/j.jaad.2019.09.032.
36. Pyoderma Gangrenosum (PG) Associated with Levamisole-Adulterated Cocaine: Clinical, Serologic, and Histopathologic Findings in a Cohort of Patients / H. S. Jeong, H. Layher, L. Cao [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2016. – № 5 (74). – P. 892–898. – DOI: 10.1016/j.jaad.2015.11.040.
37. Levamisole Adulterated Cocaine Associated ANCA Vasculitis: Review of Literature and Update on Pathogenesis / Q. Jin, S. Kant, J. Alhariri, D. Geetha // *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*. – 2018. – № 6 (8). – P. 339–344. – DOI: 10.1080/20009666.2018.1536242.
38. Systematic Review of Case Reports of Antiphospholipid Syndrome Following Infection / N. Abdel-Wahab, M. A. Lopez-Olivo, G. P. Pinto-Patarroyo, M. E. Suarez-Almazor // *Lupus*. – 2016. – № 14 (25). – P. 1520–1531. – DOI: 10.1177/0961203316640912.
39. Zaher, A. Paradoxical Reaction and Parastomal Pyoderma Gangrenosum Emergence with Secukinumab Therapy / A. Zaher, M. Castillo // *ACG Case Reports Journal*. – 2024. – № 3 (11). – P. e01309. – DOI: 10.14309/crj.0000000000001309.
40. Treatment Strategies in Neutrophilic Dermatoses: A Comprehensive Review / G. Starita-Fajardo, D. Lucena-López, M. A. Ballester-Martínez [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – № 21 (24). – P. 15622. – DOI: 10.3390/ijms242115622.
41. Wu, B. C. Drug-Induced Pyoderma Gangrenosum: A Model to Understand the Pathogenesis of Pyoderma Gangrenosum / B. C. Wu, E. D. Patel, A. G. Ortega-Loayza // *British Journal of Dermatology*. – 2017. – № 1 (177). – P. 72–83. – DOI: 10.1111/bjd.15193.
42. Pyoderma Gangrenosum: Treatment Options / J. Dissemond, A. V. Marzano, P. J. Hampton, A. G. Ortega-Loayza // *Drugs*. – 2023. – № 14 (83). – P. 1255–1267. – DOI: 10.1007/s40265-023-01931-3.

43. Pyoderma Gangrenosum – A Challenging Diagnostic Approach / O. Psoma, A. Loli, G. Dimos [et al.] // *Maedica*. – 2023. – № 3 (18). – P. 528–533. – DOI: 10.26574/maedica.2023.18.3.528.
44. Pioderma Gangrenoso: Presentación de 15 Casos y Revisión de la Literatura [Pyoderma Gangrenosum: A Report of 15 Cases and Review of the Literature] / J. A. Suárez-Pérez, E. Herrera-Acosta, N. López-Navarro [et al.] // *Actas Dermo-Sifiliográficas*. – 2012. – № 2 (103). – P. 120–126. – DOI: 10.1016/j.ad.2011.04.010.
45. Azacitidine-Induced Pyoderma Gangrenosum at Injection Sites in a Patient with Myelodysplastic Syndrome / C. Roy, J. P. Adam, F. Morin [et al.] // *Current Oncology*. – 2018. – № 1 (25). – P. e103–e105. – DOI: 10.3747/co.25.3779.
46. Neutrophilic Dermatoses and Their Implication in Pathophysiology of Asthma and Other Respiratory Comorbidities: A Narrative Review / I. Salem, M. Kimak, R. Conic [et al.] // *BioMed Research International*. – 2019. – Vol. 2019. – P. 7315274. – DOI: 10.1155/2019/7315274.
47. The Complement System Drives Local Inflammatory Tissue Priming by Metabolic Reprogramming of Synovial Fibroblasts / J. Friščić, M. Böttcher, C. Reinwald [et al.] // *Immunity*. – 2021. – № 5 (54). – P. 1002–1021.e10. – DOI: 10.1016/j.immuni.2021.03.003.
48. Kirk, T. Fibroblast Memory in Development, Homeostasis and Disease / T. Kirk, A. Ahmed, E. Rognoni // *Cells*. – 2021. – № 11 (10). – P. 2840. – DOI: 10.3390/cells10112840.
49. Ahn, C. Pyoderma Gangrenosum: A Review of Pathogenesis and Treatment / C. Ahn, D. Negus, W. Huang // *Expert Review of Clinical Immunology*. – 2018. – № 3 (14). – P. 225–233. – DOI: 10.1080/1744666X.2018.1438269.
50. Significance of Erythema Nodosum and Pyoderma Gangrenosum in Inflammatory Bowel Diseases: A Cohort Study of 2402 Patients / D. Farhi, J. Cosnes, N. Zizi [et al.] // *Medicine*. – 2008. – № 5 (87). – P. 281–293. – DOI: 10.1097/MD.0b013e318187cc9c.
51. Infliximab for Treatment of Pyoderma Gangrenosum Associated with Inflammatory Bowel Disease / M. Regueiro, J. Valentine, S. Plevy [et al.] // *American*

Journal of Gastroenterology. – 2003. – № 8 (98). – P. 1821–1826. – DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07581.x.

52. Успешное лечение гангренозной пиодермии, ассоциированной с язвенным колитом, на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19: клинический случай / Н. П. Теплюк, О. В. Грабовская, Д. Т. Кусраева [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2022. – Т. 25, № 5. – С. 373–380. – DOI: 10.17816/dv111864.

53. К вопросу о синдромальных формах гангренозной пиодермии / О. Ю. Олисова, О. В. Грабовская, Н. П. Теплюк [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2024. – Т. 27, № 4. – С. 419–434. – DOI: 10.17816/dv629665.

54. Кусраева, Д. Т. Оптимизация методов комбинированной терапии гангренозной пиодермии на основании разработки диагностического алгоритма обследования больного : диссертация ... кандидата медицинских наук : 3.1.23 / Кусраева Диана Теймуразовна ; ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России. – Москва, 2024. – 118 с.

55. Veyssier, P. Pyoderma Gangrenosum Associé à une Gammapathie Monoclonale à IgA et à un Purpura Thrombopénique Idiopathique [Pyoderma Gangrenosum Associated with IgA Monoclonal Gammopathy and Idiopathic Thrombocytopenic Purpura] / P. Veyssier, E. Driguez // La Revue de Médecine Interne. – 1988. – № 5 (9). – P. 559–560. – DOI: 10.1016/s0248-8663(88)80026-2.

56. Pyoderma Gangrenosum: An Updated Review / E. Ruocco, S. Sangiuliano, A. G. Gravina [et al.] // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2009. – № 9 (23). – P. 1008–1017. – DOI: 10.1111/j.1468-3083.2009.03199.x.

57. Pyoderma Gangrenosum et Lupus Érythémateux Systémique : Une Association Rare [Pyoderma Gangrenosum and Systemic Lupus Erythematosus: A Rare Association] / O. Magdoud, A. Souissi, I. Chelly [et al.] // La Revue de Médecine Interne. – 2020. – № 1 (41). – P. 54–57. – DOI: 10.1016/j.revmed.2019.08.001.

58. Lear, J. T. Neutrophilic Dermatoses: Pyoderma Gangrenosum and Sweet's Syndrome / J. T. Lear, M. T. Atherton, J. P. Byrne // *Postgraduate Medical Journal*. – 1997. – № 856 (73). – P. 65–68. – DOI: 10.1136/pgmj.73.856.65.
59. Pyoderma Gangrenosum: A Challenging Cutaneous Manifestation in Dubowitz Syndrome / D. B. Ghode, S. Hirani, S. Kenjale [et al.] // *Cureus*. – 2023. – № 8 (15). – P. e43408. – DOI: 10.7759/cureus.43408.
60. Mechanisms of Inflammation in Neutrophil-Mediated Skin Diseases / A. V. Marzano, A. G. Ortega-Loayza, M. Heath [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 1059. – DOI: 10.3389/fimmu.2019.01059.
61. Braun-Falco, M. Pyoderma Gangrenosum, Acne, and Suppurative Hidradenitis (PASH) – A New Autoinflammatory Syndrome Distinct from PAPA Syndrome / M. Braun-Falco, O. Kovnerystyy, P. Lohse, T. Ruzicka // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2012. – № 3 (66). – P. 409–415. – DOI: 10.1016/j.jaad.2010.12.025.
62. Classic Ulcerative Pyoderma Gangrenosum Is a T Cell-Mediated Disease Targeting Follicular Adnexal Structures: A Hypothesis Based on Molecular and Clinicopathologic Studies / E. A. Wang, A. Steel, G. Luxardi [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – Vol. 8. – P. 1980. – DOI: 10.3389/fimmu.2017.01980.
63. Autoinflammation in Pyoderma Gangrenosum and Its Syndromic Form (Pyoderma Gangrenosum, Acne and Suppurative Hidradenitis) / A. V. Marzano, G. Damiani, I. Ceccherini [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2017. – № 6 (176). – P. 1588–1598. – DOI: 10.1111/bjd.15226.
64. T Helper Type 1-Related Molecules as Well as Interleukin-15 Are Hyperexpressed in the Skin Lesions of Patients with Pyoderma Gangrenosum / E. Antiga, R. Maglie, W. Volpi [et al.] // *Clinical and Experimental Immunology*. – 2017. – № 3 (189). – P. 383–391. – DOI: 10.1111/cei.12989.
65. Pyoderma Gangrenosum and Suppurative Hidradenitis Association, Overlap or Spectrum of the Same Disease? Case Report and Discussion / G. Turcu, R. Ioana Nedelcu, I. Teodora Nedelcu [et al.] // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2020. – № 1 (20). – P. 38–41. – DOI: 10.3892/etm.2019.8150.

66. Pyoderma Gangrenosum: An Update on Pathophysiology, Diagnosis and Treatment / A. Alavi, L. E. French, M. D. Davis [et al.] // American Journal of Clinical Dermatology. – 2017. – № 3 (18). – P. 355–372. – DOI: 10.1007/s40257-017-0251-7.
67. Flora, A. Pyoderma Gangrenosum: A Systematic Review of the Molecular Characteristics of Disease / A. Flora, E. Kozera, J. W. Frew // Experimental Dermatology. – 2022. – № 4 (31). – P. 498–515. – DOI: 10.1111/exd.14534.
68. Molecular and Cellular Characterization of Pyoderma Gangrenosum: Implications for the Use of Gene Expression / A. G. Ortega-Loayza, M. A. Friedman, A. M. Reese [et al.] // Journal of Investigative Dermatology. – 2022. – № 4 (142). – P. 1217–1220.e14. – DOI: 10.1016/j.jid.2021.08.431.
69. Complement Activation in Hidradenitis Suppurativa: A New Pathway of Pathogenesis? / T. Kanni, O. Zenker, M. Habel [et al.] // British Journal of Dermatology. – 2018. – № 2 (179). – P. 413–419. – DOI: 10.1111/bjd.16428.
70. Clinical Efficacy of Complement C5a Inhibition by IFX-1 in Hidradenitis Suppurativa: An Open-Label Single-Arm Trial in Patients Not Eligible for Adalimumab / E. J. Giamarellos-Bourboulis, M. Argyropoulou, T. Kanni [et al.] // British Journal of Dermatology. – 2020. – № 1 (183). – P. 176–178. – DOI: 10.1111/bjd.18877.
71. Mutations in the PSTPIP1 Gene and Aberrant Splicing Variants in Patients with Pyoderma Gangrenosum / A. B. Nesterovitch, M. D. Hoffman, M. Simon [et al.] // Clinical and Experimental Dermatology. – 2011. – № 8 (36). – P. 889–895. – DOI: 10.1111/j.1365-2230.2011.04137.x.
72. Haploinsufficiency of the NF- κ B1 Subunit p50 in Common Variable Immunodeficiency / M. Fliegau, V. L. Bryant, N. Frede [et al.] // American Journal of Human Genetics. – 2015. – № 3 (97). – P. 389–403. – DOI: 10.1016/j.ajhg.2015.07.008.
73. A Novel NF κ B1 Mutation Linking Pyoderma Gangrenosum and Common Variable Immunodeficiency / Q. Sun, J. R. Gehlhausen, M. Freudzon [et al.] // JAAD Case Reports. – 2021. – Vol. 18. – P. 61–63. – DOI: 10.1016/j.jdcr.2021.10.015.
74. Loss-of-Function Nuclear Factor κ B Subunit 1 (NFKB1) Variants Are the Most Common Monogenic Cause of Common Variable Immunodeficiency in Europeans

/ P. Tuijnenburg, H. L. Lango Allen, S. O. Burns [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2018. – № 4 (142). – P. 1285–1296. – DOI: 10.1016/j.jaci.2018.01.039.

75. Damaging Heterozygous Mutations in NFKB1 Lead to Diverse Immunologic Phenotypes / M. Kaustio, E. Haapaniemi, H. Göös [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2017. – № 3 (140). – P. 782–796. – DOI: 10.1016/j.jaci.2016.10.054.

76. The Role of Interleukin-1 β in Pyoderma Gangrenosum / R. L. Galimberti, A. S. Vacas, M. L. Bollea Garlatti, A. C. Torre // *JAAD Case Reports*. – 2016. – № 5 (2). – P. 366–368. – DOI: 10.1016/j.jdc.2016.07.007.

77. Moliterno, A. R. JAK2 V617F Allele Burden in Polycythemia Vera: Burden of Proof / A. R. Moliterno, H. Kaizer, B. N. Reeves // *Blood*. – 2023. – № 16 (141). – P. 1934–1942. – DOI: 10.1182/blood.2022017697.

78. Palanivel, J. A. Pyoderma Gangrenosum in Association with Janus Kinase 2 (JAK2V617F) Mutation / J. A. Palanivel, A. E. Macbeth, N. J. Levell // *Clinical and Experimental Dermatology*. – 2013. – № 1 (38). – P. 44–46. – DOI: 10.1111/j.1365-2230.2012.04375.x.

79. Idiopathic Myelofibrosis and Pyoderma Gangrenosum Involving a Mutation of Janus Kinase 2 (JAK2V617F), Showing Poor Prognosis / M. Hideki, T. Tetsuro, F. Sakae [et al.] // *European Journal of Dermatology*. – 2013. – № 2 (23). – P. 256–257. – DOI: 10.1684/ejd.2013.1956.

80. Tofacitinib for the Treatment of Pyoderma Gangrenosum / B. Kochar, N. Herfarth, C. Mamie [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2019. – № 5 (17). – P. 991–993. – DOI: 10.1016/j.cgh.2018.10.047.

81. Tofacitinib for the Treatment of Refractory Pyoderma Gangrenosum / V. E. Orfaly, I. Kovalenko, S. N. Tolkachjov [et al.] // *Clinical and Experimental Dermatology*. – 2021. – № 6 (46). – P. 1082–1085. – DOI: 10.1111/ced.14683.

82. DeFilippis, E. M. The Genetics of Pyoderma Gangrenosum and Implications for Treatment: A Systematic Review / E. M. DeFilippis, S. R. Feldman, W. W. Huang // *British Journal of Dermatology*. – 2015. – № 6 (172). – P. 1487–1497. – DOI: 10.1111/bjd.13493.

83. Fletcher, J. Recent Advances in Managing and Understanding Pyoderma Gangrenosum / J. Fletcher, R. Alhusayen, A. Alavi // *F1000Research*. – 2019. – Vol. 8. – P. F1000 Faculty Rev-2092. – DOI: 10.12688/f1000research.19909.1.
84. Crittenden, S. C. Hydroxyurea-Induced Leg Ulceration in a Patient with a Homozygous MTHFR Polymorphism Misdiagnosed as Pyoderma Gangrenosum / S. C. Crittenden, J. E. Gilbert, J. P. Callen // *JAMA Dermatology*. – 2014. – № 7 (150). – P. 780–781. – DOI: 10.1001/jamadermatol.2013.7198.
85. Turkowski, Y. Pyoderma Gangrenosum-Like Lesion Secondary to Methylenetetrahydrofolate Reductase Mutation: An Unusual Presentation of a Rare Disease / Y. Turkowski, S. Razvi, A. R. Ahmed // *BMJ Case Reports*. – 2019. – № 4 (12). – P. e228403. – DOI: 10.1136/bcr-2018-228403.
86. Satoh, T. K. Genetic Mutations in Pyoderma Gangrenosum, Hidradenitis Suppurativa, and Associated Autoinflammatory Syndromes: Insights into Pathogenic Mechanisms and Shared Pathways / T. K. Satoh // *The Journal of Dermatology*. – 2024. – № 2 (51). – P. 160–171. – DOI: 10.1111/1346-8138.17028.
87. Treatment Recommendations for Pyoderma Gangrenosum: An Evidence-Based Review of the Literature Based on More Than 350 Patients / J. Reichrath, G. Bens, A. Bonowitz, W. Tilgen // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2005. – № 2 (53). – P. 273–283. – DOI: 10.1016/j.jaad.2004.10.006.
88. George, C. Pyoderma Gangrenosum – A Guide to Diagnosis and Management / C. George, F. Deroide, M. Rustin // *Clinical Medicine*. – 2019. – № 3 (19). – P. 224–228. – DOI: 10.7861/clinmedicine.19-3-224.
89. Pyoderma Gangrenosum: Challenges and Solutions / A. Gameiro, N. Pereira, J. C. Cardoso, M. Gonçalo // *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. – 2015. – Vol. 8. – P. 285–293. – DOI: 10.2147/CCID.S61202.
90. Shankar, S. Pustular Pyoderma Gangrenosum / S. Shankar, J. C. Sterling, E. Rytina // *Clinical and Experimental Dermatology*. – 2003. – № 6 (28). – P. 600–603. – DOI: 10.1046/j.1365-2230.2003.01418.x.

91. Dorrell, D. N. Assessing the Severity of Pyoderma Gangrenosum: A Need for Validated Measurement Tools / D. N. Dorrell, W. W. Huang // *British Journal of Dermatology*. – 2019. – № 1 (180). – P. 217–218. – DOI: 10.1111/bjd.17122.

92. Peristomal Pyoderma Gangrenosum and Inflammatory Bowel Disease / B. A. Cairns, C. A. Herbst, B. R. Sartor [et al.] // *Archives of Surgery*. – 1994. – № 7 (129). – P. 769–772. – DOI: 10.1001/archsurg.1994.01420310101019.

93. Pyoderma Gangrenosum Post-Breast Surgery: A Case Report and Comprehensive Review of Management Strategies / I. C. Pop, R. A. Ilies, C. Baican [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2024. – № 13 (13). – P. 3800. – DOI: 10.3390/jcm13133800.

94. Guliyeva, G. Postsurgical Pyoderma Gangrenosum Requiring Plastic Surgical Intervention: A Practical Review / G. Guliyeva, J. E. Janis // *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open*. – 2024. – № 1 (12). – P. e5505. – DOI: 10.1097/GOX.00000000000005505.

95. Extracutaneous Involvement of Pyoderma Gangrenosum / L. J. Borda, L. L. Wong, A. V. Marzano, A. G. Ortega-Loayza // *Archives of Dermatological Research*. – 2019. – № 6 (311). – P. 425–434. – DOI: 10.1007/s00403-019-019121.

96. Brown, T. S. Cavitating Pulmonary Infiltrate in an Adolescent with Pyoderma Gangrenosum: A Rarely Recognized Extracutaneous Manifestation of a Neutrophilic Dermatoses / T. S. Brown, G. S. Marshall, J. P. Callen // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2000. – № 1 (43). – P. 108–112. – DOI: 10.1067/mjd.2000.103627.

97. A Case of Pyoderma Gangrenosum on the Nasal Dorsum / D. H. Kim, J. H. Oh, J. J. Lee, H. J. Kim // *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. – 2010. – № 2 (136). – P. 193–196. – DOI: 10.1001/archoto.2009.213.

98. Schmieder, S. J. Pyoderma Gangrenosum / S. J. Schmieder, K. Krishnamurthy // *StatPearls [Internet]*. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2026. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441877/> (дата обращения: 16.02.2026).

99. Bissonnette, C. Oral Pyoderma Gangrenosum: Diagnosis, Treatment and Challenges: A Systematic Review / C. Bissonnette, A. Kauzman, G. N. Mainville // *Head and Neck Pathology*. – 2017. – № 4 (11). – P. 427–441. – DOI: 10.1007/s12105-017-0804-3.
100. Pyrin Activates the ASC Pyroptosome in Response to Engagement by Autoinflammatory PSTPIP1 Mutants / J. W. Yu, T. Fernandes-Alnemri, P. Datta [et al.] // *Molecular Cell*. – 2007. – № 2 (28). – P. 214–227. – DOI: 10.1016/j.molcel.2007.08.029.
101. Interleukin-18 Diagnostically Distinguishes and Pathogenically Promotes Human and Murine Macrophage Activation Syndrome / E. S. Weiss, C. Girard-Guyonvarc'h, D. Holzinger [et al.] // *Blood*. – 2018. – № 13 (131). – P. 1442–1455. – DOI: 10.1182/blood-2017-12-820852.
102. PAMI Syndrome: Two Cases of an Autoinflammatory Disease with an ALPS-Like Phenotype / F. Cox, V. Bigley, A. Irvine [et al.] // *Journal of Clinical Immunology*. – 2022. – № 5 (42). – P. 955–958. – DOI: 10.1007/s10875-022-01265-x.
103. Cugno, M. PAPA, PASH and PAPASH Syndromes: Pathophysiology, Presentation and Treatment / M. Cugno, A. Borghi, A. V. Marzano // *American Journal of Clinical Dermatology*. – 2017. – № 4 (18). – P. 555–562. – DOI: 10.1007/s40257-017-0265-1.
104. Phenotypes and Pathophysiology of Syndromic Hidradenitis Suppurativa: Different Faces of the Same Disease? A Systematic Review / G. Nikolakis, K. P. Kaleta, A. G. Vaiopoulos [et al.] // *Dermatology*. – 2021. – № 5 (237). – P. 673–697. – DOI: 10.1159/000509873.
105. Ancient Friends, Revisited: Systematic Review and Case Report of Pyoderma Gangrenosum-Associated Autoinflammatory Syndromes / R. Saternus, J. Schwingel, C. S. L. Müller [et al.] // *Journal of Translational Autoimmunity*. – 2020. – Vol. 3. – P. 100071. – DOI: 10.1016/j.jtauto.2020.100071.
106. The PARACELSUS Score: A Novel Diagnostic Tool for Pyoderma Gangrenosum / F. Jockenhöfer, U. Wollina, K. A. Salva [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2019. – № 3 (180). – P. 615–620. – DOI: 10.1111/bjd.16401.

107. Wollina, U. Pyoderma Gangrenosum – A Review / U. Wollina // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. – 2007. – Vol. 2. – P. 19. – DOI: 10.1186/1750-1172-2-19.
108. Features That Define Clinical Severity of Ulcerative Pyoderma Gangrenosum: A Delphi Consensus Study of Experts and Patients on Behalf of the US Medical Dermatology Society / M. A. Pimentel, M. M. Li, M. H. Noe [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2023. – № 4 (188). – P. 566–568. – DOI: 10.1093/bjd/ljac137.
109. Pyoderma Gangrenosum with Biological Agents Therapy: A Systematic Review / B. Tan, M. Chen, X. Hu [et al.] // *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. – 2025. – Vol. 18. – P. 3413–3427. – DOI: 10.2147/CCID.S571049.
110. Living with Pyoderma Gangrenosum: A Qualitative Study / J. Jiang, R. Kelly, E. Veysey [et al.] // *Acta Dermato-Venereologica*. – 2024. – Vol. 104. – P. adv42018. – DOI: 10.2340/actadv.v104.42018.
111. A Core Domain Set for Pyoderma Gangrenosum Trial Outcomes: An International eDelphi and Consensus Study from the UPGRADE Initiative / M. E. Jacobson, J. W. Rick, L. A. A. Gerbens [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2024. – № 3 (190). – P. 392–401. – DOI: 10.1093/bjd/ljad420.
112. Initial Development and Pragmatic Clinical Validation of a Static Disease Severity Instrument for Pyoderma Gangrenosum: Investigator Global Assessment for PG (IGAPg) / M. E. Jacobson, J. W. Ng, L. M. Leon [et al.] // *medRxiv [Preprint]*. – 2026. – DOI: 10.64898/2025.12.26.25342857. URL: <https://doi.org/10.64898/2025.12.26.25342857> (дата обращения: 22.02.2026).
113. Skin Ulcers Misdiagnosed as Pyoderma Gangrenosum / R. H. Weenig, M. D. Davis, P. R. Dahl, W. P. Su // *New England Journal of Medicine*. – 2002. – № 18 (347). – P. 1412–1418. – DOI: 10.1056/NEJMoa013383.
114. Treatments for Pyoderma Gangrenosum: A Systematic Review and Single-Arm Meta-Analysis of Systemic Therapies / M. Kaur, M. J. Diaz, M. Anthony [et al.] // *International Wound Journal*. – 2025. – № 8 (22). – P. e70733. – DOI: 10.1111/iwj.70733.
115. Callen, J. P. Chlorambucil – An Effective Corticosteroid-Sparing Therapy for Pyoderma Gangrenosum / J. P. Callen, J. D. Case, D. Sager // *Journal of the American*

Academy of Dermatology. – 1989. – № 3 (21). – P. 515–519. – DOI: 10.1016/s0190-9622(89)70218-8.

116. UK Dermatology Clinical Trials Network's STOP GAP Trial (A Multicentre Trial of Prednisolone Versus Ciclosporin for Pyoderma Gangrenosum): Protocol for a Randomised Controlled Trial / F. F. Craig, K. S. Thomas, E. J. Mitchell [et al.] // *Trials*. – 2012. – Vol. 13. – P. 51. – DOI: 10.1186/1745-6215-13-51.

117. Adalimumab in Japanese Patients with Active Ulcers of Pyoderma Gangrenosum: Final Analysis of a 52-Week Phase 3 Open-Label Study / K. Yamasaki, K. Yamanaka, Y. Zhao [et al.] // *The Journal of Dermatology*. – 2022. – № 5 (49). – P. 479–487. – DOI: 10.1111/1346-8138.16337.

118. Infliximab for the Treatment of Pyoderma Gangrenosum: A Randomised, Double Blind, Placebo Controlled Trial / T. N. Brooklyn, M. G. Dunnill, A. Shetty [et al.] // *Gut*. – 2006. – № 4 (55). – P. 505–509. – DOI: 10.1136/gut.2005.074815.

119. Canakinumab for the Management of Pyoderma Gangrenosum: A Case Series of Two Patients and Literature Review / H. J. Yang, W. Spratt, F. Y. X. Lai, S. Lee // *Journal of Dermatological Treatment*. – 2025. – № 1 (36). – P. 2495834. – DOI: 10.1080/09546634.2025.2495834.

120. Canakinumab in Adults with Steroid-Refractory Pyoderma Gangrenosum / A. G. Kolios, J. T. Maul, B. Meier [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2015. – № 5 (173). – P. 1216–1223. – DOI: 10.1111/bjd.14037.

121. Pyoderma Gangrenosum and Interleukin Inhibitors: A Semi-Systematic Review / H. Ben Abdallah, K. Fogh, C. Vestergaard, R. Bech // *Dermatology*. – 2022. – Vol. 238. – No. 4. – P. 785–792. – DOI: 10.1159/000519320.

122. Resolution of Therapy-Resistant Pyoderma Gangrenosum with Upadacitinib / L. Van Eycken, A. C. Dens, K. de Vlam [et al.] // *JAAD Case Reports*. – 2023. – Vol. 37. – P. 89–91. – DOI: 10.1016/j.jdc.2023.05.016.

123. Efficacy of Systemic Dapsone Treatment for Pyoderma Gangrenosum: A Retrospective Review / R. S. Din, W. G. Tsiaras, D. G. Li, A. Mostaghimi // *Journal of Drugs in Dermatology*. – 2018. – Vol. 17. – No. 10. – P. 1058–1060.

124. Li, J. Treatment of Pyoderma Gangrenosum with Mycophenolate Mofetil as a Steroid-Sparing Agent / J. Li, R. Kelly // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2013. – № 4 (69). – P. 565–569. – DOI: 10.1016/j.jaad.2013.05.028.

125. Cronstein, B.N. Methotrexate and Its Mechanisms of Action in Inflammatory Arthritis / B.N. Cronstein, T.M. Aune // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2020. – № 3 (16). – P. 145–154. – DOI: 10.1038/s41584-020-0373-9.

126. Wang, L.L. Low-Dose Methotrexate as Rescue Therapy in Patients with Hidradenitis Suppurativa and Pyoderma Gangrenosum Developing Human Antichimeric Antibodies to Infliximab: A Retrospective Chart Review / L.L. Wang, R.G. Micheletti // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2020. – № 2 (82). – P. 507–510. – DOI: 10.1016/j.jaad.2019.09.012.

127. Methotrexate for Pyoderma Gangrenosum: A Retrospective Case Series of 33 Patients / J.A. Williams, M.L. Hrin, N.L. Bowers [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2024. – № 3 (90). – P. 642–644. – DOI: 10.1016/j.jaad.2023.10.063.

128. Sardana, K. Successful Treatment of PAPA Syndrome with Minocycline, Dapsone, Deflazacort and Methotrexate: A Cost-Effective Therapy with a 2-Year Follow-Up / K. Sardana, S. Bajaj, S.K. Bose // *Clinical and Experimental Dermatology*. – 2019. – № 5 (44). – P. 577–579. – DOI: 10.1111/ced.13792.

129. Li, H. Phosphodiesterase-4 Inhibitors for the Treatment of Inflammatory Diseases / H. Li, J. Zuo, W. Tang // *Frontiers in Pharmacology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 1048. – DOI: 10.3389/fphar.2018.01048.

130. Pyoderma Gangrenosum and Palisaded Neutrophilic Granulomatous Dermatitis in a Patient with Rheumatoid Arthritis Treated with Apremilast / A. Zraggen, L. Valeska Maul, P. Hasler, R.B. Mueller // *Annals of Clinical Case Reports*. – 2020. – Vol. 5. – P. 1807.

131. Novel Use of Apremilast for Adjunctive Treatment of Recalcitrant Pyoderma Gangrenosum / M.E. Laird, L.X. Tong, K.I. Lo Sicco [et al.] // *JAAD Case Reports*. – 2017. – № 3 (3). – P. 228–229. – DOI: 10.1016/j.jdcr.2017.02.019.

132. Neutrophil Extracellular Traps, B Cells, and Type I Interferons Contribute to Immune Dysregulation in Hidradenitis Suppurativa / A. S. Byrd, C. Carmona-Rivera, L. J. O’Neil [et al.] // *Science Translational Medicine*. – 2019. – № 508 (11). – P. eaav5908. – DOI: 10.1126/scitranslmed.aav5908.

133. Efficacy of Rituximab for Refractory Pyoderma Gangrenosum-Like Ulcers in Granulomatosis with Polyangiitis Associated to Antiphospholipid Antibodies / J. Riera, J. Musuruana, C. Costa, J. Cavallasca // *Archives of Rheumatology*. – 2020. – № 3 (35). – P. 449–453. – DOI: 10.46497/ArchRheumatol.2020.7498.

134. Rituximab and Pyoderma Gangrenosum: An Investigation of Disproportionality Using a Systems Biology-Informed Approach in the FAERS Database / J. B. Hillen, T. Stanford, M. Ward [et al.] // *Drugs – Real World Outcomes*. – 2022. – № 4 (9). – P. 639–647. – DOI: 10.1007/s40801-022-00322-6.

135. Ezeonwumelu, I. J. JAK-STAT Pathway: A Novel Target to Tackle Viral Infections / I. J. Ezeonwumelu, E. Garcia-Vidal, E. Ballana // *Viruses*. – 2021. – № 12 (13). – P. 2379. – DOI: 10.3390/v13122379.

136. Targeting JAK/STAT Signalling in Inflammatory Skin Diseases with Small Molecule Inhibitors / K. Welsch, J. Holstein, A. Laurence, K. Ghoreschi // *European Journal of Immunology*. – 2017. – № 7 (47). – P. 1096–1107. – DOI: 10.1002/eji.201646680.

137. Ruxolitinib for the Treatment of Patients with Polycythemia Vera / J. J. Kiladjian, E. F. Winton, M. Talpaz, S. Verstovsek // *Expert Review of Hematology*. – 2015. – № 4 (8). – P. 391–401. – DOI: 10.1586/17474086.2015.1045869.

138. Bechard, K. Use of Baricitinib in a Patient with Treatment-Resistant Pyoderma Gangrenosum / K. Bechard, R. Gniadecki // *SAGE Open Medical Case Reports*. – 2024. – Vol. 12. – P. 2050313X241235444. – DOI: 10.1177/2050313X241235444.

139. An Open-Label Study of Topical Tacrolimus Ointment 0.1% Under Occlusion for the Treatment of Pyoderma Gangrenosum / A. P. Kontos, H. A. Kerr, D. P. Fivenson [et al.] // *International Journal of Dermatology*. – 2006. – № 11 (45). – P. 1383–1385. – DOI: 10.1111/j.1365-4632.2006.03133.x.

140. Topical Tacrolimus Therapy for Pyoderma Gangrenosum / T. Chiba, I. Isomura, A. Suzuki, A. Morita // *The Journal of Dermatology*. – 2005. – № 3 (32). – P. 199–203. – DOI: 10.1111/j.1346-8138.2005.tb00745.x.

141. Classification of Compression Bandages: Practical Aspects / H. Partsch, M. Clark, G. Mosti [et al.] // *Dermatologic Surgery*. – 2008. – № 5 (34). – P. 600–609. – DOI: 10.1111/j.1524-4725.2007.34116.x.

142. Османов, К. Ф. Патогенетическое обоснование применения низкотемпературной плазмы для лечения ожогов : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.03.03, 14.01.17 / Османов Камал Фахраддинович ; ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. – Санкт-Петербург, 2020. – 56 с.

143. Low Temperature Atmospheric Pressure Plasma Sources for Microbial Decontamination / J. Ehlbeck, U. Schnabel, K. D. Weltmann [et al.] // *Journal of Physics D: Applied Physics*. – 2011. – № 1 (44). – Article 013002. – DOI: 10.1088/0022-3727/44/1/013002.

144. Bactericidal Effects of Non-Thermal Argon Plasma in Vitro, in Biofilms and in the Animal Model of Infected Wounds / S. A. Ermolaeva, A. F. Varfolomeev, M. Y. Chernukha [et al.] // *Journal of Medical Microbiology*. – 2011. – № 1 (60). – P. 75–83. – DOI: 10.1099/jmm.0.020263-0.

145. Фортова, В. Е. Физика низкотемпературной плазмы : учебное пособие / В. Е. Фортова. – Москва : Физматлит, 2000. – 384 с.

146. Применение низкотемпературной аргоновой плазмы в лечении гнойных ран / Д. А. Суров, Н. А. Сизоненко, Д. А. Дымников [и др.] // *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. – 2024. – Т. 19, № 3. – С. 84–90. – DOI: 10.25881/20728255_2024_19_3_84.

147. Низкотемпературная плазма в биомедицине / И. Терешко, П. Марков, Е. Толстая [и др.] // *Наука и инновации*. – 2015. – № 152. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/nizkotemperaturnaya-plazma-v-biomeditsine> (дата обращения: 21.03.2025).

148. Plasma Dermatology: Skin Therapy Using Cold Atmospheric Plasma / F. Tan, Y. Wang, S. Zhang [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2022. – Vol. 12. – P. 918484. – DOI: 10.3389/fonc.2022.918484.

149. Fridman, A. Non-Thermal Atmospheric Pressure Discharges / A. Fridman, A. Chirokov, A. Gutsol // *Journal of Physics D: Applied Physics*. – 2005. – № 2 (38). – P. R1–R24. – DOI: 10.1088/0022-3727/38/2/R01.

150. Вафин, А. З. Плазменные технологии в лечении гнойных ран / А. З. Вафин, В. И. Грушко, И. С. Казанцев // *Вестник хирургии имени И. И. Грекова*. – 2007. – № 5.

151. Cold Atmospheric Plasma (CAP) Changes Gene Expression of Key Molecules of the Wound Healing Machinery and Improves Wound Healing in Vitro and in Vivo / S. Arndt, P. Unger, E. Wacker [et al.] // *PLoS ONE*. – 2013. – № 11 (8). – P. e79325. – DOI: 10.1371/journal.pone.0079325.

152. Clinical and Biological Principles of Cold Atmospheric Plasma Application in Skin Cancer / J. Gay-Mimbrera, M. C. García, B. Isla-Tejera [et al.] // *Advances in Therapy*. – 2016. – № 6 (33). – P. 894–909. – DOI: 10.1007/s12325-016-0338-1.

153. Гангренозная пиодермия: опыт применения низкотемпературной аргоновой плазмы / О. Ю. Олисова, О. В. Грабовская, Л. Н. Каюмова, А. Е. Бобкова // *Эффективная фармакотерапия*. – 2026. – Т. 22, № 1. – С. 34–40.

154. Патент № 2 850 367 С1 Российская Федерация, МПК А61N 1/44 (2006.01) А61N 1/44 (2025.08). Способ наружной терапии гангренозной пиодермии: № 2025100092 : заявл. 04.01.2025 : опубл. 11.11.2025 / Олисова О. Ю., Грабовская О. В., Бобкова А. Е. – URL: https://www1.fips.ru/registers-doc view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2850367&TypeFile=html (дата обращения: 22.11.2025).

155. Гангренозная пиодермия, имитирующая гранулематоз с полиангиитом: клинический случай и обзор литературы / О. Ю. Олисова, Н. П. Теплюк, О. В. Грабовская [и др.] // *Вестник дерматологии и венерологии*. – 2023. – Т. 99, № 2. – С. 70–79.

156. Дифференциальный диагноз язвенных поражений кожи у пациентки с гангренозной пиодермией в ассоциации с язвенным колитом и множественной эндокринной неоплазией / Н. П. Теплюк, О. В. Грабовская, С. Г. Раденска-Лоповок [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2025. – Т. 28, № 1. – С. 41–52.

157. PASS Syndrome: Clinical Observation / O. V. Grabovskaya, N. P. Teplyuk, A. E. Bobkova [et al.] // Dermatology Practical & Conceptual. – 2025. – Vol. 15, № 1. – P. e2025a01. – DOI: 10.5826/dpc.1501a4975. – URL: <https://doi.org/10.5826/dpc.1501a4975> (дата обращения: 22.05.2025).

158. Грабовская, О. В. Фотогалерея. Гангренозная пиодермия / О. В. Грабовская, Д. Т. Кусраева, А. Е. Бобкова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2025. – Т. 28. – № 1. – С. 121-129.

ПРИЛОЖЕНИЕ А. Опросник PainDetect

painDETECT
ОПРОСНИК ПО БОЛИ

Дата: _____ Пациент: Фамилия: _____ Имя: _____

Как бы Вы оценили интенсивность боли, которую испытываете сейчас, в настоящий момент?

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|

боли нет максимальная

Как бы Вы оценили интенсивность **наиболее сильного приступа боли** за последние 4 недели?

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|

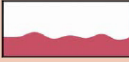



боли не было максимальная

В среднем, насколько сильной была боль в течение последних 4 недель?

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|

боли не было максимальная

Отметьте крестиком картинку, которая наиболее точно отражает характер протекания боли в Вашем случае:

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
|  | Непрерывная боль, немного меняющаяся по интенсивности | <input type="checkbox"/> |
|  | Непрерывная боль с периодическими приступами | <input type="checkbox"/> |
|  | Приступы боли без болевых ощущений в промежутках между ними | <input type="checkbox"/> |
|  | Приступы боли, сопровождающиеся болевыми ощущениями в промежутках между ними | <input type="checkbox"/> |

Испытываете ли Вы ощущение жжения (например, как при ожоге крапивой) в области, которую отметили на рисунке?

совсем нет едва заметное незначительное умеренное сильное очень сильное

Ощущаете ли Вы покалывание или пощипывание в области боли (как покалывание от онемения или слабого электрического тока)?

совсем нет едва заметное незначительное умеренное сильное очень сильное

Возникают ли у Вас болезненные ощущения в указанной области при легком соприкосновении (с одеждой, одеялом)?

совсем нет едва заметные незначительные умеренные сильные очень сильные

Возникают ли у Вас резкие приступы боли в указанной области, как удар током?

совсем нет едва заметные незначительные умеренные сильные очень сильные

Возникают ли у Вас иногда болезненные ощущения в указанной области при воздействии холодного или горячего (например, воды, когда Вы моетесь)?

совсем нет едва заметные незначительные умеренные сильные очень сильные


Ощущаете ли Вы онемение в указанной области?

совсем нет едва заметное незначительное умеренное сильное очень сильное

Вызывает ли боль легкое нажатие на указанную область, например, нажатие пальцем?

совсем нет едва заметную незначительную умеренную сильную очень сильную

Пожалуйста, заштрихуйте на рисунке **одну область**, где Вы испытываете **наиболее сильную боль**



Отдает ли боль в другие области тела?
да нет

Если отдает, пожалуйста, укажите стрелочкой, в каком направлении.

| | | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| совсем нет | едва заметное | незначительное | умеренное | сильное | очень сильное |
| <input type="checkbox"/> x 0 = 0 | <input type="checkbox"/> x 1 = <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> x 2 = <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> x 3 = <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> x 4 = <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> x 5 = <input type="checkbox"/> |
| Общее количество баллов <input style="width: 20px;" type="text"/> из 35 | | | | | |

R. Freynhagen, R. Baron, U. Gockel, T.R. Tölle, CurrMed Res Opin Vol 22, 2006, 1911-1920 © 2005 Pfizer Pharma GmbH, Pfizerstr.1, 76139 Karlsruhe, Germany

PD-Q - Russia/Russian - Final version - 25 Jun 07 - Mapi Research Institute.
f:\institutocultadap\project41011study41011\final_versions\pd-qrussq.doc-25/06/2007

painDETECT[®]
Подсчет баллов в опроснике по боли

Дата: _____ Пациент: Фамилия: _____ Имя: _____

Пожалуйста, укажите общее количество баллов, которое Вы получили в опроснике по боли:

Общее количество баллов

Пожалуйста, подсчитайте количество баллов с учетом отмеченных типов боли, а также с учетом ответа на вопрос о распространении боли. Затем, суммируйте полученное число с общим количеством баллов, чтобы получить итоговое количество баллов:

| | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------------------------------|
|  | Непрерывная боль, немного меняющаяся по интенсивности | 0 | |
|  | Непрерывная боль с периодическими приступами | -1 | если отмечена эта картинка, или |
|  | Приступы боли без болевых ощущений в промежутках между ними | +1 | если отмечена эта картинка, или |
|  | Приступы боли, сопровождающиеся болевыми ощущениями в промежутках между ними | +1 | если отмечена эта картинка |
|  | Боль отдает в другие области? | +2 | если отдает |

Итоговое количество баллов

Результаты обследования

на наличие невропатического компонента боли

| | | |
|----------------------|-----------------------|----------------------|
| отрицательный | неопределенный | положительный |
|----------------------|-----------------------|----------------------|

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

Наличие невропатического компонента боли маловероятно (< 15%)

13 14 15 16 17 18

Результат неопределенный, однако, возможно наличие невропатического компонента боли

19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38

Высока вероятность наличия невропатического компонента боли (> 90%)

Данный опрос не заменяет врачебной диагностики. Он используется для обследования на наличие невропатического компонента боли.




R. Freynhagen, R. Baron, U. Gockel, T.R. Tölle, CurrMed Res Opin Vol 22, 2006, 1911-1920 © 2005 Pfizer Pharma GmbH, Pfizerstr.1, 76139 Karlsruhe, Germany
 PD-Q - Russia/Russian - Final version - 25 Jun 07 - Mapi Research Institute.
 f:\institut\cultadap\project\4101\study\4101\final_versions\pd-qrusq.doc-25/06/2007

Рисунок А.1 - Опросник PainDetect

ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Опросник дерматологического индекса качества жизни

1. Испытывали ли Вы зуд, жжение или болезненность на прошлой неделе?

- Очень сильно
- Достаточно сильно
- Незначительным образом
- Нет

2. Испытывали ли Вы ощущение неловкости или смущение в связи с состоянием Вашей кожи?

- Очень сильно
- Достаточно сильно
- Незначительным образом
- Нет

3. Как сильно Ваши проблемы с кожей мешали Вам заниматься уборкой дома или покупками?

- Очень сильно
- Достаточно сильно
- Незначительным образом
- Нет

4. Насколько сильно состояние Вашей кожи влияло на выбор Вашего гардероба на прошлой неделе?

- Очень сильно
- Достаточно сильно
- Незначительным образом
- Нет

5. Как сильно влияло состояние Вашей кожи на Ваш досуг и социальную активность на прошлой неделе?

- Очень сильно
- Достаточно сильно
- Незначительным образом

- Нет

6. На прошлой неделе состояние Вашей кожи мешало Вам заниматься спортом?

- Очень сильно
- Достаточно сильно
- Незначительным образом
- Нет

7. Пропускали ли Вы учебу, отсутствовали на работе из-за состояния Вашей кожи?

- да
- нет

8. Если Вы ответили «нет», то насколько сильно Вас беспокоило состояние Вашей кожи, когда вы находились на работе или учебе?

- Сильно
- Незначительно
- Не беспокоило

9. Влияло ли состояние Вашей кожи на Ваши отношения с родственниками, партнерами, друзьями на прошлой неделе?

- Очень сильно
- Достаточно сильно
- Незначительным образом
- Нет

10. Насколько сильно Ваши проблемы с кожей влияли на Вашу сексуальную жизнь?

- Очень сильно
- Достаточно сильно
- Незначительным образом
- Нет

11. На прошлой неделе насколько сильно лечение заболевания кожи причиняло Вам неудобства, отнимало время, создавало проблемы?

- Очень сильно
- Достаточно сильно
- Незначительным образом
- Нет