

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



Кусраева Диана Теймуразовна

**Оптимизация методов комбинированной терапии гангренозной пиодермии
на основании разработки диагностического алгоритма обследования
больного**

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук

Грабовская Ольга Валентиновна

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Гангренозная пиодермия.....	14
1.1.1. Эпидемиологические особенности гангренозной пиодермии.....	16
1.1.2. Современные этиологические аспекты гангренозной пиодермии.....	16
1.2. Патогенетические особенности гангренозной пиодермии	19
1.2.1. Механизмы развития аутовоспаления	20
1.2.2. Роль адаптивного иммунитета в развитии гангренозной пиодермии	23
1.2.3. Роль сывороточного кальгранулина С (алармин S100A12) в развитии аутовоспаления	26
1.4. Клинические проявления гангренозной пиодермии	28
1.5. Синдромальные формы гангренозной пиодермии	33
1.6. Диагностика гангренозной пиодермии.....	35
1.7. Дифференциальная диагностика гангренозной пиодермии	37
1.8. Современные подходы к лечению гангренозной пиодермии.....	39
1.8.1. Иммуносупрессивная терапия	39
1.8.2. Препараты таргетной терапии. Генно-инженерная биологическая терапия	46
1.8.3. Наружная терапия при гангренозной пиодермии.....	52
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	54
2.1. Принцип формирования групп исследования.....	54
2.2. Критерии включения и невключения пациентов в исследование.....	55
2.3. Методы обследования больных.....	56
2.4. Специальные методы исследования	58
2.4.1. Исследование уровня сывороточного кальгранулина С (алармин S100A12)	58
2.4.2. Исследование уровня IL-17.....	59

2.4.3. Исследование уровня экспрессии мРНК генов Toll-like рецепторов 2 и 4 типов	59
2.5. Методы лечения больных с гангренозной пиодермией	60
2.6. Оценка эффективности проводимой терапии	61
2.7. Методы статистической обработки данных	61
ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ	64
3.1. Характеристика общей выборки больных	64
3.2. Клиническая характеристика больных гангренозной пиодермией	65
3.2.1. Патогистологическое исследование	69
3.3. Сравнение групп по количественным и категориальным признакам	73
3.4. Корреляционный анализ количественных показателей в каждой группе	87
3.5. Значение уровня S100A12 (кальгранулин С) до и после лечения у пациентов с гангренозной пиодермией (1 группа)	92
3.6. Оценка качества и информативности потенциального диагностического теста S100A12 (кальгранулин С)	94
3.7. Значение определения уровня S100A12 при оценке активности аутовоспаления и эффективности проводимой терапии	97
3.8. Оценка результатов проведенного лечения	111
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	128
ВЫВОДЫ	138
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	140
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	141
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	143
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Алгоритм действия врача при лечении гангренозной пиодермии	175

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Гангренозная пиодермия (ГП — *pyoderma gangrenosum*) — аутовоспалительный нейтрофильный дерматоз, характеризующийся спектром клинических проявлений с вариабельным течением и повышенной экспрессией цитокинов и хемокинов в пораженной коже [156]. Современный термин «гангренозная пиодермия — *pyoderma gangrenosum*» был введен американскими дерматологами А. Brunsting, W. Goeckerman и Р. О'Leary в 1930, которые ошибочно расценили язвенный процесс на коже как отдаленный фокус стрептококковой или стафилококковой инфекции в кишечнике при язвенном колите или в легких при эмпиеме [6]. Исторически сложившееся название сохраняется до настоящего времени и является весьма условным, так как, по современным данным, заболевание не является ни гангреной, ни пиодермией [17, 3].

Постановка диагноза осложняется отсутствием серологических и гистологических маркеров, обилием клинически сходных заболеваний. Современные исследования показывают, что дисфункция нейтрофилов, воспаление и генетическая предрасположенность играют важную роль в прогрессировании заболевания, однако точные патофизиологические механизмы подлежат дальнейшему изучению [145].

Таким образом, ГП является сложным для диагностики и лечения заболеванием, представляет наибольший интерес как для дерматологов, так и для врачей смежных специальностей (хирургов в том числе сосудистых, ревматологов). Неправильный диагноз может привести к катастрофическим последствиям, а раннее адекватно назначенное лечение играет решающую роль в исходе данного заболевания [170, 4].

В большинстве случаев гангренозная пиодермия — это не заболевание *sui generis*, а соматообусловленный синдром. Идиопатический характер 25-50% всех

случаев ГП не отрицает вышеизложенное, а лишь свидетельствует о сложности поисков первопричины и необходимости проведения комплексного обследования с целью выявления соматических и злокачественных заболеваний внутренних органов [192].

Актуальность проблемы определяется увеличением заболеваемости ГП среди населения в молодом и трудоспособном возрасте (20-50 лет). Тяжелое поражение кожи, склонность к рецидивирующему течению и болевой синдром, значительно ухудшают качество жизни пациентов [149]. Высокая частота ошибочных диагнозов (в дерматологической литературе 30%, среди других специальностей еще больше), подтверждает важность и необходимость разработки дифференциально-диагностического критерия ГП [56].

Патогенез многих заболеваний в настоящее время претерпевает дополнительную расшифровку в связи с появлением новых научных данных о ряде молекулярных событий в иммунной системе человека. Стало понятным, что адаптивный иммунный ответ является лишь эффекторным звеном врожденной иммунной системы [185]. Ключевым компонентом врожденного иммунитета рассматриваются Toll-like рецепторы, экспрессия которых приводит к каскаду множественных биохимических реакций, инициирующих иммунный ответ. Повышенная активация Toll-рецепторов и экспрессия неконтролируемого количества провоспалительных цитокинов могут приводить к развитию системной воспалительной реакции, дальнейшему повреждению тканей [85]. Важно отметить, что лигандами Toll-like рецепторов могут выступать как экзогенные вещества, так и эндогенные молекулярные структуры [22]. Выявление морфологических и функциональных нарушений системы врожденного иммунитета позволит лучше понять патогенетические механизмы развития гангренозной пиодермии и разработать методы лечения заболевания с учетом индивидуальных особенностей иммунного ответа.

Появились новые данные применения уровня кальгранулина С (иные наименования: алармин S100A12, белок S100A12 и EN-RAGE) в диагностике аутовоспаления ассоциированного с нейтрофилами [19]. При высвобождении

S100A12 во внеклеточную среду происходит хемотаксис моноцитов и тучных клеток, запускаются провоспалительные реакции в макрофагах, клетках эндотелия и лимфоцитах с последующей активацией транскрипционного фактора NF κ B [93]. Сывороточный S100A12 повышает адгезию моноцитов и нейтрофилов к клеткам эндотелия благодаря взаимодействию и активации TLR4 типа на поверхности моноцитов, и повышению сродства рецептора интегрина CD11b/CD18 к фибриногену и фибронектину у нейтрофилов [16,139]. Таким образом, сывороточный S100A12 может являться эффективным маркером аутовоспаления при ГП. Исследование специфичных маркеров аутовоспаления поможет оценивать степень активности заболевания, для обоснования своевременного назначения препаратов таргетной терапии и возможно позволит разработать новый диагностический критерий для дифференциальной диагностики ГП.

Является целесообразным определение маркёров ГП в сыворотке крови и биоптатах кожи. Выявлена повышенная регуляция ряда ключевых провоспалительных и нейтрофильных хемотаксических факторов в пораженной коже, в том числе IL-1 β , TNF α , IL-17, IL-8, IL-6. Существуют данные, что IL-8 вызывает ГП на животных моделях и вырабатывается фибробластами язвы ГП [87].

В последние годы отмечается значительный прогресс в терапии ГП, однако лечение больных с этим быстро прогрессирующим, тяжелым дерматозом представляет значительные сложности [208]. Ситуация также усложняется отсутствием лабораторных критериев, позволяющих четко определить дозы, сроки или эффективные методы терапии [212].

Таким образом, разработка эффективных методов комбинированной терапии ГП на основании совершенствования методов диагностики заболевания является несомненной актуальной научной задачей, и представляет практическую значимость для системы здравоохранения.

Степень разработанности темы исследования

Вопросам изучения клинических проявлений, диагностики и лечения гангренозной пиодермии посвящены работы преимущественно зарубежных исследователей. Фундаментальные основы понимания патогенеза, клинической симптоматики, течения заболевания представлены в публикациях Marzano A. (2011,2014,2019), Alavi A. (2017). Большое внимание зарубежных авторов, в последнее время, уделяется генетическим факторам и сверхэкспрессии провоспалительных цитокинов при ГП с целью разработки новых терапевтических мишеней [Marzano A.V., 2016; Nesterovitch A.B., 2011; Wang E.A., 2020]. Однако проблема своевременной диагностики и отсутствие лабораторного диагностического маркера заболевания остается актуальной задачей. Учитывая изменения в современном понимании проблемы ГП, необходима оптимизация диагностики и ведения больных с различными клиническими формами заболевания в отечественном здравоохранении, а также разработка новых эффективных и безопасных методов комбинированной терапии, на основании исследования роли сывороточного маркера активации нейтрофилов S100A12 и экспрессии Toll-подобных рецепторов.

Цели и задачи

Целью работы является усовершенствование методов комбинированной терапии ГП на основании разработки диагностического алгоритма обследования больного.

Для осуществления этой цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучить клинико-анамнестические параллели больных гангренозной пиодермией.

2. Изучить значение сывороточного кальгранулина С (алармин S100A12) в диагностике гангренозной пиодермии, оценке активности заболевания и мониторинге результатов лечения.

3. Изучить роль факторов врожденного иммунитета в патогенезе гангренозной пиодермии на основании оценки экспрессии, функциональной активности Toll-like рецепторов и их взаимосвязи с содержанием сывороточного кальгранулина С (алармин S100A12).

4. Разработать метод комбинированного лечения пациентов с гангренозной пиодермией.

Научная новизна

1. Впервые проведена полноценная диагностика гангренозной пиодермии на статистически значимой выборке, включая клиническое, гистологическое исследование с целью выявления характерных особенностей течения заболевания.

2. Изучена и выявлена диагностическая значимость уровня сывороточного кальгранулина С (алармин S100A12) при гангренозной пиодермии.

3. Показано, что методом определения уровня сывороточного кальгранулина С (алармин S100A12), можно оценить эффективность иммуносупрессивной терапии гангренозной пиодермии и обосновать необходимость назначения препаратов таргетной терапии.

4. Установлена взаимосвязь экспрессии мРНК генов Toll-like рецепторов 2 и 4 типов и развития гангренозной пиодермии.

5. Разработан диагностический алгоритм обследования, проведена оптимизация методов комбинированного лечения пациентов с гангренозной пиодермией.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Полученные данные исследования способствуют оптимизации диагностики и лечения гангренозной пиодермии, подтверждают тяжелое течение заболевания и указывают на необходимость тщательного обследования пациентов.

2. В результате проведенного исследования уровня сывороточного кальгранулина С (алармин S100A12) определен лабораторный маркер эффективности иммуносупрессивной терапии и обоснования назначения препаратов таргетной терапии.

3. Повышенная экспрессия мРНК Toll-like рецепторов 2 и 4 типов свидетельствует об активации факторов врожденного иммунитета при развитии ГП и позволяет подтвердить аутовоспалительный характер заболевания.

4. Установлено, что комбинированная терапия с применением преднизолона (не менее 0.5 мг/кг) и азатиоприна (100мг/сут) (n-25) является высокоэффективным и безопасным при лечении гангренозной пиодермии.

Методология и методы исследования

Представлено проспективное когортное сравнительное исследование. Этическая экспертиза приняла к сведению исследование в рамках диссертационной работы. Выписка из протокола очередного заседания Локального этического комитета №25-20 от 09.09.2020 г. В представленной работе применялись клинические, социально-медицинские, анатомические, лабораторные, функциональные, аналитические и статистические методы исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. ГП оказывает сильное или чрезвычайно-сильное влияние на качество жизни пациентов, в связи с чем своевременное, адекватно назначенное лечение является основной задачей.
2. Обильная нейтрофильная инфильтрация дермы с отсутствием ангиоцентричности является основным гистологическим признаком, помогающим установить диагноз ГП, а наличие лейкоцитокластического васкулита связано с длительностью развития язвенного дефекта.
3. Сывороточный кальгранулин С (алармин S100A12) является маркером клинической ремиссии и оценки эффективности проводимой терапии при ГП.
4. Выраженная экспрессия мРНК Toll-подобных рецепторов 2 и 4 типов как ключевых компонентов врожденного иммунитета может отражать как их активацию в результате связывания лигандов (вторичная активации), так и один из механизмов генетической предрасположенности.
5. Системные ГКС остаются наиболее эффективными, безопасными и доступными препаратами, нацеленными на снижение системного воспаления, однако клинический ответ и отдаленные результаты остаются непредсказуемыми.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология, а также направлениям исследований согласно пунктам 2, 3, 4 и 5 паспорта научной специальности.

Степень достоверности и апробация полученных результатов

Оценка достоверности результатов исследования выявила: достаточный объем и показательный характер выборки обследуемых пациентов; применение современных методов сбора и обработки исходной информации; результаты получены на сертифицированном оборудовании, согласуются с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации и воспроизводимы при аналогичных условиях; идея базируется на анализе практики и обобщении передового опыта; основные результаты проведенного исследования доложены и обсуждены на :

- IV Съезд терапевтов Московской области (Москва, 21 октября 2020 г.)
- 1138-е заседание Московского общества дерматовенерологов и косметологов им. А.И. Пospelова (Москва, 19 мая 2020 г.)
- Научно-практическая конференция "Проблемы и инновации в практике врача дерматовенеролога" (Москва, 18 ноября 2020 г.)
- Научно-практическая конференции кафедры и клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, 20 октября 2020 г.)
- Юбилейная конференция, посвященной 130-летию Московского общества дерматовенерологов и косметологов им. А.И. Пospelова (Москва, 14 октября 2021 г.)
- XXXVIII Научно-практическая конференции с международным участием «Рахмановские чтения. Пациент-ориентированные дерматология и косметология» (Москва, 14 мая 2021 г.)
- 1148-е заседание Московского общества дерматовенерологов и косметологов им. А.И. Пospelова (Москва, 21 июня 2022 г.)

– Научно-практической конференции "Дерматология как объект междисциплинарного взаимодействия смежных специалистов" (Москва, 12 ноября 2023 г.)

Апробация диссертационной работы состоялась на научно-практической конференции кафедры и клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, 26 апреля 2024 г.)

Личный вклад

Личный вклад соискателя состоит в: непосредственном участии в выборе темы исследования; определении цели и задач диссертации; получении исходных данных; участии в проведении лабораторных методов исследования; обработке полученных в ходе исследования результатов, их обобщении и систематизации; формулировке общих выводов; определении научной и практической значимости; участии в апробации результатов исследования. Автором лично проведена подготовка основных публикаций по выполненной работе. При участии автора разработаны современные алгоритмы диагностики и лечения заболевания, которые представлены в учебных пособиях и включены в стандарты и порядки оказания медицинской помощи, клинические рекомендации.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 10 работ, в том числе 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций

на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed; 2 монографии; 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 2 зарубежные конференции).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 175 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы из 223 источников (22 - отечественных и 201 иностранных) и приложения. Работа иллюстрирована 70 рисунками, 35 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Гангренозная пиодермия

Гангренозная пиодермия (ГП – pyoderma gangrenosum) – аутовоспалительный нейтрофильный дерматоз, характеризующийся стерильными, рецидивирующими болезненными язвами с подрывными краями багрово-синюшной окраски и окружающей эритемой [173].

Впервые описание данного заболевания представил французский дерматолог L. Brocq в 1908 году. Восемь лет спустя (1916 г.) автором был опубликован отчет о быстро распространяющемся изъязвлении мягких тканей под названием «phagedenisme geometrique», (phageton [греч.] - потребление) [77]. В последующие годы, подобные язвенно-некротические поражения кожи описывались различными авторами, большая часть которых предполагала инфекционную природу заболевания [92].

Таблица 1.1 – Ранние исторические названия ГП [92,166]

Brocq	Geometric phagedenisme (Геометрический фагеденизм)	1908
Cullen	Postoperative progressive gangrene (Постоперационная прогрессирующая гангрена)	1924
Zurhelle, Klein	Exulcerating papillary pyoderma (Изъязвляющаяся папиллярная пиодермия)	1928
Bolog	Chronic ulcerative pyoderma (Хроническая язвенная пиодермия)	1928
Tischenko, Kroiczic	Chronic serpiginous ulcerative pyoderma (Хроническая ульцерозная серпигиозная пиодермия)	1928
Smith	Chronic pyoderma (Хроническая пиодермия)	1929

Продолжение Таблицы 1.1

Brunsting, Goekerman, O'Leary	Pyoderma gangrenosum (Гангренозная пиодермия)	1930
Meleney	Gangrenous ecthyma or impetigo (Гангренозная эктима или импетиго)	1933
Holman	Phagedenic ulceration (Фагеденические изъязвления)	1935
Fox, Maloney	Chronic serpiginous ulcerative pyoderma (Хроническая ульцерозная серпигиозная пиодермия)	1935
Meleney, Johnson	Chronic undermining burrowing ulcer (Хроническая подрывающая язва)	1935
Zeisler	Pyogenic lesions of the skin associated with chronic ulcerative colitis (Ассоциированные с хроническим язвенным колитом пиогенные поражения кожи)	1938
Ormsby	Dermatitis gangraenosa (Гангренозный дерматит)	1938

Современный термин «гангренозная пиодермия — pyoderma gangrenosum» был введен в 1930 г. в результате проведенного американскими дерматологами А. Brunsting, W. Goekerman и Р. O'Leary клинического исследования, которые ошибочно предположили инфекционную природу ГП. Подробное описание авторами тяжелого течения, клинической картины и ассоциированных заболеваний легли в основу изучения данной патологии. Впервые также был представлен феномен патергии – развитие ГП после травмы [3]. Исторически сложившееся название сохранилось до настоящего времени и является весьма условным, так как по современным данным заболевание не является ни гангреной, ни пиодермией [1,121].

1.1.1. Эпидемиологические особенности гангренозной пиодермии

Существует всего несколько популяционных исследований, посвященных эпидемиологии ГП, а сложность диагностики и частота ошибочных диагнозов, могут негативно влиять на точность оценок. Наиболее крупное исследование проведено в США, методом анализа электронных медицинских карт при помощи проверенных алгоритмов. Среди 31 миллиона взрослых пациентов выявлено 1971 больных с ГП. Распространенность заболевания составила 58 случаев на миллион взрослых [142]. По данным популяционного исследования, проведенного в Великобритании, заболеваемость ГП - примерно шесть случаев на миллион человеко-лет [100]. Большинство других исследований основывались на ретроспективных данных, полученных в результате анализа конкретных групп риска (пациенты с наличием коморбидного заболевания; ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК)) [71,84]. Частоту заболеваемости ГП принято оценивать в 3–10 случаев на 1 млн. популяции в год, включая все половые и возрастные группы [24]. Представленные на сегодняшний день исследования показывают, что заболевание чаще всего встречается в возрасте от 45–65 лет и женщины болеют несколько чаще, чем мужчины [5,106]. Смертность у пациентов с ГП в три раза выше, чем у контрольной группы того же возраста и пола. При сравнении с другими воспалительными заболеваниями у пациентов с ГП по-прежнему отмечен более высокий уровень смертности. В другом отчете количество смертельных случаев среди всех госпитализированных пациентов с подтвержденным диагнозом ГП составило 3,2% [142].

1.1.2. Современные этиологические аспекты гангренозной пиодермии

В большинстве случаев ГП — не заболевание *sui generis*, а соматообусловленный синдром. Идиопатический характер у 25–30% всех случаев лишь свидетельствует о сложности поисков первопричины

и необходимости проведения скрининга с целью выявления соматических и злокачественных заболеваний внутренних органов [108]. Большинство исследований не фокусировались на времени начала ассоциированного заболевания, хотя представленные клинические случаи убедительно свидетельствуют о том, что эти заболевания обычно предшествуют возникновению ГП [101]. Наиболее часто встречающимися коморбидностями являются воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) (20,2%), ревматоидный артрит (РА) (11,8%) и гематоонкологические заболевания (4 %). Развитие ГП тесно связано с вышеуказанными состояниями, однако само по себе, заболевание встречается достаточно редко. Например, относительный риск развития ГП у пациента с ВЗК высок 95%, но только очень небольшая часть (0,5%) пациентов с ВЗК будет иметь ГП [21,39].

Документально подтвержденным фактором, вызывающим развитие ГП, чаще всего является травма, которая, как известно, приводит к высвобождению цитокинов и молекулярных паттернов, связанных с повреждением и провоцирующих врожденный иммунный ответ. Аберрантная экспрессия двух цитокинов, обнаруживаемых в ранних поражениях ГП, связана с травмой. Травма вызывает высвобождение (в большей части из кератиноцитов) IL-36, цитокина, который, как считается, играет важную роль в патофизиологии ГП (Рисунок 1.1) [132]. Также было показано, что незначительные повреждения кожи увеличивают экспрессию IL-8, другой предполагаемый цитокин, участвующий в патогенезе ГП. Повреждение тканей также может вызывать высвобождение аутоантигенов. Этих событий может быть достаточно для индукции ГП, особенно у пациентов с патогенными вариантами генов, вовлеченных в воспалительный путь [187,52].

Лекарственно-индуцированная ГП является редкой кожной реакцией на лекарственные средства, и ее диагностика представляет определенные сложности [220]. В настоящее время известно несколько групп препаратов, которые могут приводить к развитию ГП; среди них алкалоиды (кокаин), ингибиторы тирозинкиназы (иматиниб, сунитиниб, ибрутиниб, гефитиниб), антидиабетические препараты (пропилаурацил), системные ретиноиды (изотретиноин),

антикоагулянты прямого действия (эноксапарин), стимуляторы эритропоэза (эритропоэтин), ингибиторы ФНО- α (этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб), антиметаболиты (азациитидин), антибиотики (ципрофлоксацин), иммуномодулирующие препараты (леналидомид), а также красный краситель для татуировок [66,49]. Исследование возможных механизмов лекарственно-индуцированной ГП, включающих аномальную миграцию и функцию нейтрофилов, чрезмерное и неадекватное воспаление, апоптоз кератиноцитов и изменение эпигенетических механизмов, поможет лучше понять патогенез ГП и, в конечном итоге, оптимизировать таргетную терапию [5].

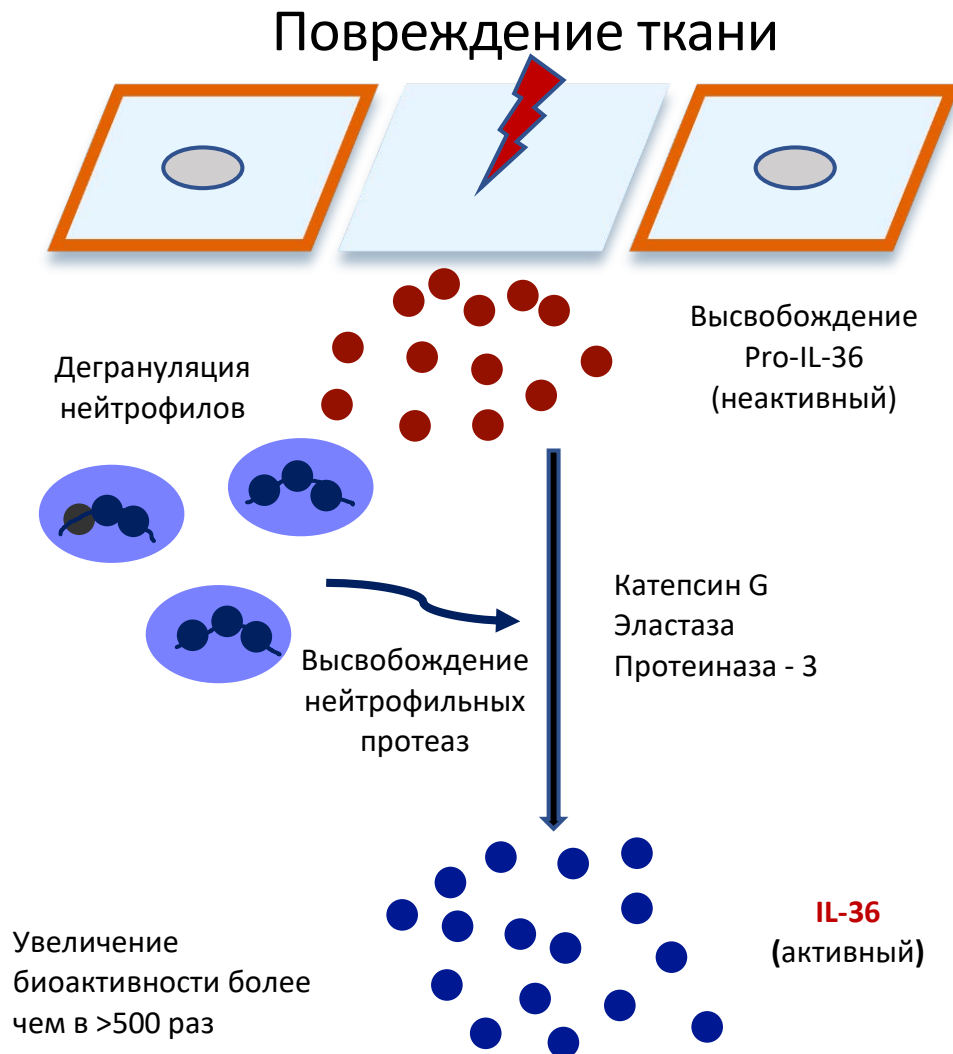


Рисунок 1.1 – Высвобождение IL-36, в результате травмы

1.2. Патогенетические особенности гангренозной пиодермии

Патогенетические механизмы ГП до конца не изучены и считаются многофакторными, включая генетические мутации, дисрегуляцию врожденной иммунной системы и дисфункцию нейтрофилов (Рисунок 1.2) [156].

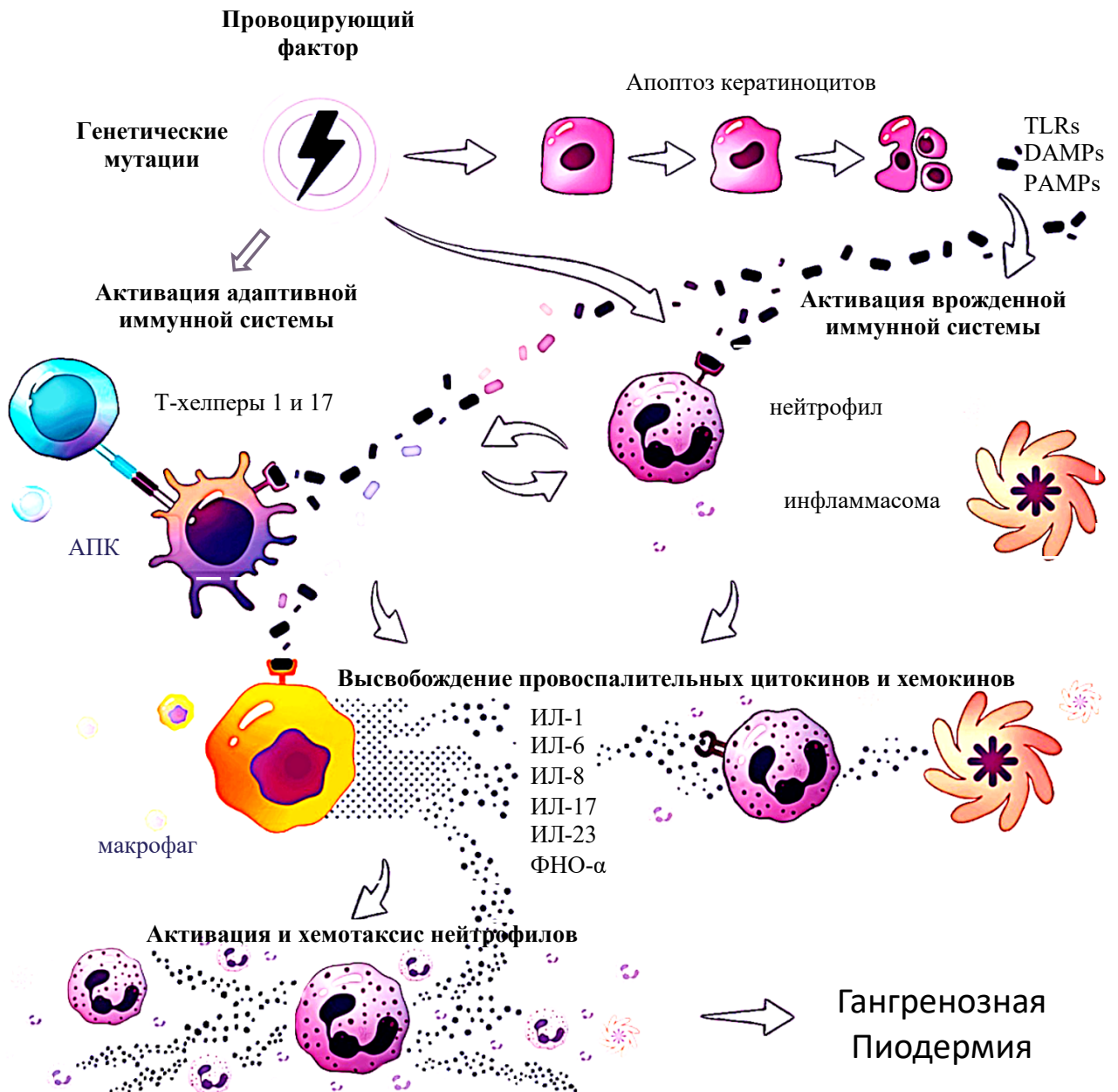


Рисунок 1.2 – Представление основных патогенетических механизмов, гангренозной пиодермии

1.2.1. Механизмы развития аутовоспаления

Воспалительный ответ при ГП начинается с распознавания патогена и активации провоспалительных цитокинов (реакция неспецифического врожденного иммунитета) [30]. Этому механизму развития воспаления в настоящее время посвящено большое количество исследований в связи с выделением группы аутовоспалительных заболеваний. Термин "аутовоспаление" был впервые предложен в конце 20-го столетия для обозначения группы наследственных заболеваний, характеризующихся рецидивирующими воспалительными атаками с вовлечением различных органов и систем при отсутствии каких-либо провоцирующих факторов и аутоиммунных нарушений, основная роль в развитии которых принадлежит системе фагоцитов врожденного иммунитета; нейтрофилам, макрофагам и дендритным клеткам [53,91].



Рисунок 1.3 – Упрощенное представление основных патофизиологических путей, вовлеченных в развитие системных аутовоспалительных заболеваний

Открытие генов, вызывающих аутовоспалительные заболевания (АВЗ), раскрывает ключевую роль белков, участвующих в общем воспалительном ответе. Количество генов, связанных с АВЗ и воспалительными проявлениями постоянно увеличивается, что позволяет выделить по крайней мере семь основных аутовоспалительных путей (Рисунок 1.3) [13,185].

Исследования патофизиологических механизмов ГП у больных ограничены; многое из того, что известно, было доказано из описания аутовоспаления на животных моделях и синдромальных заболеваниях связанных с нейтрофильной дисфункцией у людей [38].

Одним из белков, который, по-видимому, имеет значение, является тирозин-протеиновая фосфатаза нерцепторного типа 6 (RTPN6 (также известная как SHP1); кодируется геном RTPN6) [223]. Исследования на мышах, с гомозиготной мутацией в гене RTPN6, который приводит к образованию белка со сниженной ферментативной активностью показали, что у этих мутантных мышей развивается аутовоспалительное заболевание, характеризующееся стерильными нейтрофильными поражениями кожи, которые напоминают нейтрофильный дерматоз у людей [177]. Обнаружение патогенных вариантов гена RTPN6 среди больных ГП, подтверждает участие этого пути в развитии ГП у человека [32]. Точно так же были идентифицированы пациенты с патогенными вариантами PSTPIP1, другого классического аутовоспалительного гена, который кодирует белок 1 взаимодействующий с пролин-серин-треонин-фосфатазой [128,177]. Хорошо известно, что патогенные варианты PSTPIP1 приводят к развитию одного из синдромальных форм ГП, синдрома PAPA (гнойный артрит, ГП и акне) [59]. Миссенс-мутации гена PSTPIP1 связанные с развитием синдрома PAPA, увеличивают степень специфического родства PSTPIP1 с белком пиринном, что приводит к сборке и гиперактивации инфламмосомы - внутриклеточного цитозольного комплекса по синтезу провоспалительных цитокинов, главным образом IL-1 β [124]. Таким образом, гиперпродукция IL-1 β у пациентов с синдромом PAPA вызывает неконтролируемое высвобождение других провоспалительных цитокинов, в том числе тех, которые опосредуют активацию и

хемотаксис нейтрофилов, что приводит к нейтрофильному аутовоспалению (Рисунок 1.4) [97]. Связь между ГП и аутовоспалением дополнительно подтверждается также тем, что пациенты с классической язвенной ГП и пациенты с синдромальными формами могут иметь патогенные варианты нескольких аутовоспалительных генов; MEFV (ген семейной средиземноморской лихорадки), NLRP3 (ген кодирующий цитозольный белок криопирин, Nod-подобный рецептор семейства NALP). Мутации гена NLRP3 также ассоциированы с развитием синдрома CINCA, семейного холодового аутовоспалительного синдрома и синдрома Макла – Уэллса [200]. NLRP12 (ген кодирующий белок Monarch-1 который является членом внутриклеточных белков NOD - подобных рецепторов (NLR), участвует в активации каспазы-1, ингибирует активацию фактора транскрипции NF-κB, индуцируемую фактором некроза опухоли, Toll-подобными рецепторами и др. агентами. LPIN2 (кодирующий фосфатидатфосфатазу LPIN2; также известный как липин 2), мутация гена также ассоциирована с развитием синдрома Маджида [38]. NOD2 (CARD15) - ген нуклеотидсвязывающего домена олигомеризации, содержащего белок 2. Мутации в этом гене также связаны с развитием болезни Крона, синдрома Блау, тяжелым саркоидозом легких, и болезнью "трансплантат против хозяина" [36].

Данные наблюдения подтверждают гипотезу о том, что ГП представляет собой полигенный аутовоспалительный нейтрофильный дерматоз, характеризующийся дисфункцией врожденной иммунной системы и повышенным уровнем провоспалительных цитокинов [131,137]. Открытие роли IL-1α в развитии ГП произошло в результате исследований мышей с миссенс-мутацией в гене *TRN6spin* вызывающего спонтанное воспаление, которое имеет поразительное сходство с нейтрофильными дерматозами у людей. Повышенная продукция IL-1α у мышей *TRN6spin*, приводила к обострению воспаления. Было показано, что IL-1α может активировать внутриклеточный сигнальный путь NF-κB и сигнальные пути MARK (mitogen-activated protein kinase/митоген-активируемая протеинкиназа) у мышей *TRN6spin*, которые управляются тирозинкиназой селезенки (SYK) и транскрипционным фактором Ets-2 (Ets-2) в миелоидных клетках. Полученные в

результате исследований данные подчеркивают критическую роль Ets-2-зависимой транскрипции генов на мышинной модели нейтрофильного дерматоза, в активации воспалительного пути, который приводит к чрезмерной воспалительной реакции и стойкому повреждению тканей. Таким образом, ингибирование SYK или Ets-2, может применяться в качестве новой терапевтической мишени при аутовоспалительных заболеваниях кожи и, в частности, ГП [72].

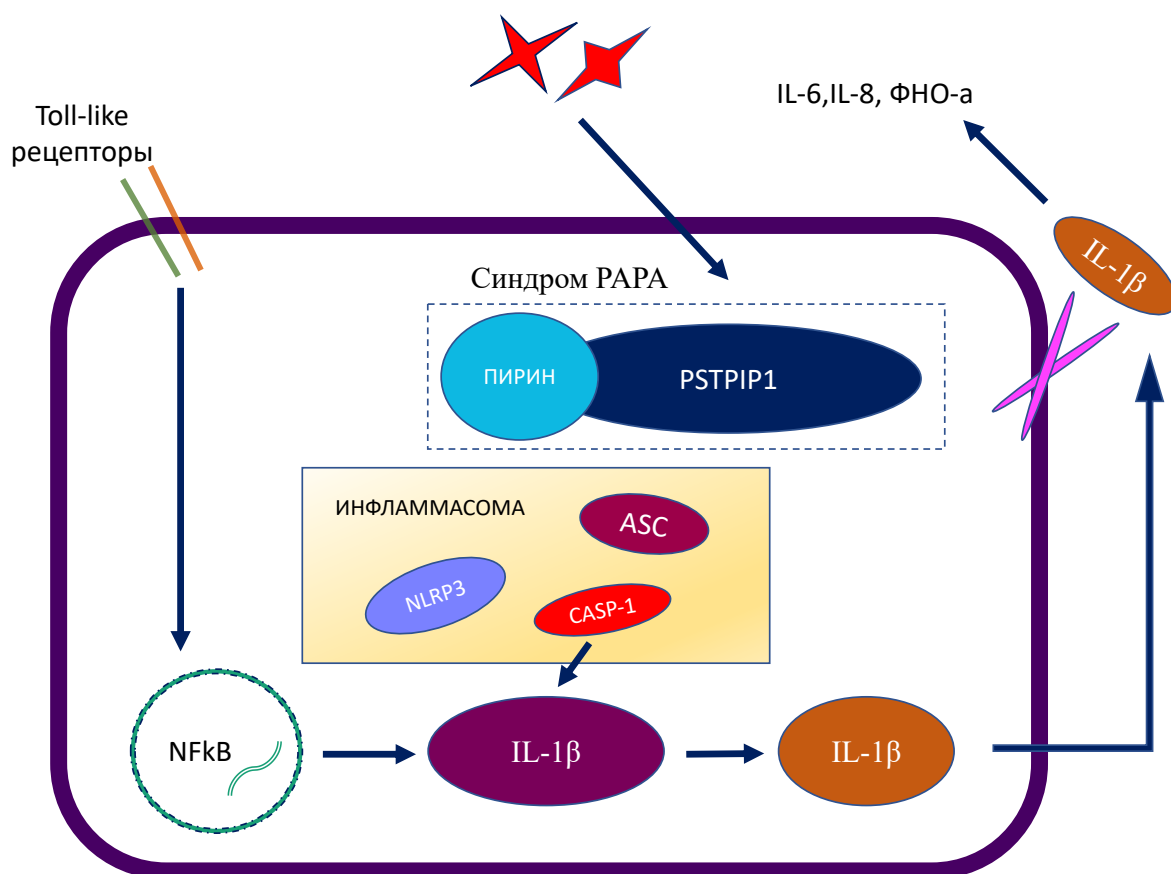


Рисунок 1.4 – Механизм развития аутовоспаления при гангренозной пиодермии у больных с мутацией гена PSTPIP1

1.2.2. Роль адаптивного иммунитета в развитии гангренозной пиодермии

Хотя большинство исследований, посвященных изучению патофизиологических механизмов ГП, фокусируются на врожденном иммунном ответе и аутовоспалении, становится все более очевидным, что адаптивная

иммунная система также может играть важную роль в развитии заболевания. Эти данные появились в результате исследований воспалительного инфильтрата в очень ранних очагах поражения ГП. Было проведено изучение иммунного процесса, инициирующего заболевание, которое заключалось в гистологическом исследовании биоптатов кожи с области эритемы, окружающей поражения ГП [31]. Патогистологическое исследование с вышеуказанной области продемонстрировало преобладание лимфоцитов, включая Т-клетки в процессе интенсивного деления (клональной экспансии), что свидетельствует об их антигензависимой пролиферации и дифференцировке [190]. Природу антигенов участвующих в развитии аутовоспаления при ГП еще предстоит выяснить, но на основании распространения воспалительной реакции, можно предполагать наличие дермальных или фолликулярных антигенов [66].

Альтернативный подход к изучению механизмов развития ГП заключался в проведении патогистологического исследования биопсийного материала папулы ГП на самой ранней стадии развития заболевания, а не с края язвенного дефекта. Однако, поскольку папулы при ГП быстро превращаются в пустулы и затем изъязвляются, обнаружить раннюю папулу представляет большие сложности. Исследование ткани из таких папул выявило экспрессию генов кодирующих хемокины 9, 10 и 11 (CXCL9, CXCL10 и CXCL11), которые являются аттрактантами Т-клеток, а также повышенную экспрессию провоспалительных цитокинов (IL8, IL17A, TNF, и IL36G) [52].

IL-36 приводит к выделению провоспалительных цитокинов иммунными клетками и кератиноцитами, тем самым привлекая макрофаги, Т-клетки и нейтрофилы в очаги воспаления [83]. В результате проведенных исследований также была продемонстрирована повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов и факторов транскрипции, участвующих в иммунных ответах, опосредованных Т-хелперами 1 и 17 типа (Th1, Th17). Гистологический анализ папулы на ранней стадии развития ГП также продемонстрировал обильную инфильтрацию из CD4⁺ Т-лимфоцитов, накапливающийся периваскулярно и вокруг сально-волосяного фолликула. Такое распределение Т-клеток также

подтверждается гистологическими исследованиями начальных или ранних очагов ГП, а также клиническими наблюдениями, свидетельствующими о том, что ГП обычно не поражает анатомические области, лишенные сально-волосяных фолликулов [52].

Иммунный ответ, опосредованный Т-хелперами 17, может способствовать привлечению нейтрофилов, которые являются основным типом клеток, инфильтрирующих всю область поражения при ГП [186,103]. Это рекрутирование нейтрофилов, вероятно, частично опосредовано IL-23 который продуцируется дендритными клетками, клетками Лангерганса, моноцитами и макрофагами, обычно в ответ на какое-либо биохимическое воздействие, происходящее в коже или в кишечнике [88]. Активация IL-23 способствует поддержанию и размножению Т-хелперных клеток 17, инициируя сигнальные каскады с участием янус-киназы 2 (JAK2) и активатора транскрипции 3 (STAT3) [195]. Эти сигнальные каскады составляют основу оси IL-23/IL-17, в конечном итоге стимулируя выработку IL-17A, цитокина, который, как известно, необходим для миграции нейтрофилов [195,98]. Сверхэкспрессия цитокинов оси IL-23/IL-17 при ГП связывает адаптивную иммунную систему с аутовоспалительными путями, которые, как считается, являются основными в патогенезе ГП.

Интересно отметить, что рубцевание некоторых язвенных дефектов при ГП происходит спонтанно. Механизм неизвестен, но эта особенность ГП соответствует общему рецидивирующему течению, наблюдаемому при других аутоиммунных заболеваниях [39]. Очевидно, что при ГП наряду с провоспалительными экспрессируются и различные противовоспалительные цитокины, среди которых IL-10, который может блокировать активность ядерного фактора-кВ, ингибировать экспрессию цитокинов, ассоциированных с Т-хелперами 1, и подавлять экспрессию главного комплекса гистосовместимости [164]. Фактор транскрипции регуляторных Т-клеток FOXP3 также активируется при поражениях ГП [200]. Таким образом, возможно, что в некоторых случаях эти противовоспалительные регуляторные пути могут в конечном итоге привести к рубцеванию язвенных дефектов.

1.2.3. Роль сывороточного кальгранулина С (алармин S100A12) в развитии аутовоспаления

S100 представляют собой семейство низкомолекулярных кальций-связывающих белков, содержащих "EF-hand" домен. Они впервые были идентифицированы в 1965 году американским ученым Блейк У. Муром из тканей мозга крупного рогатого скота, а название «S100 protein» было получено благодаря их способности растворяться в насыщенном растворе сульфата аммония. С тех пор накопилось большое количество сведений и было выделено более 20 подтипов этих белков. Алармин S100A12 (кальгранулин С) связан с активацией врожденного иммунитета и обнаружен в гранулоцитах, моноцитах и макрофагах [47,35]. Отсутствие экспрессии S100A12 в В- или Т-лимфоцитах также указывает на роль этих белков в механизмах врожденного, а не адаптивного иммунитета [169]. У алармина S100A12 нет структурных элементов, которые необходимы для секреции через эндоплазматический ретикулум (классический секреторный путь), поэтому высвобождение S100A12 происходит либо пассивно в результате клеточной гибели, либо путем неклассической активной секреции. Этот способ секреции назван альтернативным секреторным путем, который также может быть задействован при высвобождении активными моноцитами ключевых провоспалительных цитокинов, например интерлейкина-1 [27,125]. После высвобождения из клеток S100A12 выполняет многочисленные внеклеточные функции, среди которых одной из основных является хемотаксический потенциал [143]. S100A12 является хемоаттрактантом для нейтрофилов, моноцитов и тучных клеток, приводящим к активации транскрипционного фактора NF-κB [118,168]. Кроме того, алармин S100A12 способен выступать эндогенным лигандом для Toll-подобного рецептора 4 типа на моноцитах человека [32,204]. Несмотря на провоспалительный потенциал кальгранулины также способны противодействовать повреждению тканей. Было показано, что как S100A8/A9, так и S100A12 могут инактивировать матриксные металлопротеиназы (ММП), конкурируя за связывание с незаменимыми ионами цинка [105]. Хотя точная роль

S100A12 как молекулярного фрагмента, ассоциированного с повреждениями (DAMP) при развитии аутовоспалительных синдромов еще не полностью выяснена, эти белки являются многообещающими маркерами воспаления, вызванного IL-1 β , при криопирин-ассоциированном периодическом синдроме (КАПС, CAPS) [140]. Было показано, что S100A12 повышен у пациентов с активным CINCA/NOMID - синдромом (хронический младенческий кожно-артикулярный синдром) и синдромом Макла-Уэллса (MWS) [167]. У пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами, получавших ингибиторы IL-1, уровень S100A12 быстро снижался наряду с нормализацией количества нейтрофилов [99].

Уровень алармина S100A12 способен отображать активность воспаления при аутовоспалительных заболеваниях, основная роль в патогенезе которых принадлежит нейтрофилам [126]. Было выявлено, уровень нейтрофильного S100A12 значительно выше у пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой по сравнению с больными при криопирин-ассоциированном периодическом синдроме, что связано с дефектами инфламмосомы NLRP-3 и последующим неконтролируемым высвобождением ИЛ-1 β [168]. Чрезмерный уровень S100A12 при семейной средиземноморской лихорадке в отличие от других аутовоспалительных заболеваний позволяет предположить, что белки S100 могут участвовать в патогенезе этого заболевания, а их секреция регулируется независимо от активации инфламмосомы [16,193].

Установлено, что уровень сывороточного S100A12 демонстрирует корреляцию с активностью заболевания. Уровни S100A12 в сыворотке у пациентов с нестабильным заболеванием, получающих лечение колхицином, т.е. все еще страдающих от воспалительных приступов, были значительно выше, чем у пациентов без воспалительных приступов, что расценивалось как стабильное течение заболевания. У гомозиготных носителей мутации гена MEFV также, как и у гетерозиготных носителей уровень S100A12 в сыворотке был значительно повышен, однако у гетерозиготных носителей показатели классических маркеров воспаления (СОЭ, СРБ) были не завышены. Эти результаты указывают на

продолжающуюся субклиническую воспалительную активность врожденной иммунной системы, то есть активацию фагоцитирующих клеток, у клинически здоровых людей [133].

Алармин S100A12 может служить пусковым фактором гипервоспаления, а также приводить к его усилению [165]. Кроме того, его высвобождение из активированных иммунных клеток *in vivo* является маркером определения активации врожденного иммунитета [185]. В совокупности вышеприведенные результаты исследований подчеркивают клиническую ценность маркера активации нейтрофилов S100A12 при диагностике аутовоспалительных заболеваний, в частности, при ГП и в качестве биомаркера субклинической активности заболевания [147]. Фагоцит-специфичные белки S100 хорошо зарекомендовали себя как полезные маркеры местного, так и системного воспаления. Они коррелируют с активностью заболевания при ревматических патологиях, васкулитах, воспалительных заболеваниях кишечника, заболеваниях легких и инфекциях [81,82]. Использование S100A12 в качестве биомаркера при ГП позволит стратифицировать пациентов и прогнозировать рецидив [197].

1.4. Клинические проявления гангренозной пиодермии

По классификации клинических форм ГП выделяют язвенную (классическую), пустулезную, буллезную, вегетирующую, перистомальную, постоперационную, внекожную. Обычно у больного отмечается наличие одного из вариантов заболевания, но иногда наблюдается сочетание нескольких клинических форм, а буллезную, пустулезную, и язвенную формы ГП в процессе наблюдения можно считать этапами одного процесса [145].

Язвенная ГП начинается с болезненной пустулы. Вскрытие элемента приводит к образованию язвы с валикообразно приподнятыми краями багрово-синюшной окраски. Дно язвы обычно покрыто гнойно-геморрагическим отделяемым. Язвы характеризуются быстрым ростом (до 2 см в диаметре за сутки),

вокруг язвенного дефекта формируется зона эритемы (Рисунок 1.5). Данная форма ГП является наиболее частой и соответствует классической клинической картине. Язвы возникают как на нижних конечностях, так и на коже живота, груди, верхних конечностях, очень редко в области лица и волосистой части головы. Гистологическая картина зависит от области забора биопсийного материала и стадии поражения. В образцах, взятых с краевой зоны язвенного дефекта, отмечается обильная нейтрофильная инфильтрация дермы с периваскулярными лимфоцитарными инфильтратами и отеком, а образцы биопсии, взятые из центральной части язвенного дефекта, демонстрируют преимущественно нейтрофильный инфильтрат [12,52].



Рисунок 1.5 – Гангренозная пиодермии, язвенная форма

Пустулезная ГП характеризуется тем, что пустулы не сразу превращаются в язвы, а «замирают» на этой стадии. Такие болезненные пустулы, расположенные преимущественно на туловище и разгибательной поверхности конечностей, могут существовать у пациентов месяцами без интенсивного роста (Рисунок 1.6). При гистологическом исследовании - субкорнеальные нейтрофильные инфильтраты, перифолликулярные скопления нейтрофилов в дерме, субэпидермальный отек [90].



Рисунок 1.6 – Гангренозная пиодермия, пустулезная форма

Буллезная ГП проявляется в виде пузырей, растущих по своей окружности. После их вскрытия возникают эрозии, быстро трансформирующиеся в поверхностные язвы, с характерными валикообразно приподнятыми краями багрово-синюшной окраски (Рисунок 1.7). Гистологически, субкорнеальные, субэпидермальные и/или интраэпидермальные пузыри с нейтрофильной инфильтрацией дермы. Иммунофлюоресценция отрицательна или неспецифична, что помогает исключить пузырьные дерматозы на ранних стадиях заболевания [87].



Рисунок 1.7 – Буллезная форма гангренозной пиодермии

Вегетирующая ГП (поверхностная гранулематозная пиодермия) – медленно прогрессирующая форма, представляющая собой синевато-красного цвета бляшки с изъязвлениями, резко ограниченные от окружающей здоровой кожи, приподнятые над ее поверхностью и имеющие неправильные или округлые очертания (Рисунок 1.8). При гистопатологическом исследовании обильная нейтрофильная инфильтрация дермы и гиподермы, с образованием нейтрофильных абсцессов со свищевыми ходами [182].



Рисунок 1.8 – Вегетирующая форма гангренозной пиодермии

Перистомальная (постоперационная) форма ГП, являющаяся проявлением феномена патергии (появление элементов ГП на месте травмы), может развиваться как сразу, так и спустя 7–11 дней после проведенной операции. Эритема в области хирургического вмешательства с последующим расхождением швов раны или изъязвлениями по периферии склонных к слиянию [141].

Субъективно: высыпания при ГП сопровождаются интенсивной болезненностью.

Внекожная ГП характеризуется поражением легких, сердца, центральной нервной системы и других внутренних органов при отсутствии кожных проявлений ГП или в сочетании с ними. Поражения различных внутренних органов могут

возникать как до, так и одновременно или после появления кожных высыпаний ГП, а наличие стерильных нейтрофильных инфильтратов при патогистологическом исследовании подтверждает системный характер заболевания [2,102]. Среди системных проявлений ГП наиболее частым является поражение легких, которое может проявляться в виде кавитационных или некавитационных изменений, связанных с некрозом. Также могут возникать интерстициальные инфильтраты, лимфаденопатия средостения, сужение трахеи [90]. Вовлечение слизистой оболочки носовой полости при ГП встречается достаточно редко и проявляется в виде абсцессов и синусита, а перфорация перегородки носа, по мнению некоторых авторов, возникает вследствие компрессионной ишемии и некроза септального хряща [203]. Остальные проявления внекожной ГП представлены на Рисунке 1.9.



Рисунок 1.9 – Внекожные поражения при гангренозной пиодермии. Вовлечение головного мозга, мышц, сердца и желудочно-кишечного тракта встречается в литературе реже всего [76]

Продолжение Таблицы 1.2

Гнойный гидраденит (SH или S)	V	-	V	V	-	V	V	V	V	V	V	V
Язвенный колит ©	-	-	-	-	V	-	V	-	-	V	V	-
Спондилоартрит (S)	-	-	-	-	-	V	-	-	-	-	-	-
Лейкоцитокластический васкулит (V)	-	-	-	-	-	-	-	V	-	-	-	-
Болезнь Крона (CD)	-	-	-	-	-	-	-	-	V	-	-	V
Аутоиммунный гепатит/первичный склерозирующий холангит (H/PSC)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	V	-



Рисунок 1.10 – PASH синдром, клинический случай. Редкий аутовоспалительный дерматоз, сочетающий гангренозную пиодермию Р (а), акне А (б), гнойный гидраденит SH (в)

1.6. Диагностика гангренозной пиодермии

ГП следует рассматривать у любого пациента с болезненными, быстро увеличивающимися, стерильными язвенно-некротическими поражениями кожи, которые не реагируют на длительную антибиотикотерапию, так как только полностью своевременная, адекватная терапия играет решающую роль в исходе этого жизнеугрожающего заболевания [11,30].

Для диагностики ГП создано несколько критериев, среди них наиболее часто применяются критерии, разработанные Su с соавторами в 2004 году. Для диагностики ГП необходимо обязательное наличие 2х основных и хотя бы 2х из нижеперечисленных дополнительных диагностических критериев [156].

К основным диагностическим критериям ГП относятся:

1. отсутствие специфических причин изъязвления кожи (бактериальной инфекции, сифилиса, туберкулеза, грибковой инфекции и пр.)
2. появление болезненной язвы с некрозом фиолетового цвета и валиком багрово-синюшной окраски по периферии, характеризующейся быстрым ростом (от 1 до 2 см/сут или 50% увеличения размера в течение 1 месяца).

К дополнительным критериям относятся:

1. феномен патергии в анамнезе и/или наличие рубцов неправильных очертаний с неровным рельефом и неравномерной пигментацией
2. гистопатологические данные (стерильная дермальная нейтрофилия ± смешанное воспаление ± лимфоцитарный васкулит)
3. реакция на лечение (быстрый ответ на системное применение системных кортикостероидов)
4. ассоциированное системное заболевание (см. ниже).

Шкала дифференциально-диагностических критериев, разработанная международными экспертами дельфийского консенсуса (The Delphi Consensus of International Experts 2018), в число дополнительных критериев включает наличие ассоциированного заболевания. Для постановки диагноза ГП необходимо наличие одного основного и хотя бы 4 из 8 приведенных дополнительных критериев [64].

Основные критерии (1 критерий):

1. биопсия края язвы, демонстрирующая нейтрофильный инфильтрат.

Дополнительные критерии (4 из 8 критериев):

1. отсутствие инфекции
2. наличие феномена патергии
3. наличие воспалительного заболевания кишечника или воспалительного артрита в анамнезе
4. эпизоды высыпаний с изъязвлением в течение 4 дней после появления в анамнезе
5. периферическая эритема и болезненность в месте изъязвления
6. множественные изъязвления и, по крайней мере, одно на передней поверхности голени
7. наличие атрофических рубцов в виде «папиросной бумаги» на месте зарубцевавшихся язв
8. быстрое уменьшение размера язвы в течение 1 месяца после начала приема иммуносупрессивных препаратов.

Шкала PARACELsus (PARACELsus score 2018) была разработана для диагностики ГП на основе мета-анализа. Включает в себя основные, второстепенные и дополнительные диагностические критерии, которые соответственно оцениваются в 3, 2 и 1 балл. Для постановки диагноза ГП необходимо наличие десяти и более баллов [198].

Основные критерии – 3 балла

1. отсутствие других причин изъязвления кожи
2. валикообразно приподнятые края багрово-синюшной окраски
3. быстрое развитие и рост язвенных дефектов

Второстепенные критерии – 2 балла

1. быстрый регресс высыпаний при приеме иммуносупрессивных препаратов
2. феномен патергии
3. интенсивная болезненность в области высыпаний

4. неправильная форма язвенных дефектов

Дополнительные критерии – 1 балл

1. наличие характерных гистопатологических проявлений
2. наличие системных заболеваний, таких как ВЗК и артрит
3. наличие подрытых краев язв.

1.7. Дифференциальная диагностика гангренозной пиодермии

Частота ошибочных диагнозов в дерматологической литературе составляет 30%, среди других специальностей еще больше. Дифференциальный диагноз зависит от клинической формы и эволюционной стадии развития дерматоза. Weening и соавторы выделили шесть категорий заболеваний, которые могут имитировать клинические проявления ГП (в порядке частоты встречаемости): окклюзионные заболевания артерий или вен, васкулиты, онкология, инфекции, экзогенные повреждения тканей и другие воспалительные заболевания [18,8,175]. Их следует систематически исключать до постановки диагноза ГП (Таблица 1.3).

Таблица 1.3 – Дифференциальная диагностика гангренозной пиодермии [10]

Главные диагностические категории	Главные диагностические примеры	Обследование
Инфекции	<ol style="list-style-type: none"> 1. глубокие микозы: бластомикоз, споротрихоз, криптококкоз, гистоплазмоз, аспергилез 2. протозойные инфекции: амебиаз, лейшманиоз 3. бактериальные: вульгарная эктима, гангренозная эктима, некротизирующий фасциит, атипичный микобактериоз, туберкулез, сифилис, 4. вирусные: простой герпес, цитомегаловирус 	<p>получение культуры возбудителя, определение антигенов и антител к грибам и вирусам в сыворотке крови, серологические тесты на сифилис, диаскинтест, квантифероновый тест, рентгенография грудной клетки, МРТ.</p>

Продолжение Таблицы 1.3

Васкулиты и аутоиммунные заболевания	<ol style="list-style-type: none"> 1. болезнь Бехчета 2. васкулиты: лейкоцитокластический васкулит, гранулематоз с полиангиитом, узелковый полиартериит 3. ливедоидная васкулопатия 4. криоглобулинемия 5. антифосфолипидный синдром 6. волчанка (волчаночно-ассоциированный нейтрофильный дерматоз) 	<p>общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, коагулограмма, АНА, АНЦА, анти-ДНК, ЭНА, ревматоидный фактор, компоненты системы комплемента С3, С4, исследование полиморфизмов системы гемостаза, прямая иммунофлюоресценция биоптата кожи</p>
Нейтрофильные дерматозы	<ol style="list-style-type: none"> 1. синдром Свита 	<p>анализ клинико-anamnestических данных</p>
Сосудистые заболевания	<ol style="list-style-type: none"> 1. язва Марторелла 2. артериальные язвы 3. венозные язвы 4. трофические язвы 	<p>биопсия кожи, дуплексное сканирование сосудов нижних конечностей, АВРІ (объёмная сфигмография) или ангиография</p>
Новообразования	<ol style="list-style-type: none"> 1. кожные поражения при лейкозах 2. лимфома кожи 3. базальноклеточная карцинома 4. плоскоклеточный рак кожи 	<p>Общий анализ крови, цитогенетическое исследование клеток крови, дерматоскопия, патогистологическое и цитологическое исследование материала, УЗИ брюшной полости, рентгенография легких, КТ легких.,</p>
Экзогенные	<ol style="list-style-type: none"> 1. патомимия 2. некротизирующий арахнидизм (укусы пауков рода <i>Lactodectus</i> и <i>Loxosceles</i>) 3. галоидные токсидермии (йодо- или бромодерма) 	<p>анализ анамнестических данных, анализ психогенной или психопатологической основы заболевания, наличие бромидов и йодидов в сыворотке крови</p>

1.8. Современные подходы к лечению гангренозной пиодермии

Выбор лечения зависит от множества факторов, включая локализацию, количество, размер очагов, внекожные поражения, наличие ассоциированных заболеваний, стоимость и побочные эффекты лечения, а также сопутствующие заболевания и предпочтения пациента [208]. На сегодняшний день большинство опубликованных исследований по лечению ГП имеют низкий уровень клинической доказанности (уровень 3–5). В связи с редкостью заболевания собрать большое количество пациентов достаточно сложно, основные исследования основаны на ретроспективном анализе и описании отдельных клинических случаев и лишь несколько контролируемых клинических испытаний позволяют в полной мере оценить эффективность и безопасность проводимого лечения [161,154,212]. Кроме того, остается актуальной необходимость в исследованиях, которые оценивают лечение рефрактерной или рецидивирующей ГП, а также оптимальную продолжительность терапии после полного рубцевания язвенных дефектов.

Данные крупного многоцентрового ретроспективного когортного исследования, а также опроса экспертов показывают, что пациенты с ГП получают в среднем два разных системных препарата, что подчеркивает важность комбинированных схем лечения в клинической практике [1,207]. Иммуносупрессивная терапия является краеугольным камнем успешного лечения ГП. Ниже приводятся препараты применяемые для лечения ГП и уровень доказанности их безопасности и эффективности.

1.8.1. Иммуносупрессивная терапия

Системные глюкокортикостероиды (ГКС) - терапия первой линии, уровень доказательности 1В. Противовоспалительное действие ГКС связано с ингибированием пути NF-κB с последующим подавлением синтеза многих провоспалительных цитокинов, хемокинов и молекул клеточной адгезии. Быстрое

наступление терапевтического эффекта позволило применять системные ГКС в качестве терапии первой линии при ГП. Лечение системными кортикостероидами (в дозе 0,5–1 мг/кг/сут) вызывает клинический ответ примерно в 40–50% случаев, при этом частота полного рубцевания язвенных дефектов сильно варьирует в зависимости от сопутствующих системных заболеваний и тяжести ГП [158]. После получения клинического эффекта в виде прекращения роста язв и купирования болевого синдрома обычно 1–2 месяца, суточная доза ГКС может быть постепенно медленно снижена (от 4–6 месяцев до 2х лет и более).

Назначение системных ГКС требует назначения корригирующей терапии (препараты калия, кальция, антациды) для предупреждения возможных осложнений. Низкие дозы глюкокортикостероидов не эффективны при лечении ГП, что подтверждается отсутствием положительной динамики кожного процесса на фоне проводимого лечения [164]. Пульс-терапия с внутривенным введением 1000 мг метилпреднизолона в течение 3–5 дней подряд с последующим пероральным приемом ГКС может ускорить начало действия, а также способствовать уменьшению дозы пероральных ГКС. Поскольку полная ремиссия достигается только у 40%, а предотвращение рецидива только у 20% пациентов с множественными очагами ГП, в тяжелых случаях рекомендуется сочетать системные кортикостероиды с иммуносупрессивными/иммуномодулирующими адъювантами [157].

Циклоспорин А - терапия первой линии, уровень доказательности 1В. Циклоспорин А является ингибитором кальциневрина, который препятствует синтезу IL-2, что имеет решающее значение для предотвращения активации Т-лимфоцитов [33,163]. В 2015 году опубликовано многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование STOP GAP (Ormerod, и соавторы 2015 год), в котором было проведено сравнение терапевтической эффективности преднизолона и циклоспорина А. Пациенты получали перорально преднизолон 0,75 мг/кг/день или циклоспорин А 4 мг/кг/день. Было показано, что в обеих группах различий при оценке: скорости рубцевания в течение 6 недель, разрешения воспаления, интенсивности болевого синдрома, качества жизни,

побочных явлений от проводимой терапии, неэффективности лечения и времени до рецидива, не наблюдалось. Следует отметить, что почти у половины включенных в исследование пациентов, получавших системные кортикостероиды или циклоспорин А, язвы ГП не зажили через 6 месяцев, и почти у трети пациентов в обеих группах развился рецидив заболевания примерно через 1-1,5 года. Кроме того, около двух третей пациентов испытали побочные эффекты в каждой группе [136]. В целом по данным последующих публикаций, циклоспорин А признан эффективным при лечении классической язвенной ГП, и его также следует рассматривать как вариант терапии первой линии при ГП [86].

Метотрексат - уровень доказательности 4. Метотрексат представляет собой иммуномодулирующий препарат, широко используемый для лечения хронических воспалительных заболеваний кожи. Механизмы его действия включают: 1) усиление высвобождения аденозина, подавляющего многие воспалительные и иммунные реакции; 2) повышение чувствительности Т-клеток к апоптозу, ингибция синтеза противовоспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ)-1, фактор некроза опухоли альфа), усилением синтеза противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10 и подавлением активности металлопротеиназ. 3) повышенная экспрессия длинной межгенной некодирующей РНК p21(lincRNA-p21), которая представляет собой многофункциональную длинную некодирующую РНК, прямо и косвенно регулирующую множество критических иммунных и воспалительных процессов [58]. Доказательства относительно применения метотрексата для лечения ГП в основном ограничены отдельными сообщениями, в которых он применялся в качестве стероидсберегающего средства, либо в комбинации с другими иммунодепрессантами/иммуномодуляторами и/или биологическими препаратами [213, 171]. Комбинированная терапия метотрексатом, дапсоном, системными кортикостероидами и миноциклином оказалась эффективной и хорошо переносимой в случае синдрома PAPA [172]. Кроме того, метотрексат является эффективным препаратом для пациентов с тяжелым течением ГП, у которых вырабатываются человеческие антихимерные антитела к инфликсимабу [213].

Метотрексат лучше всего использовать в качестве адъювантной терапии у пациентов с ГП на фоне онкологических заболеваний, при которых циклоспорин и другие иммуносупрессанты, а также биологические препараты противопоказаны.

Микофенолата мофетил - уровень доказательности 2В. Микофенолата мофетил (ММФ) - мощный иммуносупрессивный препарат цитостатического механизма действия. Является морфолиноэтиловым эфиром микофеноловой кислоты. ММФ избирательно снижает пролиферацию лимфоцитов, не влияя на другие клетки. Предотвращая гликозилирование гликопротеинов лимфоцитов и моноцитов, ММФ может также изменять скорость адгезии к эндотелиальным клеткам, тем самым подавляя рекрутирование лейкоцитов в очаги воспаления. Микофенолата мофетил был оценен как стероидсберегающий препарат первой или второй линии у пациентов с ГП [129]. В одном ретроспективном обзоре, включавшем 26 пациентов с ГП, лечение ММФ начинали с 1 или 2 г в день с поддерживающей дозой 2 или 3 г в день. Средняя продолжительность лечения составляла около 1 года. Почти у 85% пациентов наблюдалось клиническое улучшение, при этом у 13 пациентов было достигнуто полное рубцевание язв [113]. Эффективность микофенолата мофетила также подтверждается в небольших сериях случаев и отчетах о случаях тяжелой, рефрактерной ГП или в случае невозможности назначения препаратов таргетной терапии (генно-инженерные биологические препараты (ГИБП)) [67, 109].

Азатиоприн - уровень доказательности 4. Азатиоприн уже несколько десятилетий используется в дерматологии для лечения буллезных дерматозов. Он действует, нарушая синтез пуринов, что может избирательно снижать количество лимфоцитов, поскольку у лимфоцитов отсутствует путь утилизации пуринов. Более того, азатиоприн нарушает активацию Т-клеток и снижает количество циркулирующих моноцитов [46,138]. Азатиоприн может применяться при лечении рефрактерной/тяжелой ГП в качестве кортикостероид сберегающего препарата или в качестве альтернативы терапии первой линии [146]. Является препаратом выбора при лечении ГП, ассоциированной с ВЗК. Благодаря низкому терапевтическому индексу азатиоприн хорошо переносится, по сравнению с традиционными

иммуносупрессантами [222]. Наиболее распространенными побочными эффектами на фоне приема азатиоприна являются желудочно-кишечные расстройства, такие как тошнота, рвота и диарея. К редким побочным эффектам относят гепатотоксичность и миелосупрессию, в связи с чем важно контролировать уровень трансаминаз и показатели общего анализа крови. Дефицит тиопуринметилтрансферазы приводит к накоплению тиогуаниновых нуклеотидов, что связано с гемопозитической токсичностью [138]. Рекомендуется измерять активность тиопуринметилтрансферазы до начала лечения пациентов тиопуриновыми препаратами (азатиоприн) чтобы улучшить терапевтический эффект при одновременном снижении риска побочных реакций. Пациенты с низкой активностью (распространенность 10%) или особенно с отсутствием активности (распространенность 0,3%) подвергаются повышенному риску лекарственной токсичности для костного мозга из-за накопления неметаболизированного препарата. Рейтер и др. установлено, что около 5% всех тиопуриновых терапий не дают результатов из-за токсичности. По-видимому, существует большое разнообразие мутаций тиопуринметилтрансферазы, при этом этнические различия в типах мутаций объясняют различные ответы на терапию [73].

Системный такролимус - уровень доказательности 4. Такролимус снижает транскрипцию провоспалительных цитокинов за счет связывания с цитозольным белком FKBP12, именно он регулирует внутриклеточную аккумуляцию препарата. Комплекс FKBP12+такролимус ингибирует кальциневрин, что в свою очередь приводит к кальций-зависимому нарушению передачи сигнала лимфоцитами. Также было обнаружено, что системный такролимус более эффективен, по сравнению дексаметазоном и циклоспорином А (препараты первой линии), в ингибировании индуцированной активацией Т-клеток продукции TNF- α и IL-1 β мононуклеарными клетками периферической крови человека [222]. По данным представленных исследований по эффективности системного такролимуса в лечении ГП, у всех пациентов наблюдалось резкое уменьшение болезненности, эритемы и экссудации в течение 1 недели после начала лечения. полное рубцевание

язвенных дефектов отмечалось у троих из четырех пациентов в течение 4–8 недель [69]. По результатам другого опубликованного исследования два пациента с рефрактерной ГП были успешно пролечены по схеме; 30 мг/день преднизолона в сочетании с 2 мг/день системного такролимуса. В первом случае наблюдалось полное рубцевание язвенного дефекта, во втором язва зарубцевалась на 90-95% за 6 месяцев [144]. Потенциальные побочные эффекты такролимуса включают гиперкалиемию, гипомагниемию, повышение уровня креатинина в сыворотке крови и азота мочевины в крови и артериальную гипертензию. Крайне важно контролировать его концентрацию в крови и уровень артериального давления и корректировать дозировку по мере необходимости.

Дапсон - уровень доказательности 2В. Дапсон представляет собой сульфон, который зарекомендовал себя в качестве препарата первой линии при воспалительных заболеваниях кожи с преимущественным накоплением нейтрофилов и/или эозинофилов [219]. Точные механизмы противовоспалительного действия дапсона неизвестны, однако установлено, что препарат подавляет хемотаксис нейтрофилов, что может быть обусловлено ингибированием миелопероксидазы и подавлением адгезии нейтрофилов к эндотелию сосудов. О применении дапсона в терапии ГП сообщается редко, все результаты его эффективности основаны на представленных клинических случаях и небольших обзорах [65]. В ретроспективном исследовании (Ryan S Din. и соавторы 2018 г.) для лечения 27 пациентов с ГП дапсон перорально применялся в качестве адьюванта в сочетании с системной и местной терапией. Наиболее распространенной сопутствующей терапией были системные ГКС, далее антибиотики, циклоспорин и ингибиторы ФНО- α . Видимое улучшение отмечалось у 96,9% пациентов, однако только 15,6% пациентов достигли полного рубцевания язвенных дефектов. Примерно у трети исследованных пациентов развились побочные эффекты, чаще всего в виде гемолитической анемии [68]. По данным ряда других авторов, дапсон демонстрирует высокую эффективность при поверхностных/эпидермальных нейтрофильных дерматозах (субкорнеальный пустулез Снеддона-Уилкинсона или амикробный пустулез складок), но

недостаточно эффективен при гиподермальных нейтрофильных дерматозах (ГП) [24,60,117].

Колхицин - уровень доказательности 4. Колхицин нарушает полимеризацию микротрубочек, тем самым нарушая внутриклеточный транспорт, секрецию хемокинов, клеточную миграцию и клеточное деление. Его основная привлекательность при лечении ГП связана с ингибированием врожденного иммунитета, сборки NLRP3 инфламасомы и активации каспазы 1. Воздействие низких доз колхицина на микротрубочки ингибирует рекрутирование нейтрофилов и предотвращает их адгезию, в то время как высокие концентрации препарата подавляют хемотаксис нейтрофилов и высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-8 [113]. Оценка эффективности колхицина при лечении ГП представлена в единичных клинических случаях. В первом случае применение низких доз колхицина в монотерапии способствовало быстрому рубцеванию множественных язвенных дефектов размером 2–3 см у двух пациентов, а снижение дозы не привело к рецидиву (2 года и 6 месяцев соответственно) [206].

Талидомид - уровень доказательности 4. Талидомид подавляет NF-κB зависимые провоспалительные цитокины и хемокины, снижает количество CD8+ Т-клеток, может селективно ингибировать продукцию TNF-α моноцитами [191]. Препарат применяют как в качестве монотерапии, так и в сочетании с кортикостероидами или иммуномодулирующими средствами, такими как дапсон, при этом доза талидомида по данным разных авторов колеблется от 100 до 400 мг/день. Важно помнить о тератогенности талидомида и редком побочном эффекте периферической нейропатии [78]. На территории Российской Федерации применение талидомида запрещено.

Внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) - уровень доказательности 3А. Во всех представленных отчетах внутривенный иммуноглобулин применялся в качестве дополнительного стероидсберегающего средства и продемонстрировал положительный результат при лечении рефрактерной ГП [174]. Иммуноглобулины входящие в состав ВВИГ приводят к блокаде дифференцировки В лимфоцитов,

подавляют продукцию аллерген-специфических и аутоантител, снижают уровень продукции и активности провоспалительных цитокинов (ФНО- α), интерлейкинов 1,6,8 (IL - 1, 6, и 8), препятствуют комплемент-зависимому повреждению тканей за счет связывания C3b и C4b компонентов комплемента [65]. ВВИГ используется не только в качестве адъюванта, но и в качестве альтернативного стероидсберегающего средства. Рекомендованные схемы применения ВВИГ: 2–5 последовательных ежемесячных инфузий (0,4 г/кг/день до 2 г/кг/день) с продолжительностью 3-11 месяцев. ВВИГ является терапией выбора для пациентов с рецидивирующими и сопутствующими тяжелыми инфекциями, особенно среди пациентов страдающих инфекциями кожи/мягких тканей и сепсисом [62].

Адсорбционный аферез гранулоцитов и моноцитов - уровень доказательности 4. Адсорбционный аферез гранулоцитов и моноцитов (ГМА) был впервые использован для лечения пациентов с язвенным колитом [221]. ГМА приводит к снижению количества циркулирующих лейкоцитов, что уменьшает воспаление и повреждение тканей, которые вызваны хемотаксисом нейтрофилов при ГП. В некоторых отчетах продемонстрирована эффективность ГМА при лечении рефрактерной ГП в качестве монотерапии или в сочетании с системными кортикостероидами. Успешные схемы включали десять сеансов ГМА с интервалом 5 или 7 дней. О нежелательных явлениях не сообщалось, однако следует помнить о потенциальном риске развития тромбоза как побочного эффекта ГМА [205].

1.8.2. Препараты таргетной терапии. Генно-инженерная биологическая терапия

Ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) - уровень доказательности 1B. ФНО- α является важным многофункциональным провоспалительным цитокином, который стимулирует продукцию других

цитокинов (IL-1 β , IL-6), хемокинов (IL-8), интерферона-гамма. Интерлейкин-8 является хемокином, который служит хемоаттрактантом для нейтрофилов и работает синергетически с ФНО- α , стимулируя и поддерживая системное воспаление [122]. По данным ряда авторов отмечается повышенная экспрессия ФНО- α и его рецепторов в поврежденной коже при ГП [74]. В качестве терапевтических агентов из группы ингибиторов ФНО- α для лечения ГП применяются инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаб пэгол и голимумаб. Этанерцепт способен связывать только растворимую форму ФНО- α , а инфликсимаб, адалимумаб и голимумаб связывают растворимую и трансмембранную формы рецепторов ФНО- α вызывая апоптоз экспрессирующих ФНО- α клеток [96,201]. Цертолизумаб пэгол не содержит кристаллизующего фрагмента (Fc), который обычно содержится в полном антителе и поэтому не фиксирует комплемент и не приводит к развитию антитело-зависимой клеточной цитотоксичности, не вызывает апоптоз моноцитов и лимфоцитов периферической крови человека, а также не приводит к дегрануляции нейтрофилов [123]. Появляется все больше данных, подтверждающих эффективность применения ингибиторов ФНО- α в качестве препаратов первой линии, особенно инфликсимаба и адалимумаба [29]. Основываясь на опубликованных данных различных исследований инфликсимаб и адалимумаб, являются препаратами выбора в случае неэффективности системных глюкокортикостероидов и циклоспорина или в комбинированной терапии с вышеперечисленными препаратами [216].

Ингибиторы интерлейкина-1 β - уровень доказательности 2B. Уровень интерлейкина-1 β повышается как при спорадической ГП, так и при ее синдромальных формах [137]. Интерлейкин-1 β может продуцироваться макрофагами, Т-лимфоцитами, эндотелиальными клетками, фибробластами и активированными кератиноцитами [74]. Для лечения ГП из группы ингибиторов интерлейкина-1, применяются анакинра (антагонист рецепторов ИЛ-1, который блокирует ИЛ-1 α и ИЛ-1 β), канакинумаб (ингибитор ИЛ-1 β) и гевокизумаб (ингибитор ИЛ-1 β). Эффективность применения ингибиторов ИЛ-1 по-прежнему

ограничивается единичными сообщениями о случаях заболевания и открытыми исследованиями во второй фазе [147].

Ингибиторы интерлейкина-1 α - уровень доказательности 5. Предполагается, что интерлейкин-1 α участвует в развитии аутовоспаления независимо от IL-1 β . Интерлейкин-1 α постоянно и в существенных количествах экспрессируется кератиноцитами, накапливаясь внутриклеточно формируя депо, и высвобождается при клеточном повреждении [188]. Внеклеточный IL-1 α регулирует продукцию гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, IL-6, хемокинов CXCL-1 и CXCL-8, способствуя хемотаксису нейтрофилов. Данные мышинной модели нейтрофильных дерматозов показали, что мутации гена RTPN6, приводят к чрезмерному IL-1 α -опосредованному воспалительному ответу, а как известно мутантные варианты гена RTPN6 были зарегистрированы у пациентов с ГП и синдромом Свита [116]. Бермекимаб (RA-18C3) представляет собой ингибитор IL-1 α , который в настоящее время проходит исследование в качестве терапевтического агента при ГП [70,120].

Ингибиторы интерлейкина-17 - уровень доказательности 2B. Семейство цитокинов IL-17 включает шесть структурно родственных цитокинов, от IL-17A до IL-17F. Повышенная экспрессия интерлейкина-17 и его рецептора выявлена в биоптатах пораженной кожи при ГП [48]. После связывания с рецептором IL-17 активирует несколько сигнальных каскадов, которые, в свою очередь, приводят к индукции хемокинов. Действуя как хемоаттрактанты эти хемокины привлекают нейтрофилы и моноциты к очагу воспаления [119]. В редких сообщениях представлено успешное лечение ГП ингибиторами ИЛ-17, включая секукинумаб (анти-ИЛ-17A), бродалумаб (анти-ИЛ-17-рецептор) и иксекизумаб (антиИЛ-17A/F) [44,150,23]. По результатам недавно опубликованного исследования, семь пациентов с гангренозной пиодермией получали секукинумаб еженедельно в течение 0–4 недель в дозировке 300 мг, далее каждые 4 недели до 16 недели у двух пациентов и каждые 2 недели до 32 недели у пяти пациентов. У двух пациентов с продолжительностью лечения до 32-й недели, отмечалось значительное улучшение в виде почти полного рубцевания язвенных дефектов, снижения уровня маркеров

воспаления и дерматологического индекса качества жизни [157]. Все пациенты, включенные в группу исследования, отмечали уменьшение болезненности в области высыпаний [23,119]. Важно отметить, что ингибирование IL-17 может также индуцировать ГП, возможно, из-за парадоксальной активизации IL-23 [103,150,184]. Представлены случаи развития гангренозной пиодермии также при переходе с одного анти-IL-17 препарата на другой [79].

Ингибиторы интерлейкина-23 - уровень доказательности 3А. Интерлейкин-23 важен для размножения и поддержания Т-хелперов 17 (Th17), которые продуцируют IL-17 и впоследствии увеличивают миграцию нейтрофилов в очаги воспаления [103]. Ингибиторы интерлейкина-23 включают устекинумаб (блокатор общей субъединицы р40 IL-12 и IL-23), тилдракизумаб, гуселкумаб и рисанкизумаб (блокаторы субъединицы р19 IL-23 без блокады IL-12). По данным опубликованного в 2021 году обзорного исследования клиническая ремиссия отмечалась у 71% пациентов, получавших устекинумаб [196]. При проведении мета-анализа клинических случаев с применением устекинумаба при ГП было выявлено, что у 68% пациентов (19/28) отмечалось полное рубцевание язвенных дефектов, а у 32% (9/28) — частичное улучшение, среди всех клинических форм ГП, включая язвенную, перистомальную, пустулезную и вегетирующую [211].

Ингибиторы C5a - уровень доказательности 2В. C5a (анафилотоксин) фрагмент системы комплемента, который является мощным хемоаттрактантом для нейтрофилов. Он также усиливает фагоцитоз, дегрануляцию тучных клеток, высвобождая провоспалительные молекулы гистамина и ФНО-а, оказывая свое действие через клеточные рецепторы C5aR и C5L2/C5aR2 [178]. Повышенная экспрессия C5aR1 и C5aR2 отмечается в пораженной ГП коже [211]. Исследование на мышинной модели показало, что C5a играет роль в заживлении ран, при этом дефицит рецептора C5a приводит к более эффективному рубцеванию раны [57]. Учитывая совокупность механизмов развития воспаления при ГП с участием C5a (повышенная миграция нейтрофилов, влияние на рубцевание язвенных дефектов, нарушение регуляции комплемента), можно предположить, что C5a является потенциальной терапевтической мишенью при гангренозной пиодермии [161].

Вилобелимаб (IFX-1) представляет собой химерное моноклональное антитело IgG4, ингибирующее C5a. Для оценки эффективности и безопасности применения вилобелимаба необходимы дальнейшие исследования; однако представленные в настоящее время данные свидетельствуют о том, что ингибиторы C5a, могут найти место в клинической практике в ближайшие годы при тяжелых формах ГП, не поддающихся традиционным методам лечения [54, 209].

Ингибиторы интерлейкина-6 - уровень доказательности 4. Интерлейкин-6 является сильным индуктором белков острой фазы воспаления, стимулирует гематопоз и иммунный ответ. Было замечено, что как ИЛ-6, так и его рецепторы повышены в сыворотке и коже пациентов с ГП, а уровень ИЛ-6 снижается после успешного лечения ГП [152,180]. Рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6 тоцилизумаб связывает как растворимые, так и связанные с мембраной рецепторы интерлейкина 6, препятствуя тому, чтобы ИЛ-6 оказывал провоспалительное действие. В одном отчете о клиническом случае показано улучшение ГП у пациента с ревматоидным артритом [111]. Учитывая его высокую эффективность при ревматоидном артрите, тоцилизумаб можно рассматривать как средство для лечения рефрактерной ГП, ассоциированной с ревматоидным артритом. В другом представленном случае продемонстрировано улучшение ГП у пациента с артериитом Такаясу [50]. Однако также сообщалось о парадоксальном случае ГП при применении тоцилизумаба при артериите Такаясу [135]. Необходимы дальнейшие исследования для определения эффективности и безопасности тоцилизумаба при ГП [50].

Ингибиторы CD20 - уровень доказательности 4. Роль В-клеток в развитии ГП, если таковая имеется, остается неизвестной. Повышенный уровень широкого спектра аутоантител, в том числе против нейтрофильных внеклеточных ловушек, был зарегистрирован в сыворотке и коже пациентов с гнойным гидраденитом, что связано с образованием иммунных комплексов и активацией макрофагов [37]. Подобные механизмы могут иметь место и при ГП [80]. Ритуксимаб представляет собой моноклональное антитело, обладающее специфичностью к CD20 антигену, обнаруживаемому на поверхности нормальных и малигнизированных В-

лимфоцитов. ГП часто развивается на фоне ассоциированных заболеваний, связанных с состояниями и отклонениями в популяциях В-клеток, включая моноклональные гаммапатии, лейкемии, лимфомы и миелодиспластические синдромы. Представлены случаи успешного применения ритуксимаба у пациента с ГП в сочетании с гранулематозом Вегенера и при рефрактерной ГП у пациентов без сопутствующей патологии [61,75,179]. И наоборот, недавний систематический обзор показал, что ритуксимаб может быть связан с развитием ГП вульвовагинальной локализации [55].

Ингибиторы фосфодиэстеразы-4 - уровень доказательности 4. Фосфодиэстераза 4 представляет собой основной класс ферментов, которые ответственны за гидролиз циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), ключевой молекулы вторичного мессенджера, обнаруженную во всех клетках [112]. Apremilast — пероральный селективный ингибитор фосфодиэстеразы-4. Представлены всего два случая успешного лечения ГП с применением апремиласта. В первом случае пациент с ГП на фоне нейтрофильного гранулематозного дерматита и ревматоидного артрита, лечение с применением апремиласта в комплексной терапии с инфликсимабом и системными ГКС [148]. Во втором случае у пациента с вегетирующей формой ГП апремиласт в дозировке 30 мг применялся в комбинированной терапии с преднизолоном и метотрексатом, полное рубцевание отмечалось через 4 месяца [134].

Ингибиторы янус-киназы - уровень доказательности 4. Сигнальные пути JAK-STAT вовлечены в патогенез многих воспалительных кожных заболеваний. Активация янус-киназы приводит к фосфорилированию специфических белков STAT (например, STAT1–4, 5a, 5b, 6). При активации белки STAT перемещаются в ядро и стимулируют или ингибируют транскрипцию генов мишеней [176,189]. Было доказано, что путь JAK/STAT нарушается у больных ГП, при этом отмечается сверхэкспрессия JAK-1, JAK-2 и JAK-3, STAT1-6 в коже пациентов с ГП по сравнению со здоровой популяцией [45,95]. Для лечения ГП из группы блокаторов JAK применяют тофацитиниб (пероральный ингибитор JAK-1 и JAK-3), руксолитиниб (пероральный ингибитор JAK-1 и JAK-2) и барицитиниб (ингибитор

ЯК-1 и ЯК-2) [157]. На сегодняшний день зарегистрировано десять случаев применения тофацитиниба при лечении ГП, в четырех из которых была достигнута полная клиническая ремиссия [202]. У двух пациентов с истинной полицитемией наблюдалось разрешение ГП после лечения руксолитинибом [130,51]. Барицитиниб в дозе 4 мг в день приводил к полному рубцеванию язвенного дефекта в отдельных сообщениях и в настоящее время изучается в рамках клинического испытания в комбинации с системными глюкокортикостероидами [181].

1.8.3. Наружная терапия при гангренозной пиодермии

Уход за язвой при ГП имеет важное значение с целью создания оптимальных условий для их заживления. Сочетание системного лечения и адекватной местной терапии позволяет добиться лучших клинических результатов [217]. Эволюцию язвенных дефектов при ГП можно разделить на две стадии; стадию воспаления и стадию заживления, а выбор методов наружной терапии зависит как от стадии развития заболевания, так и от локализации язвенных дефектов их размера, глубины, вида и объема экссудата [218]. Janowska и соавторы предложили алгоритм наружной терапии при ГП, основанный на концепции "TIME" (tissue - ткань, infection - инфекция или воспаление, moisture balance - поддержание влажности среды, and epithelization - эпителизация/рубцевание) [139]. На стадии воспаления необходим адекватный контроль раневого ложа и околоочагового воспаления (окружающая эритема) с помощью местного применения ГКС или местных ингибиторов кальциневрина, а также лидокаина для обезболивания. На этой стадии во избежание феномена патергии следует проводить только щадящую обработку язвенных дефектов без резкой санации [207]. Для быстрого очищения раны от некротизированных тканей и гнойно-фибринозного экссудата применяются протеолитические ферменты или аутологичная санация при помощи гидрогеля, после чего может накладываться либо абсорбирующая (альгинатная, гидрогелевая), либо неадгезивная (силиконовая, пенная) повязка для уменьшения

экссудата. Антимикробные повязки при присоединении вторичной инфекции и компрессионные повязки для уменьшения экссудата, отека и гипергрануляции язв ГП также могут применяться на стадии воспаления [183]. Биоактивные повязки, такие как коллагеновые пластины, заменители кожи и трансплантаты, можно применять на область стерильных язвенных дефектов без наличия некротизированных тканей на поверхности в стадии заживления [139]. Традиционно хирургическое вмешательство при ГП считается спорным. Тем не менее, парадигма может измениться, аутодермопластика расщепленным трансплантатом в сочетании с терапией ран отрицательным давлением, демонстрируют хорошие результаты с точки зрения рубцевания язвенных дефектов при условии, что ранее была проведена адекватная иммуносупрессивная терапия для предотвращения феномена патергии [215].

Терапия ран отрицательным давлением (ТРОД/NPWT) является хорошо известным методом лечения различных типов ран, поскольку она уменьшает внутриклеточный отек, стимулирует образование грануляционной ткани, способствует микроваскуляризации раневого ложа и сохраняет соответствующую влажность раны [15]. Действительно, недавний систематический обзор показал, что ТРОД (NPWT) можно считать безопасным и эффективным методом наружной терапии при ГП: у 85 % пациентов наблюдалось улучшение заживления язвенных дефектов [198]. Применение физиотерапевтических методов в фазе репарации при отсутствии противопоказаний (наружная и системная озонотерапия, NO-терапия, фотодинамическая терапия, гипербарическая оксигенация), по мнению ряда авторов также эффективно при ГП, однако необходимы дополнительные исследования [26,94].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Принцип формирования групп исследования

Обследовано 60 больных (27 мужчин и 34 женщин в возрасте от 25 до 89 лет). В соответствии с целями и задачами исследования все больные были распределены на 2 группы: в основную группу (группа 1) вошли 40 больных с диагнозом гангренозная пиодермия, в группу дифференциального диагноза (группа 2) – вошли больные (n-20) с неинфекционными язвенно-некротическими поражениями кожи различной этиологии (n-17), а также больные у которых после дообследования диагноз ГП был исключен (n-3).

Во всех случаях, включенных в основную группу исследования (n-40), диагноз был выставлен на основании критериев, разработанных Su и соавторами от 2004 года [160]. В группу сравнения были включены 20 пациентов с неинфекционными язвенно-некротическими поражениями кожи. В эту группу вошли больные с язвами на фоне нарушения кровообращения (3 человека), язвами нейротрофической этиологии (n-2), ливедоидной васкулопатией (n-7), антифосфолипидным синдромом (АФС) (n-1), ангиитами кожи (n-6), искусственным дерматитом (n-1).

У пациентов с язвами на фоне нарушения кровообращения проводилось обследование с целью выявления хронической венозной (ХВН) или артериальной (ХАН) недостаточности. Степень венозной недостаточности оценивалась по классификации CEAP 2020, артериальной по классификации облитерирующих заболеваний периферических артерий по Фонтейну-Покровскому (J.Fonteine, 1968).

Диагноз ливедоидной васкулопатии выставлялся на основании клинико-анамнестических данных и гистологического исследования. С целью выявления наследственных нарушений коагуляции у всех пациентов с ливедоидной

васкулопатией проводилось генетическое исследование риска развития тромбофилий (Таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Выявленные полиморфизмы генов у пациентов с ливедоидной васкулопатией (n-7)

Мутации генов	Количество обследованных пациентов
CYP4F2	1
VKORC1	1
Factor V Leiden	1
FGB	2
ITGB3	2
PAI1	2
MTHFR	1
MTHFR	4
MTR	1
MTRR	3
GP1BA	3

Антифосфолипидный синдром был выставлен на основании Сиднейских критериев от 2006 года [102]. Диагностика васкулитов проводилась на основании алгоритма диагностики васкулитов кожи предложенного Рабочей группой РОДВК 2020–2021 гг. [7]. Диагноз артериального дерматита основывался на данных анамнеза, клинических проявлений, результатов гистологического исследования, а также на заключении психоневролога и психиатра.

2.2. Критерии включения и невключения пациентов в исследование

Критерии включения:

1. наличие поражений кожи, клинически схожих с гангренозной пиодермией
2. установленный диагноз – гангренозная пиодермия разных форм и с различной давностью процесса;

3. добровольное желание и наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании, согласие на обработку персональных данных;
4. возраст от 18 лет;
5. пол – обоего пола;

Критерии невключения:

1. несоответствие критериям включения;
2. наличие язвенно-некротических поражений кожи инфекционной или грибковой этиологии;
3. нежелание пациента участвовать в исследовании по каким-либо причинам;

Критерии исключения:

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

2.3. Методы обследования больных

Обследование больных включало в себя детальный осмотр с описанием дерматологического статуса, подробное изучение анамнеза жизни, заболевания и семейного анамнеза, с целью выявления данных о появлении первых симптомов, их динамики, проводимого лечения и его эффективности. Пациентам проводилось комплексное клиничко-лабораторное обследование, чтобы исключить другие причины язвенно-некротических поражений кожи, выявить возможные ассоциированные заболевания и состояния влияющие на течение болезни. Проведенные тесты включали общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмму, электрофорез белков плазмы крови, С-реактивный белок, ревматоидный фактор (РФ), серологические исследования на

вирусные гепатиты В и С, сифилис и ВИЧ, посев отделяемого раны на микрофлору с определением чувствительности к антибиотикам. Другие лабораторные исследования проводились в соответствии с особенностями течения заболевания: антифосфолипидные антитела (АФА), цитоплазматические и перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (цАНЦА, пАНЦА), антинуклеарные антитела (АНА), С3 и С4 компоненты комплемента, антитела к кардиолипину (АКЛ), антитела к бета-2-гликопротеину I и волчаночный антикоагулянт, определение уровня D-димера, анализ кала на скрытую кровь, уровень фекального кальпротектина, антитела к сахаромикетам, ректоскопия и/или колоноскопия, УЗИ органов брюшной полости, рентгенография органов грудной клетки, и онкоскрининг. Также проводились консультации смежных специалистов; гастроэнтеролога, ревматолога, терапевта, хирурга, эндокринолога, гематолога, онколога с целью выявления или коррекции коморбидных состояний.

Биопсия для последующего патогистологического исследования проводилась с краевой зоны язвы захватывая эритему по периферии очага. С целью предотвращения разложения клеток и сохранения структуры тканей образцы помещались в контейнер с фиксатором - 10% нейтральный формалин, далее подвергались гистологической проводке с последующей подготовкой парафиновых блоков. «Полученные срезы толщиной 3-4 микрометра окрашивались гематоксилин-эозином. Гистологическое исследование выполнялось с помощью светового микроскопа Carl Zeiss (Германия) с увеличением 200х, 400х». Морфологическое исследование проводилось в биопсийной лаборатории, патологоанатомического отделения Первого МГМУ имени И.М. Сеченова.

Уровень отрицательного влияния заболевания на различные аспекты жизни оценивался на основании дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ). Анкету из 10 вопросов, каждый из которых предусматривал определенное количество баллов заполняли все пациенты. По сумме баллов проводилась последующая интерпретация результатов [9,20].

2.4. Специальные методы исследования

2.4.1. Исследование уровня сывороточного кальгранулина С (алармин S100A12)

Все пациенты, проходили исследование сывороточного кальгранулина С (алармин S100A12), методом иммуноферментного анализа с использованием набора для определения кальций - связывающего белка А12 (ELISA Kit for S100 Calcium Binding Protein A12 (S100A12)) до и после лечения. Исследование проводили в научно-исследовательской лаборатории кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева МБФ РНИМУ имени Н.И. Пирогова. Образцы крови, полученные при проведении плановой лабораторной диагностики, оставляли на 2 часа свернуться при комнатной температуре или на ночь при 4С с последующим центрифугированием в течение 20 мин при ускорении 1000g. Полученные аликвоты хранили при температуре - 20С, с целью выполнения отсроченных исследований. Согласно предложенной в инструкции методике, по 100 мкл разведенных образцов добавляли в соответствующие лунки, и инкубировали в течение часа при температуре 37С. Удаляли жидкость из лунок, без промывания. Добавляли по 100 мкл рабочего раствора Детектирующего реагента. А в каждую лунку и инкубировали 1 час при температуре 37 С. Удаляли жидкость из лунок и промывали 350 мкл Промывающего раствора с последующим вытряхиванием на фильтровальную бумагу. Повторяли процедуру 3 раза. Добавляли по 100 мкл рабочего раствора Детектирующего реагента В с последующей 30 минутной инкубацией при температуре 37 С. Добавляли 90 мкл субстрата и инкубировали 20 минут при температуре 37С. Добавляли 50 мкл Стоп-реагента в каждую лунку с перемешиванием. Проводили измерение на длине волны 450 нм.

2.4.2. Исследование уровня IL-17

У 15 пациентов проведено исследование сывороточного уровня IL-17, методом магнитного иммуноанализа (МИА) с применением реактивов R&D System: Human IL-17 Magnetic Luminescence Assay (США). Анализ проводили в Межклинической иммунологической лаборатории Централизованной лабораторно-диагностической службы Лабораторно-Гемотрансфузиологического комплекса Клинического центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Согласно предложенной в инструкции методике, после подготовки реагентов по 100 мкл разведенных стандартов и образцов добавляли в соответствующие лунки. Добавляли по 10 мкл магнитных шариков и инкубировали 90 мин при температуре 37С с перемешиванием. После удаляли жидкость с магнитной рамки и добавляли 100 мкл подготовленного реагента А. Инкубировали в течение часа при температуре 37С с перемешиванием. После трехкратного промывания добавляли 100 мкл детектирующего реагента В и инкубировали 30 мин при температуре 37С с перемешиванием. Далее 3 раза промывали и добавляли 100 мкл буферного изотонического раствора в цитомерах. Проводили мультиплексный анализ на флуоресцентном анализаторе Luminescence 200 для определения уровня ИЛ-17.

2.4.3. Исследование уровня экспрессии мРНК генов Toll-like рецепторов 2 и 4 типов

Определение уровня экспрессии мРНК генов Toll-like рецепторов 2 и 4 типов на уровне лейкоцитов периферической крови, проводилось у 20 пациентов, методом полимеразной цепной реакции в режиме "реального времени" совмещенной с обратной транскрипцией (ОТ-Real-Time PCR) с красителем SYBR Green I (ООО «НПФ Синтол», Россия) и применением Амплификатора DT-96 (ООО «ДНК-технология», Россия). Исследование проводили в научно-

исследовательской лаборатории кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева МБФ РНИМУ имени Н.И. Пирогова. Пробы ткани (кровь) гомогенизировали в 500 мкл реактива ExtractRNA (Евроген, Москва) и далее проводилось выделение тотальной РНК согласно протоколу. Для выполнения отсроченных исследований аликвоты РНК хранились при температуре -20 С. Стандартизировали уровни экспрессии мРНК TLR2, TLR4 по уровню экспрессии гена GAPDH. Количественная экспрессия мРНК TLR2, TLR4 проводилась по формуле « 2^{-ddCT} » Livak К. и соавторы 2001год (Livak and Schmittgen, 2001).

2.5. Методы лечения больных с гангренозной пиодермией

Больным с подтвержденным диагнозом ГП, которые составляли основную группу нашего исследования, после получения информированного согласия, а также отсутствия у них противопоказаний проводилось лечение.

В качестве основного метода терапии применялись системные глюкокортикостероиды (ГКС) (0,5-1.0 мг/кг с сутки) в монотерапии (n-9), или в комбинации с иммуносупрессивными препаратами (Азатиоприн (n-25), Сульфасалазин (n-4), Циклоспорин А (n-2)), учитывая наличие ассоциированного заболевания и сопутствующей патологии. После получения клинического эффекта в виде прекращения роста язвенных дефектов и купирования болевого синдрома обычно 4-8 недель, суточная доза ГКС постепенно медленно снижалась (от 4–6 месяцев до одного года). Дополнительно назначались антациды, препараты калия и кальция, ангиопротекторы, антибиотики, анальгетики. Проводилась местная терапия; ежедневные перевязки с применением противомикробных комбинированных мазей, топических ГКС, раневых липидоколлоидных стерильных неадгезивных повязок на полимерной сетчатой основе.

2.6. Оценка эффективности проводимой терапии

Таблица 2.2 – Шкала оценки эффективности проводимой терапии

% рубцевания язвенно - некротических поражений кожи	Эффективность проводимой терапии
$\geq 95\%$	клиническая ремиссия
94-75%	значительное улучшение
74-50%	незначительное улучшение
$\leq 24\%$	отсутствие эффекта

2.7. Методы статистической обработки данных

Был проведен всесторонний описательный и сравнительный статистический анализ потенциальных факторов с помощью специализированного программного обеспечения: IBM SPSS Statistics (26); JASP (версия 0.16.4); PAST (версия 4.12); G*Power (версия 3.1.9.7); Cocor comparing correlations (версия 01.03.20); Калькулятор расчета ДИ для долей скорректированным методом Вальда; MetaboAnalyst (версия 5.0); DiagStat 2014.

Анализа проводился с применением современных универсальных непараметрических (рандомизированно-перестановочные) алгоритмов построения доверительных интервалов (ДИ) и статистического сравнения на основе метода бутстрап и Монте-Карло (Hammer et al., 2001). Для ДИ использовалась компактная форма обозначений, в которой нижнее и верхнее значения отображались в виде подстрочных индексов слева и справа от точечной оценки [116].

Для статистического представления количественных показателей оценивали средние и медианные значения с 95% ДИ и проверяли соответствие распределения с нормальным законом. Также рассчитывались показатели вариации вокруг среднего значения – стандартное отклонение и коэффициент вариации.

Для проверки соответствия наблюдаемых распределений с нормальным (гаусовым) распределением использовались критерии Андерсона-Дарлинга, Лиллиефорса и Харке-Бера, причем р-значения для всех критериев были рассчитаны по методу Монте-Карло. Для показателей с нормальным распределением, при сравнении групп использовали параметрический критерий. Для показателей, распределение которых отличалось от нормального, дополнительно рассчитывался также непараметрический критерий [20].

«Корреляционная взаимосвязь количественных показателей оценивалась с использованием коэффициента линейной корреляции Пирсона и коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Качественная оценка тесноты взаимосвязи дана по шкале Чеддока. Значения коэффициентов корреляции Пирсона в группах 1 и 2 сравнивали с применением Z-критерия Фишера и критерия Зоу (Zou, 2007)».

Количественные показатели групп/подгрупп сравнивали с использованием параметрического t-критерия Стьюдента для независимых выборок или непараметрического U-критерия Манна-Уитни [20].

При сравнении значений S100A12 в одной и той же группе в разные периоды времени использовался параметрический критерий Стьюдента.

Сравнение групп по бинарным и категориальным признакам проводилось с применением точного критерия Фишера для таблиц 2x2 или точного критерия Фишера-Фримена-Холтона для таблиц rxc. При статистически значимых различиях в целом доли по отдельным столбцам сравниваются с поправкой Бонферрони [214,20].

В соответствии с рекомендациями А.Н. Колмогорова, подтвержденными 50 лет спустя (Sterne, Davey Smith, 2001), а также обоснованным с бейзовской точки зрения (Colquhoun, 2014; Johnson, 2013), в качестве критического (порогового) уровня значимости, использовано значение 0,005, поскольку преодоление 0,05 следует рассматривать как очень слабое доказательство против нулевой гипотезы [22]. При попадании наблюдаемого Р-значения в «серую зону» ($0,005 < P < 0,05$) дополнительно рассчитан SV-MPR – максимальный фактор Бейза по Селлке (Vovk-

Sellke Maximum p –Ratio), Sellke, Bayarri, & Berger, 2001, характеризующий соотношение шансов в пользу альтернативной гипотезы [20].

Кроме P -значения, в соответствии с современными рекомендациями обязательным является расчет стандартизированного эффекта и доверительного интервала разности сравниваемых параметров. Для выражения клинической значимости результатов был использован так называемый «размер эффекта» (Kraemer, Frank, Kupfer, 2011; Newcombe, 2012) [20]. Для количественных признаков в случае использования параметрического t -критерия Стьюдента рассчитан стандартизированный эффект по Коэну или по Хеджесу (когда размер хотя бы одной группы / подгруппы не более 16 единиц). Качественная оценка тесноты взаимосвязи категориальных признаков дается на основании коэффициента сопряженности V Крамера и отношения шансов (Odds ratio) для таблиц 2×2 [20].

Причиной невыявления статистически значимых различий по результатам выборки, если они существуют в популяции, может являться низкая мощность теста, связанная с недостаточной численностью групп.

В соответствии с современными рекомендациями использованы средства наглядного графического представления исходных данных и результатов их статистического анализа: описательные графики с доверительными интервалами, гистограммы, ящичные диаграммы, новый вид графиков – графики грозовой тучи [20].

Анализ качества диагностических тестов проводился по результатам ROC-анализа, рассчитывая точные байесовские доверительные интервалы для пропорций (Se, Sp, PPV и NPV) и доверительные интервалы для соотношений некоторых из них (PLR и NLR) (Newcombe, 2012) с использованием программного обеспечения DiagStat.

ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Характеристика общей выборки больных

В исследовании приняли участие 60 больных, страдающих язвенно-некротическими поражениями кожи в возрасте от 25 до 89 лет. Из них 34 (57%) женщин и 26 (43%) мужчин.

В результате проведенного обследования, включавшего тщательный сбор анамнеза в том числе семейного, гистологическое исследование биоптатов кожи, комплексное клинико-лабораторное обследование, была сформирована основная группа - группа 1 (ГП; n-40; 67%) и группа дифференциального диагноза - группа 2 (язвы на фоне нарушения кровообращения n-3; 5%, нейротрофические язвы n-2; 3%, ливедоидная васкулопатия n-7; 12%, антифосфолипидный синдромом (АФС) n-1; 2%, ангииты кожи n-6; 10%, искусственный дерматит n-1; 2%). В каждой группе был проведен всесторонний анализ показателей тяжести заболевания, а также исследование количественных (возраст, длительность заболевания до постановки диагноза, количество очагов, количество локализаций, минимальный и максимальный размер очагов, количество обострений за период наблюдения, ДИКЖ, уровень белка S100A12 до и после лечения, уровень экспрессии мРНК генов TLR2 и TLR4) и категориальных (уровень Д-димера, уровень IL-17, и АНЦА) потенциальных факторов. Проведено сравнение полученных результатов пациентов с ГП (1 группа) и другими неинфекционными язвенно-некротическими поражениями кожи (2 группа), с целью выявления достоверных диагностических критериев ГП.

В основной группе также оценивались: клиническая форма ГП, коморбидные заболевания, наличие провоцирующего фактора в виде приема различных лекарственных препаратов, наличие лейкоцитокластического васкулита, феномен патергии, эффективность проводимой терапии.

3.2. Клиническая характеристика больных гангренозной пиодермией

Среди 40 больных с диагнозом ГП 19 мужчин и 21 женщина в возрасте от 25 до 89 лет (средний возраст с 95% ДИ составил 61 год (56-70)) (Рисунок 3.1).

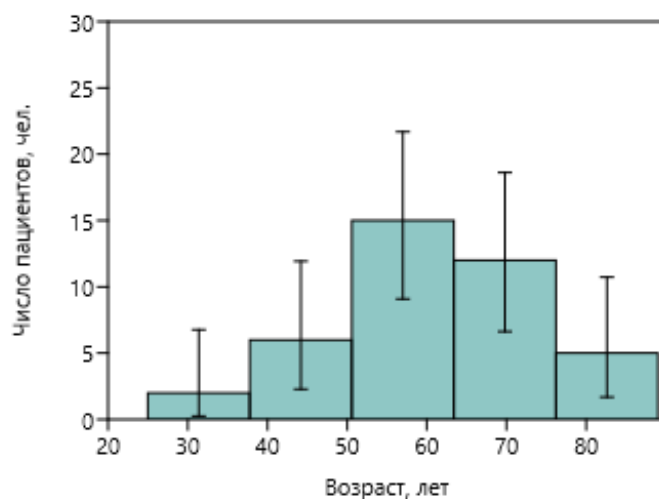


Рисунок 3.1 – Гистограмма распределения возраста в группе 1 с 95% ДИ численности групп

Средний срок заболевания до установления диагноза ГП составил 6 месяцев (Me с 95% ДИ, 6 месяцев (5-13)), максимальная длительность до постановки правильного диагноза - 8 лет (96 месяцев), а частота ошибочных диагнозов в группе исследования составила 60% (24 пациента) (Рисунок 3.2).

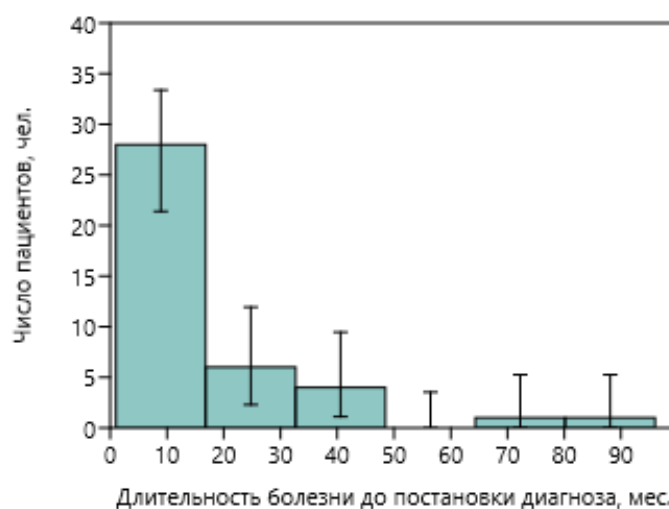


Рисунок 3.2 – Гистограммы распределения длительности болезни до постановки диагноза ГП в группе 1 с 95% ДИ численности групп

У большинства пациентов 26 (65%) язвы ГП локализовались в области голеней, в области бедер и живота у 14 пациентов (35%) соответственно, ягодицы были поражены у 6 пациентов (15%), в 3-х случаях отмечалось поражение наружных половых органов и волосистой части головы (3%), высыпания в области лица, молочных желез, спины и поражение внутренних органов (легкие) наблюдались в 2 случаях (5%) соответственно. Одновременное существование язв на различных участках тела у 21 пациента (53%). Мы наблюдали язвенные дефекты различных форм и размеров, диаметром от 1 до 6-15 см, однако у одной пациентки язвенный дефект располагался почти циркулярно на коже живота, составляя 82 см в диаметре (Рисунок 3.3).

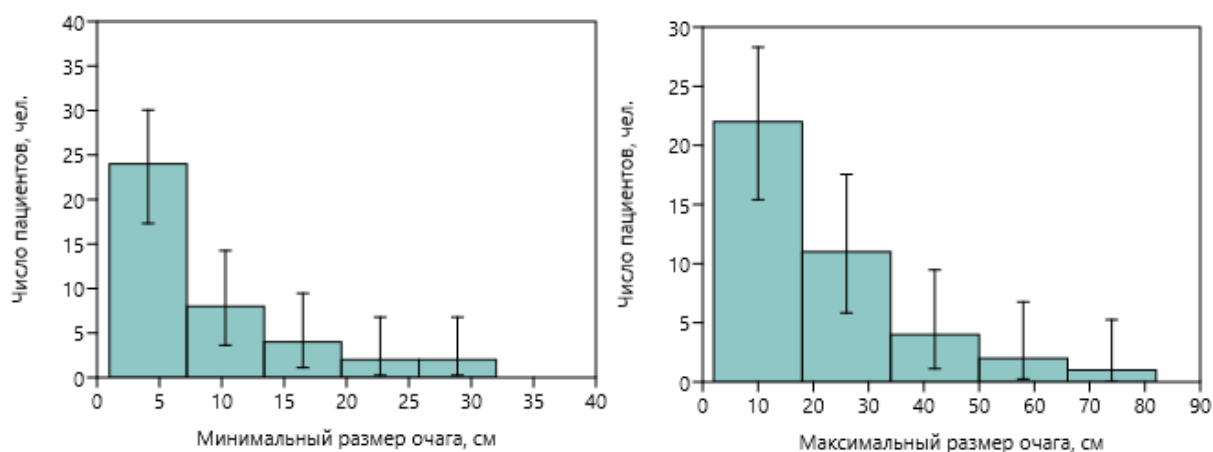


Рисунок 3.3 – Гистограммы распределений минимального и максимального размеров очага в группе 1 с 95% ДИ численности групп

Язвенная ГП была наиболее частой клинической формой (35 случаев), что составляет 88% выборки. Вегетирующая форма диагностирована у 5 пациентов (12%), буллезная у 4 (10%), внекожная с поражением легких у 2 (5%), при этом симптомы поражения легочной ткани развивались раньше кожных высыпаний, другие клинические формы в данной выборке не наблюдались.

Результаты Рисунка 3.4 показывают, что статистически значимо чаще диагностируется язвенная форма, частота указания остальных форм статистически значимо не различается.

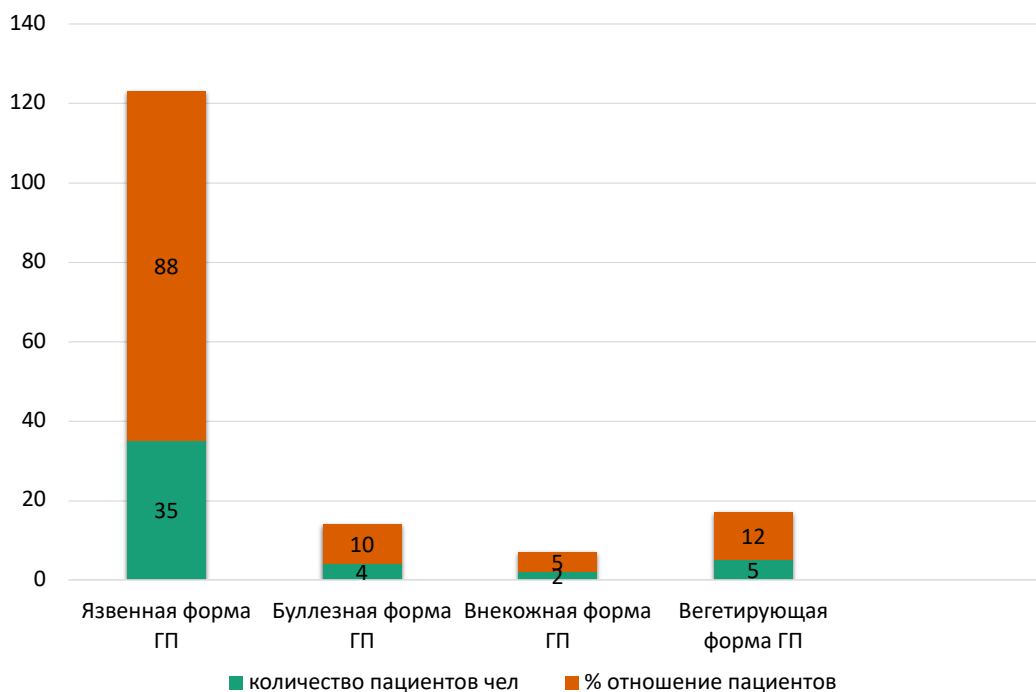


Рисунок 3.4 – Доли пациентов группы 1 с указанием каждой клинической формы ГП с 95%-ыми ДИ для долей

У 27 пациентов (68%) были выявлены коморбидные заболевания. Наиболее частой коморбидностью среди представленных пациентов оказался ревматоидный артрит (РА) у 7 пациентов (26%); частота встречаемости солидных опухолей составляла 5 случаев (19%); неспецифического язвенного колита 4 случая (15%), миеломная болезнь у 3 пациентов (11%), хронический лимфолейкоз и гепатит С по 2 случая соответственно (7%), синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН1-синдром), аутоиммунный гепатит, неходжскинская лимфома по 1 случаю (4%). Остальные 13 случаев (32%) были идиопатическими и ассоциированного заболевания выявлено не было. Точное Р-значение критерия Хи-квадрат при проверке равенства частот (нулевая гипотеза – частоты встречаемости разных ассоциированных заболеваний равны, альтернативная гипотеза – частота встречаемости хотя бы одного заболевания отличается) равно 0,159.

Таким образом, нет оснований отвергнуть нулевую гипотезу и считать, что какие-то заболевания появляются чаще / реже (Рисунок 3.5).

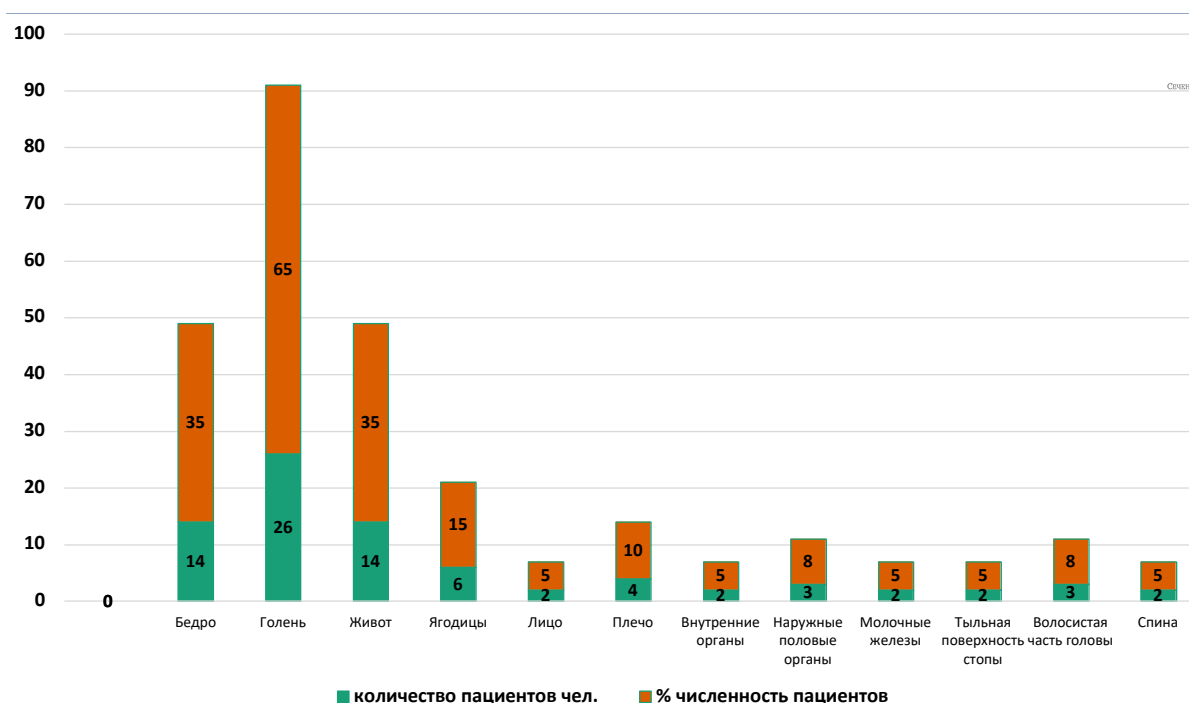


Рисунок 3.5 – Доли пациентов группы 1 с указанием каждого вида ассоциированных заболеваний с 95%-ыми ДИ для долей

Уровень отрицательного влияния заболевания на различные аспекты жизни на основании анализа ДИКЖ составил 20 баллов (Me с 95% ДИ 20-24 балла) (Рисунок 3.6).

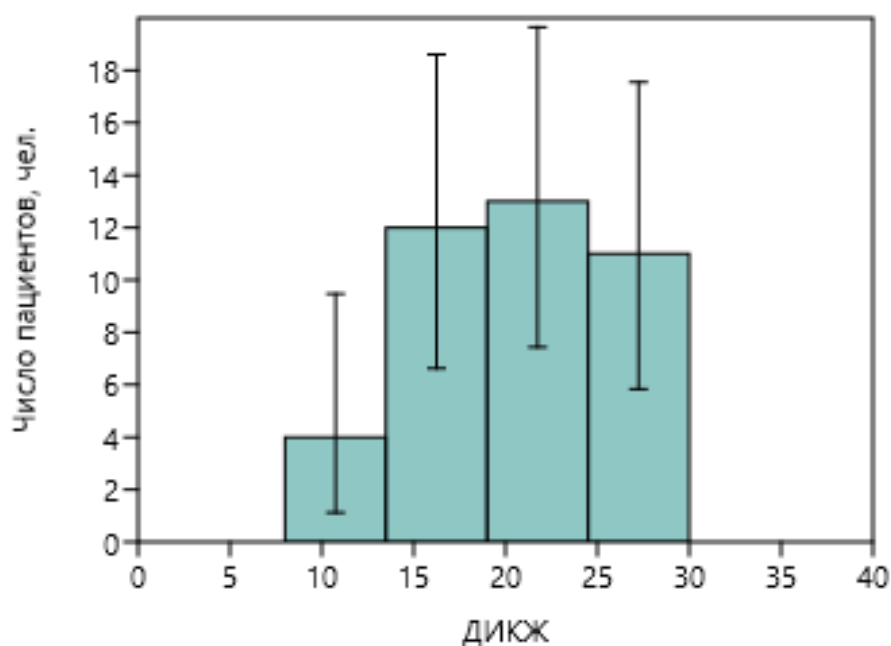


Рисунок 3.6 – Гистограмма распределения ДИКЖ в группе 1 с 95% ДИ численности групп

При изучении клинико-anamnestических данных нами было выявлено, что провоцирующий фактор в виде травмы встречался у 12 пациентов (30%), а феномен патергии был положительный у 29 пациентов (73%). Провоцирующие факторы в виде приема препаратов, которые могут приводить к развитию ГП, были зафиксированы у 7 пациентов (18%).

Д-димер из 29 случаев был повышен у 7 пациентов (24%). Антинейтрофильные цитоплазматические антитела к протеиназе-3 (цАНЦА) были отрицательны во всех случаях наблюдения (n-36), антинейтрофильные цитоплазматические антитела к миелопероксидазе (пАНЦА) из 36 случаев выявлены только у трех пациентов (8%).

3.2.1. Патогистологическое исследование

При патогистологическом исследовании биоптатов кожи у всех больных отмечалась обильная нейтрофильная инфильтрация дермы 40 пациентов (100%) (Рисунок 3.7), из них в сочетании с лейкоцитокластическим васкулитом у 22 (55%) (Рисунок 3.9).

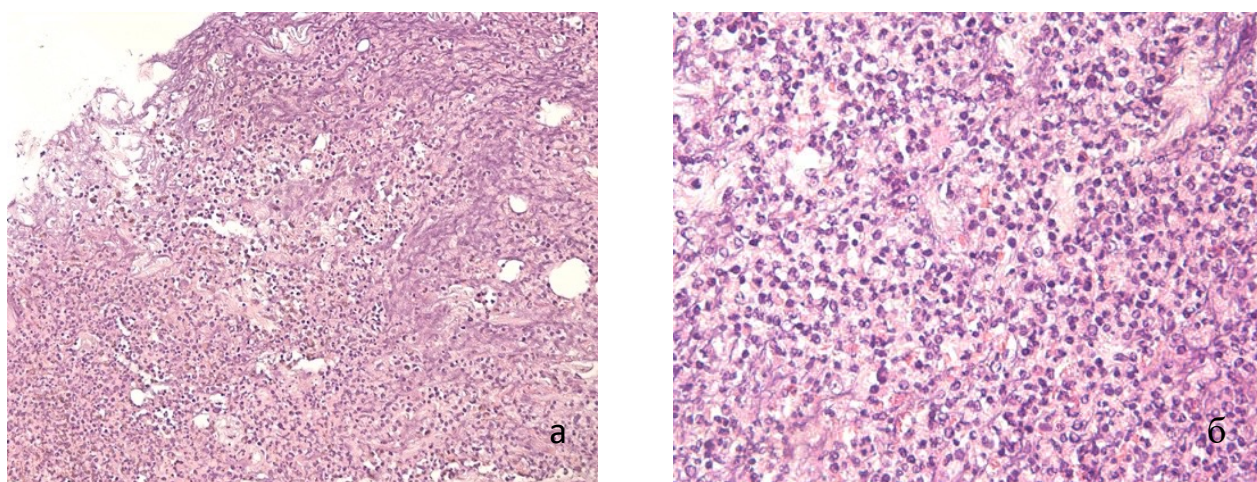
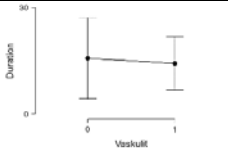
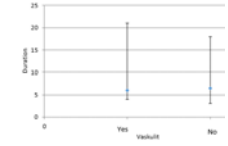


Рисунок 3.7 – В дерме сосуды расширены, стенки утолщены; выявляется как периваскулярная так и диффузная нейтрофильная инфильтрация дермы. Стенки некоторых сосудов пропитаны клеточным инфильтратом. Явления лейкоцитокластического васкулита отсутствуют, увеличение x200 (а), увеличение x400 (б)

Было выявлено, что у всех больных с лейкоцитокластическим васкулитом минимальная длительность существования язвенного дефекта с периферической зоны, которого бралась биопсия составляла 2 месяца и более. При этом длительность заболевания до постановки диагноза ГП у пациентов с наличием или отсутствием васкулита была разной. Ниже приведены результаты сравнения средних / медианных значений длительности заболевания в группах с наличием / отсутствием лейкоцитокластического васкулита.

Таблица 3.1 – Результаты расчета t-критерия Стьюдента для независимых выборок и U-критерия Манна-Уитни для длительности заболевания

Показатель	Статистические оценки с 95%-ми ДИ			p-значение двустороннее перестановочное	Средние / медианные* значения в группах с 95%-ДИ	
	Среднее / медианное* значение в группе		Разность средних / медиан*			
	Есть васкулит	Нет васкулита				
Duration	8 14 21	7 16 26	-11 2 13	-0,1 0,4 1,0	0,831	
Duration*	6 6 21	3 6 18	-6 0 5	-	0,853	
Примечание — Duration - длительность болезни до постановки диагноза ГП (мес)						

Результаты Таблицы 3.1 показывают, что как средние, так и медианные значения длительности заболевания в группах с наличием / отсутствием васкулита не различаются.

Таким образом, имеется взаимосвязь между длительностью существования язвенного дефекта, с краевой зоны которого проводилось патогистологическое исследование, и наличием лейкоцитокластического васкулита, но нет взаимосвязи между наличием васкулита и длительностью заболевания (Рисунок 3.8).

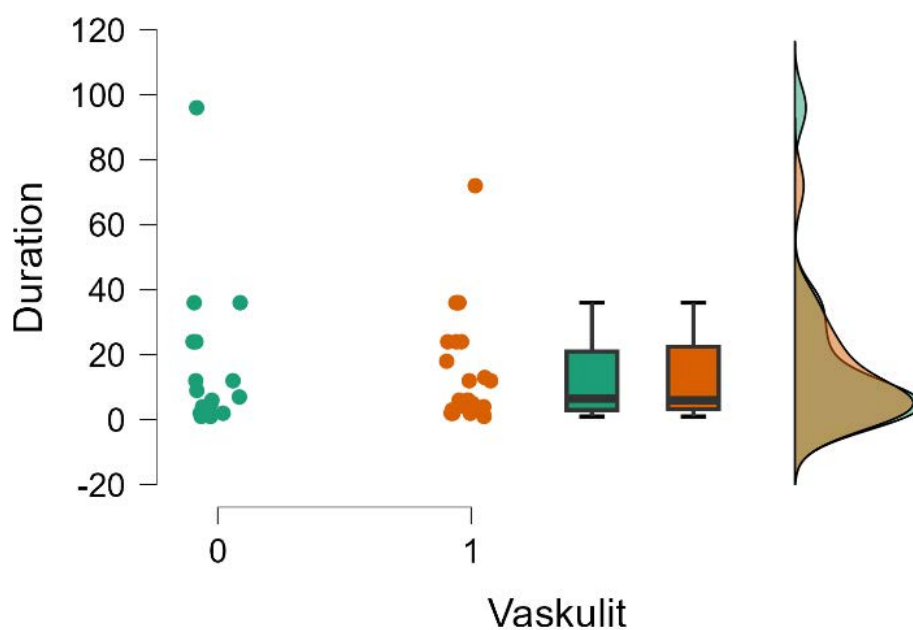


Рисунок 3.8 – График грозовой тучи длительности заболевания в группах с наличием (1) и отсутствием (0) васкулита

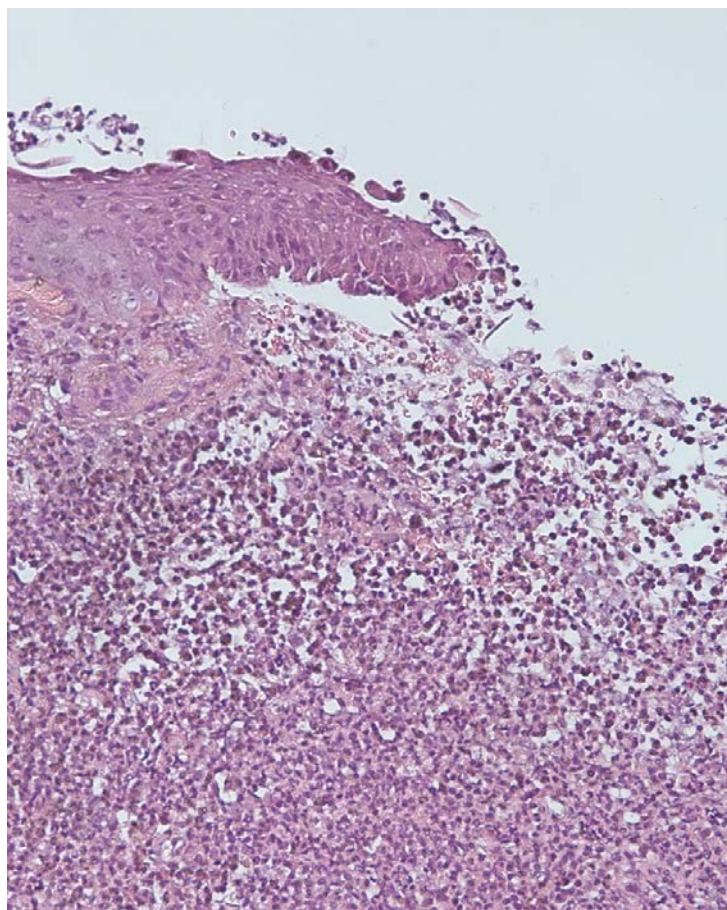


Рисунок 3.9 – Гистологическая картина: экзоцитоз клеток инфильтрата вплоть до рогового слоя, субэпидермальный пузырь с деструкцией эпидермиса. В дерме значительный смешанный воспалительный инфильтрат с преобладанием нейтрофилов и признаками лейкоцитокластического васкулита

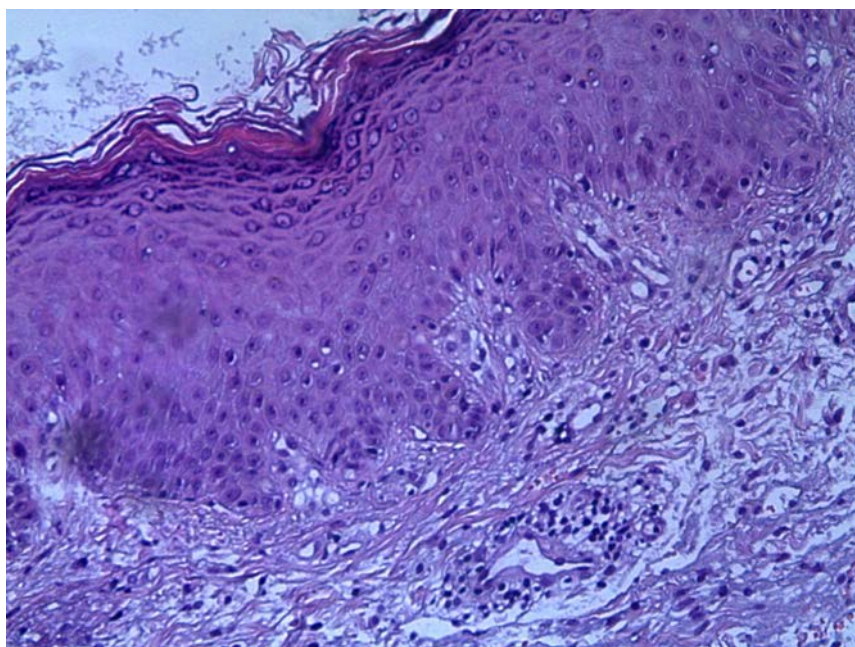


Рисунок 3.10 – Гистологическая картина: в эпидермисе гиперкератоз, слабовыраженный очаговый акантоз; в дерме диффузный и периваскулярный смешанный воспалительный инфильтрат с преобладанием нейтрофилов, выявляются признаки лейкоцитокластического васкулита

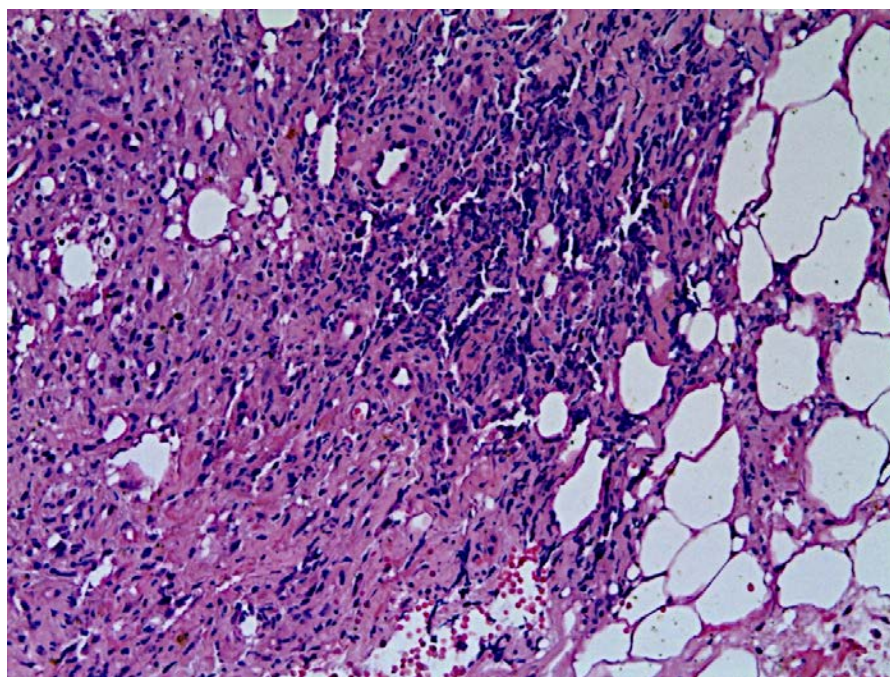


Рисунок 3.11 – Гистологическая картина: в средних и глубоких отделах дермы коллагеновые волокна уплотнены, отмечается обильный смешанный воспалительный инфильтрат с преобладанием нейтрофилов. В верхних отделах гиподермы септальный панникулит со смешанным диффузным и периваскулярным инфильтратом. Признаки лейкоцитокластического васкулита выявляются как в дерме, так и в верхних слоях гиподермы

3.3. Сравнение групп по количественным и категориальным признакам

Сравнение групп по количественным дискретным показателям

Ниже представлены распределения пациентов в каждой группе по числу очагов, локализаций и обострений.

Таблица 3.2 – Распределение пациентов по количеству очагов в группе 1 (пациенты с ГП)

№ п/п	Число очагов, ед.	Число пациентов	
		Человек с 95%-ным ДИ	В % к общей численности пациентов с 95%-ным ДИ
1.	1	8 13 19	20 33 48
2.	2	4 8 14	10 20 34
3.	3	4 8 14	10 20 34
4.	4	2 5 10	5 13 25
5.	5	0 2 6	1 5 15
6.	6	0 1 4	0 3 11
7.	8	0 1 4	0 3 11
8.	9	0 1 4	0 3 11
9.	100	0 1 4	0 3 11
	Всего	40	100

Таблица 3.3 – Распределение пациентов по количеству очагов в группе 2 (группа сравнения)

№ п/п	Число очагов, ед.	Число пациентов	
		Человек с 95%-ным ДИ	В % к общей численности пациентов с 95%-ным ДИ
1.	1	1 4 8	7 20 41
2.	2	2 5 9	10 25 46
3.	3	0 1 4	1 5 21
4.	4	0 1 4	1 5 21
5.	7	0 1 4	1 5 21
6.	8	0 1 4	1 5 21
7.	12	0 2 6	2 10 28
8.	21	0 1 4	1 5 21
9.	23	0 1 4	1 5 21
10.	35	0 1 4	1 5 21
11.	37	0 1 4	1 5 21
12.	46	0 1 4	1 5 21
	Всего	20	100

На Рисунке 3.12 показаны ящичные диаграммы распределений пациентов по числу очагов в каждой группе. Как видно из Таблицы 3.2 - 3.3 и Рисунка 3.12 в обеих группах имеются пациенты с очень значительным числом очагов.

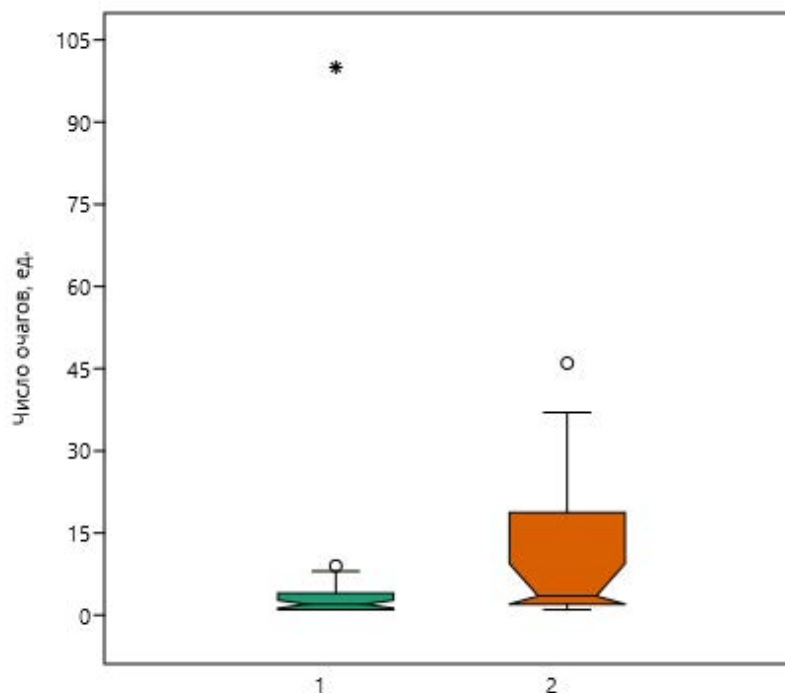


Рисунок 3.12 – Ящичные диаграммы распределений пациентов в каждой группе по числу очагов

Различие распределений пациентов по числу очагов в первой и второй группах отмечается на уровне 0,05 (Р-значение перестановочного критерия Колмогорова-Смирнова 0,031), то есть группы не различаются по частоте встречаемости разного числа очагов.

Таблица 3.4 – Распределение пациентов по количеству локализаций в группе 1 (пациенты с ГП)

№ п/п	Число локализаций, ед.	Число пациентов	
		Человек с 95%-ным ДИ	В % к общей численности пациентов с 95%-ным ДИ
1.	1	13 19 25	33 48 63
2.	2	9 14 20	22 35 50
3.	3	1 4 9	3 10 22
4.	4	0 1 4	0 3 11
5.	8	0 1 4	0 3 11
6.	9	0 1 4	0 3 11
	Всего	40	100

Таблица 3.5 – Распределение пациентов по количеству локализаций в группе 2 (группа сравнения)

Число локализаций, ед.	Число пациентов	
	Человек с 95%-ным ДИ	В % к общей численности пациентов с 95%-ным ДИ
1	6 10 14	29 50 71
2	3 6 10	14 30 52
3	0 2 6	2 10 28
4	0 2 6	2 10 28
Всего	20	100

Таблицы 3.4 - 3.5 демонстрируют, что по числу локализаций группы статистически значимо также не различаются (Р-значение перестановочного критерия Колмогорова-Смирнова 0,702).

Таблица 3.6 – Распределение пациентов по количеству обострений в группе 1 (пациенты с ГП)

№ п/п	Число обострений, ед.	Число пациентов	
		Человек с 95%-ным ДИ	В % к общей численности пациентов с 95%-ным ДИ
1.	0	5 10 16	47 63 76
2.	1	1 3 7	14 25 40
3.	2	0 1 4	2 8 19
4.	3	0 1 4	0 3 11
5.	4	5 10 16	0 3 11
	Всего	40	100

Таблица 3.7 – Распределение пациентов по количеству обострений в группе 2 (группа сравнения)

№ п/п	Число обострений, ед.	Число пациентов	
		Человек с 95%-ным ДИ	В % к общей численности пациентов с 95%-ным ДИ
1.	0	9 13 17	43 65 83
2.	1	0 2 6	2 10 28
3.	2	1 4 8	7 20 41
4.	3	0 1 4	1 5 21
	Всего	20	100

По количеству обострений статистически значимо группы не различаются (Р-значение перестановочного критерия Колмогорова-Смирнова 0,547) (Таблицы 3.6-3.7).

Таким образом, больные из группы 1 (ГП; основная группа) и пациенты группы 2 (другие язвенно-некротические поражения кожи; группа сравнения) по количеству очагов, локализаций и обострений статистически значимо не отличаются (Рисунок 3.13).

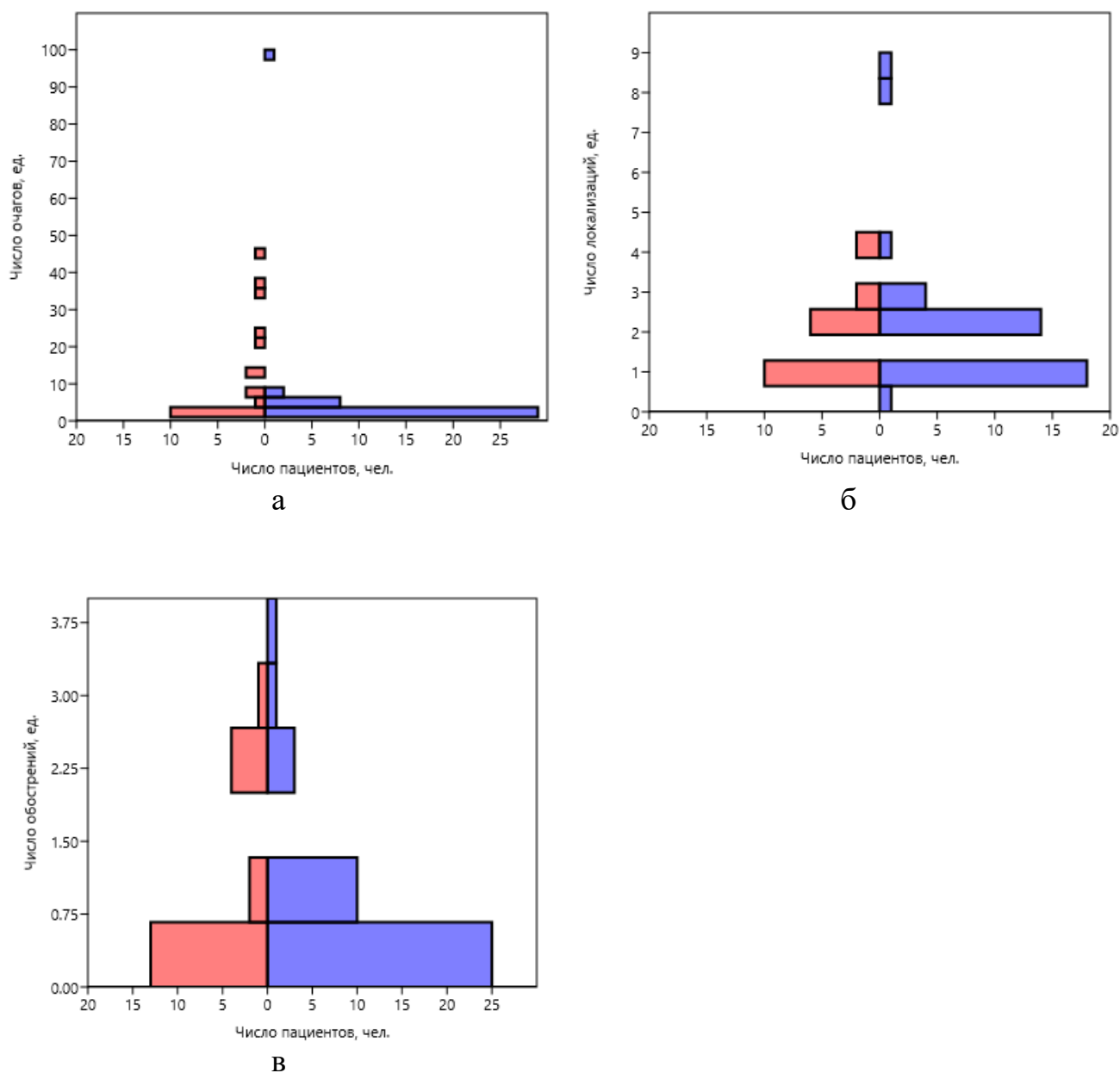


Рисунок 3.13 – Распределения пациентов в каждой группе по числу очагов (а), числу локализаций (б) и числу обострений (в). Красный – группа 2 (группа сравнения, синий – группа 1 (пациенты с ГП)

Сравнение групп по категориальным показателям

Ниже показана структура групп 1 и 2 по категориальным признакам (не множественные ответы) и приведены результаты сравнения по признакам, зафиксированным в обеих группах.

В Таблице 3.8 приведены также результаты сравнения частоты встречаемости разных уровней каждого признака.

Таблица 3.8 – Структура группы 1 по категориальным признакам (без сравнения с группой 2)

Признак	Уровни	Статистические оценки с 95%-ми ДИ		Р-значение точного критерия Хи-квадрат
		Человек	В % к численности группы	
Развитие гангренозной пиодермии на фоне приема лекарственных препаратов	Нет	25 33 40	69 83 92	7,7·10 ⁻¹⁰
	Да	3 7 13	8 18 31	
Феномен патергии	Нет	6 11 17	16 28 43	0,004
	Да	23 29 34	57 73 84	
Отсутствие коморбидного заболевания	Есть коморбидное заболевание	21 27 32	52 68 80	0,038
	Нет коморбидного заболевания	8 13 19	20 32 48	
Лечение	Преднизолон+азатиоприн	19 25 31	47 63 76	0,088
	Другие препараты	9 15 21	24 38 53	

Результаты Таблицы 3.8 показывают, что в группе 1 на уровне значимости 0,005 чаще встречаются пациенты с ГП без приема лекарственных препаратов, а также пациенты с феноменом патергии. Частота встречаемости разных типов лечения статистически значимо не различается. При оценке частоты встречаемости наличия/отсутствия коморбидного заболевания, выявлены различия на уровне значимости 0,05 (чаще встречается наличие коморбидного заболевания), что является статистически неопределенным результатом и требует дополнительного подтверждения.

Таблица 3.9 – Структура групп по категориальным признакам и результат расчета точного критерия Фишера (Фишера-Фримана-Холтона)

Признак	Уровни	Группа 1 (40 человек)		Группа 2 (20 человек)		р-значение точного критерия Фишера	Коэффициент сопряженности V Крамера	Отношение шансов
		Статистические оценки с 95%-ми ДИ						
		Человек	В % к численности группы	Человек	В % к валидной* численности группы			
Пол	Мужской	13 19 2 6	33 48 63	3 7 13	17 35 57	0,416	-	-
	Женский	14 21 2 9	37 53 67	8 13 20	43 65 83			
Провоцирующий фактор в виде травмы	Нет	21 28 3 6	55 70 82	9 15 22	54 75 90	0,769	-	-
	Да	7 12 19	18 30 45	2 5 10	10 25 46			
Лейкоцитокластический васкулит	Нет	12 18 2 5	30 45 60	8 13 20	71 93 99	0,002	0,424	2 16 133
	Да	15 22 2 9	40 55 70	0 1 4	1 7 29			
	Всего	40	100	14	100			
Результат лечения	Отсутствие эффекта	1 3 8	2 8 19	0 0 3	0 0 14	0,003	0,5	-
	Незначительное улучшение	0 2 6	1 5 15	1 3 8	5 16 36			
	Улучшение	1 3 8	2 8 19	3 6 12	14 32 54			
	Значительное улучшение	3 6 12	7 15 28	3 6 12	14 32 54			
	Клиническая ремиссия	19 26 3 3	50 65 78	1 4 9	8 21 43			
	Всего	40	100	19	100			
Осложнения от проводимой терапии	Нет	28 36 4 3	78 90 97	13 20 2 7	86 100 100	0,291	-	-
	Да	1 4 9	3 10 22	0 0 3	0 0 14			
Смертельный исход	Нет	30 38 4 5	85 95 99	13 20 2 7	86 100 100	1,0	-	-
	От основного заболевания	0 1 5	0 3 11	0 0 3	0 0 14			
	От других причин	0 1 5	0 3 11	0 0 3	0 0 14			

Примечание – *Валидная численность – численность пациентов, у которых значение соответствующего признака указано

Таблица 3.10 – Структура групп по категориальным признакам и результат расчета точного критерия Фишера

Признак	Уровни	Группа 1 (40 человек)		Группа 2 (20 человек)		Р-значение точного критерия Фишера
		Статистические оценки с 95%-ми ДИ				
		Человек	В % к валидной* численности группы	Человек	В % к валидной* численности группы	
Д-димер	Норма	16 22 28	58 76 88	6 11 17	44 69 87	0,728
	Выше нормы	3 7 13	12 24 42	2 5 10	13 31 56	
	Всего	29	100	16	100	
Повышенный уровень интерлейкина	Нет	5 9 12	38 64 85	0 1 4	-	-
	Да	2 5 9	15 36 62	-	-	
	Всего	14 15	100	-	-	
пАНЦА	Нет	27 33 38	79 92 98	3 7 13	68 100 0	1,0
	Да	1 3 8	2 8 21	0 0 2	0 0 32	
	Всего	36	100	7	100	

Примечание – *Валидная численность – численность пациентов, у которых значение соответствующего признака указано

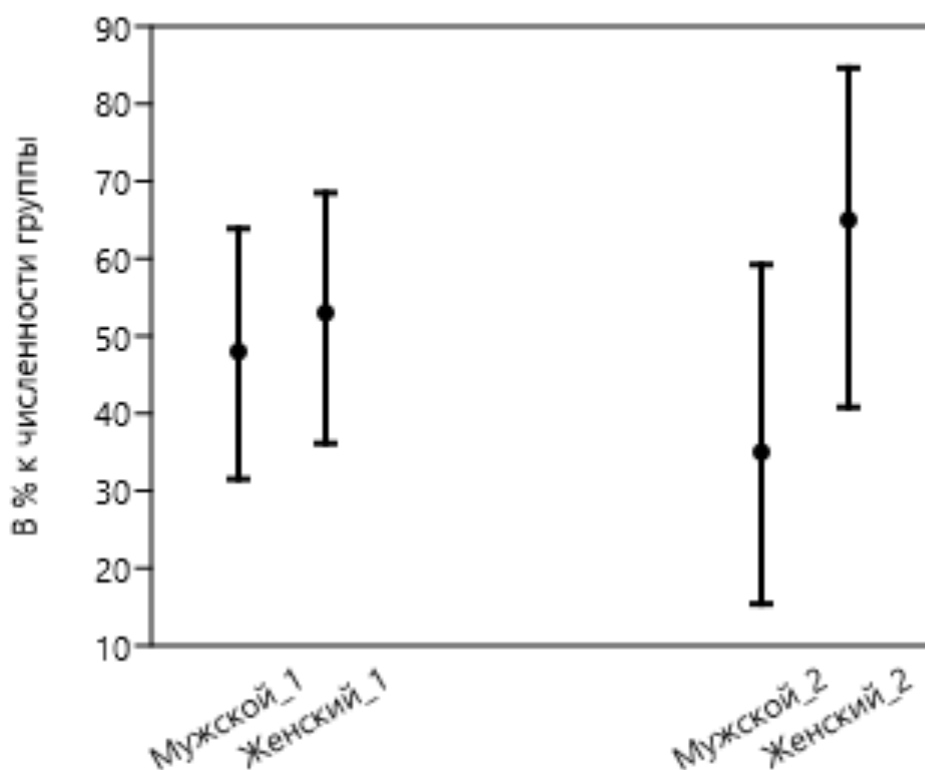


Рисунок 3.14 – Структура групп по полу с 95%-ми ДИ для долей

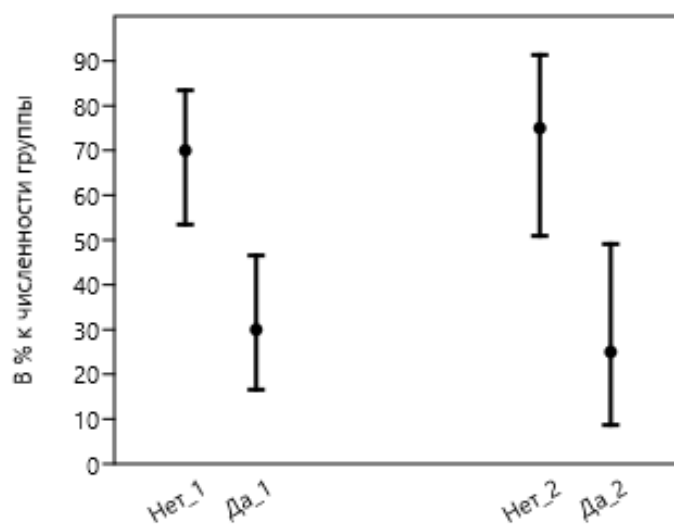


Рисунок 3.15 – Структура групп по наличию провоцирующего фактора в виде травмы с 95%-ми ДИ для долей

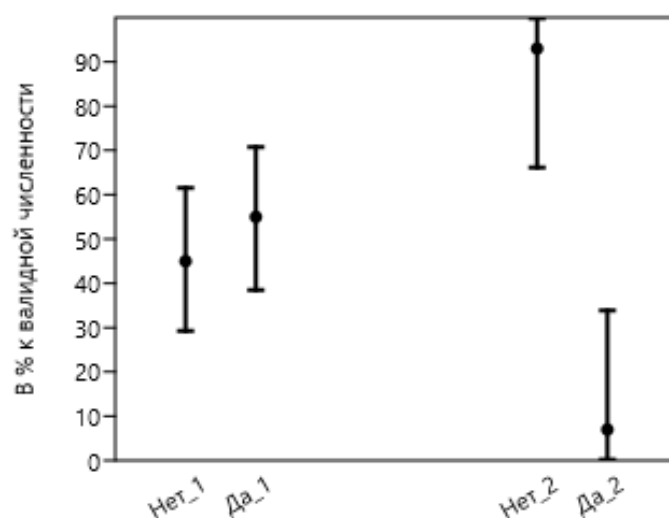


Рисунок 3.16 – Структура групп по наличию лейкоцитокластического васкулита с 95%-ыми ДИ для долей

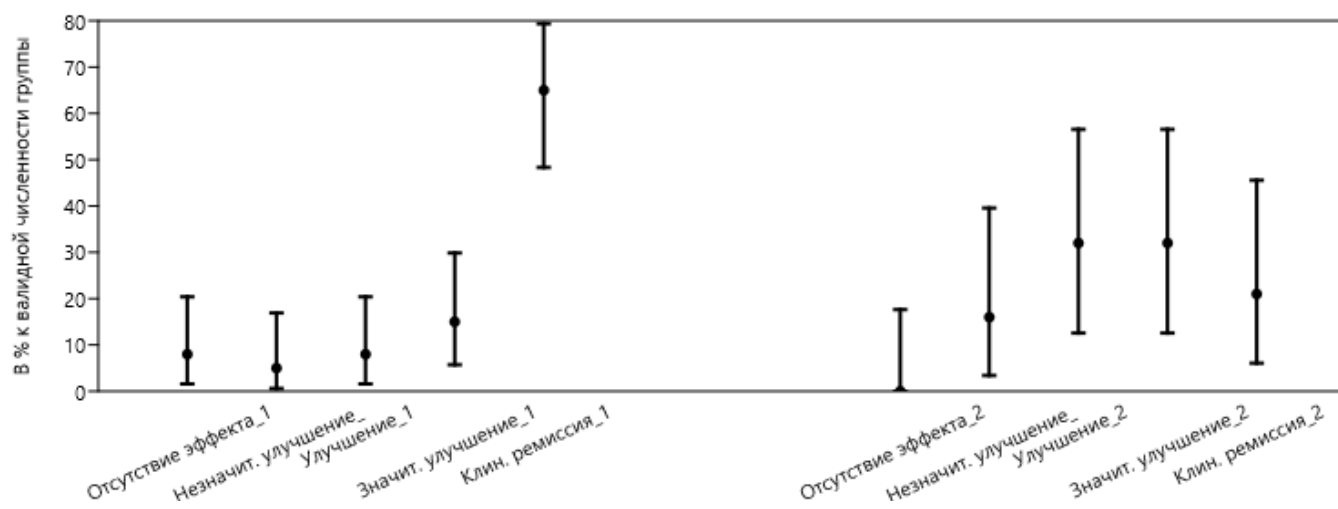


Рисунок 3.17 – Структура групп по результатам лечения с 95%-ыми ДИ для долей

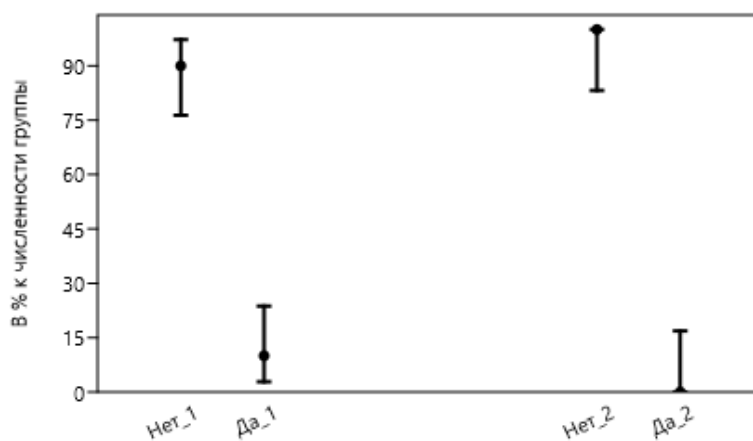


Рисунок 3.18 – Структура групп по наличию осложнений от проводимой терапии с 95%-ыми ДИ для долей

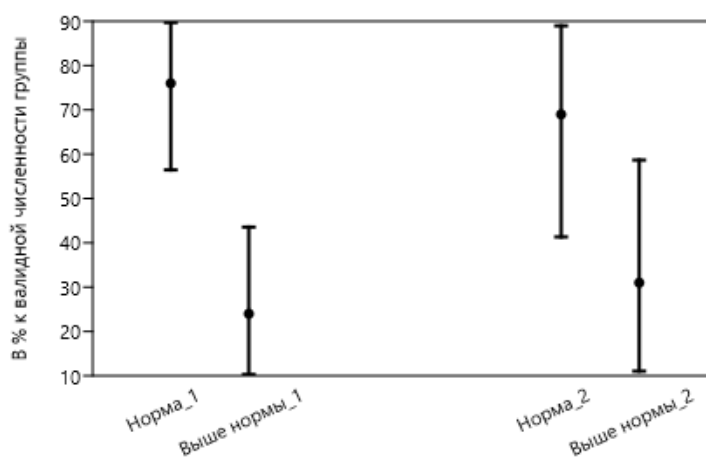


Рисунок 3.19 – Структура групп по уровню Д-димера с 95%-ыми ДИ для долей

Результаты проверки равенства частот разных категорий признаков из Таблицы 3.9-3.10 представлены в Таблице 3.11.

Таблица 3.11 – Результат расчета точного критерия Хи-квадрат Фишера

Признак	Точное Р-Значение критерия Хи-квадрат Фишера
Пол	0,366
Провоцирующий фактор в виде травмы	0,001
Д-димер	0,002
Лейкоцитокластический васкулит	0,341
пАНЦА	$3,0 \cdot 10^{-9}$
Результат лечения	$2,0 \cdot 10^{-7}$
Осложнения от проводимой терапии	$9,0 \cdot 10^{-13}$

По результатам Таблицы 3.11, в группе 1 не наблюдается статистически значимых различий в частоте встречаемости пациентов разного пола, а также пациентов с наличием/отсутствием лейкоцитокластического васкулита. То есть нет оснований считать, что при ГП чаще/реже встречаются пациенты определенного пола или с наличием/отсутствием васкулита.

На уровне значимости 0,005 различается частота встречаемости разных уровней признаков: Провоцирующий фактор в виде травмы (чаще встречается «нет»), пАНЦА (чаще встречается «нет»), Результат лечения (выше остальных частота клинической ремиссии), Осложнения от проводимой терапии (чаще встречается «нет»), Д-димер (чаще встречается норма).

Таблицы 3.9-3.10 и Рисунки 3.14-3.19 демонстрируют, что на уровне значимости 0,005 группы 1 и 2 различаются по наличию лейкоцитокластического васкулита, но значение коэффициента V-Крамера говорит о средней силе связи между группой и наличием васкулита, а отношение шансов – о слабой связи. На уровне значимости 0,005 группы различаются по результатам лечения, связь между группой и результатом сильная: в группе 1 выше доля клинической ремиссии; в группе 2 выше доля улучшения (на уровне значимости 0,05); различия долей остальных результатов не являются статистически значимыми. По остальным категориальным признакам группы 1 и 2 не различаются. Ниже приведены результаты по категориальным признакам, предполагающим множественные ответы.

Таблица 3.12 – Частота указания различных локализаций очагов среди пациентов обеих групп

Локализация очагов	Гангренозная пиодермия (40 чел.)		Другие язвенно-некротические поражения кожи	
	Количество пациентов, чел.	В % к численности пациентов	Количество пациентов, чел.	В % к численности пациентов
Бедро	14	35	3	15
Голень	26	65	17	85

Продолжение Таблицы 3.12

Живот	14	35	1	5
Ягодицы	6	15	1	5
Лицо	2	5	2	10
Плечо	4	10	4	20
Внутренние органы	2	5	0	0
Наружные половые органы	3	8	1	5
Молочные железы	2	5	0	0
Тыльная поверхность стопы	2	5	7	35
Волосистая часть головы	3	8	0	0
Спина	2	5	0	0

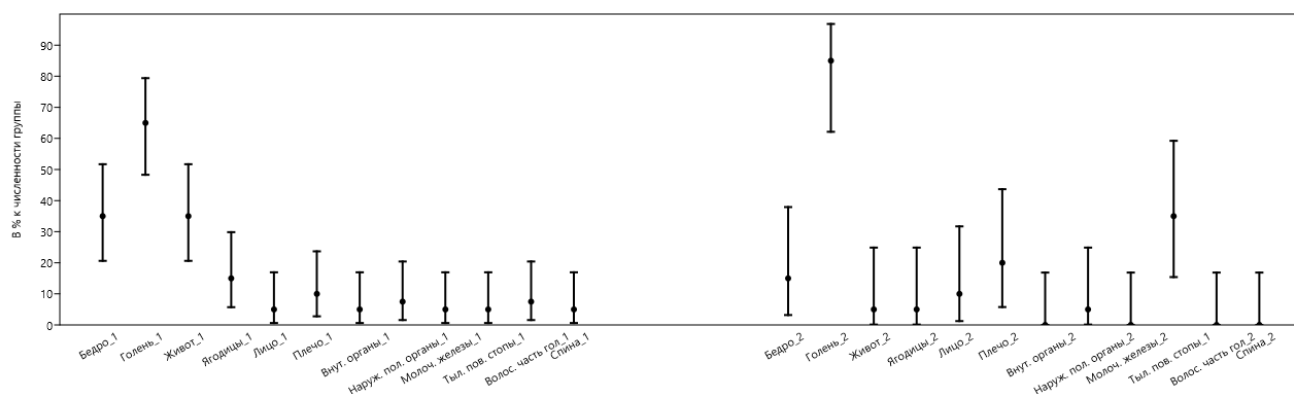


Рисунок 3.20 – Доли пациентов каждой группы с указанием каждой локализацией очагов с 95%-ыми ДИ для долей

Частота указания разных локализаций статистически значимо различается как в группе 1, так и в группе 2 (точное Р-значение критерия Хи-квадрат соответственно 9,1 10-12 и 7,3 10-7). Результаты Таблицы 3.12 и Рисунка 3.20 показывают, что в обеих группах у наибольшего числа пациентов указана локализация на голени. В группе 1 локализация на бедре, голени, животе встречается чаще, чем на лице, плече, спине. Частота указания локализации на ягодицах, спине статистически значимо не различается.

В группе 2 частота указания тыльной поверхности стопы больше, чем внутренних органов, молочных желез, волосистой части головы и спины.

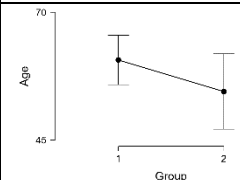
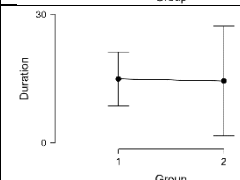
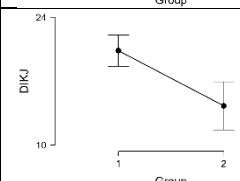
Группы 1 и 2 различаются по частоте локализаций на животе (чаще встречается в группе 1) и на тыльной поверхности стопы (чаще встречается в группе 2); различия на уровне 0,05 и на уровне 0,005 соответственно.

Отсюда следует, что живот является частой локализацией у пациентов с ГП, а язвы в области голени при ГП встречаются редко.

Сравнение групп по количественным признакам

95% ДИ средних / медианных значений и разности средних вычислены методом бутстрап.

Таблица 3.13 – Результаты расчета t-критерия Стьюдента / Уэлча для независимых выборок и U-критерия Манна-Уитни для сравнения групп 1 и 2

Признак разделени я на подгруп пы	Статистические оценки с 95%-ми ДИ			p-значение двусторонн ее перестанов очное / VS- MPR	Средние значения в группах с 95%- ДИ	
	Среднее / медианное*		Разность средних / медиан* Ходжеса- Лемана			
	1	2				
Age	56 61 65	48 55 61	-2 6 14	-0,1 0,4 0,9	0,149	
Duration	9 15 21	5 14 27	-11 0 15	-0,5 0,0 0,6	0,954	
Duration*	5 6 13	4 4 20	-1 1 6	-	0,224	
DIKJ	19 20 22	12 14 17	3 6 9	0,5 1,1 1,7	0,0003	
DIKJ*	20 20 24	12 12 20	4 6 10	-	0,0003	

Продолжение Таблицы 3.13

Min	6 8 11	3 6 9	-1 2 6	-0,2 0,3 0,9	0,266	
Min*	4 6 12	1 3 12	0 2 5	-	0,107	
Max	15 20 26	7 10 14	3 10 17	0,2 0,7 1,3	0,017 / 4,4	
Max*	8 15 23	3 11 16	1 5 14	-	0,015 / 5,8	
Belok_B	839 896 954	394 513 628	253 384 515	1,0 1,6 2,3	0,0001	
Belok_B*	883 929 993	346 509 695	254 403 526	-	0,0001	
mRNK2	0,729 0,937 1,136	0,018 0,168 0,350	0,513 0,769 1,047	0,8 2,0 3,2	0,0005	
mRNK4	1,390 1,716 2,044	0,017 0,221 0,416	0,915 1,504 2,094	1,1 1,5 1,9	0,0001	
mRNK4*	1,522 1,758 2,295	0,003 0,060 0,600	0,955 1,584 2,108	-	0,0002	

Примечание – Age - возраст; Duration - длительность заболевания до постановки диагноза; DIKJ - ДИКЖ; Max - максимальный размер очага; Min - минимальный размер очага; Belok_B - уровень сывороточного белка S100A12 (нг/мл); mRNK2/mRNK4 - уровень экспрессии мРНК генов Toll-like рецепторов 2 и 4 типа относительно контрольной группы

Результаты Таблицы 3.13 демонстрируют, что на уровне значимости 0,005 группы 1 и 2 различаются по показателям DIKJ, mRNK2 (эффект различий малый, слабый), Belok_B и mRNK4 (эффект различий средний, умеренный). В группе 2 средний/медианный уровень S100A12 ниже, чем в группе 1 (Рисунок 3.23-3.24). Это позволяет сделать вывод, что уровень системного аутовоспаления и тяжесть течения заболевания у пациентов с ГП (1 группа), значительно выше.

На уровне значимости 0,05 группы 1 и 2 различаются по показателю максимального размера очага, эффект различий пренебрежимо малый, практически бесполезный. Значение VS-MPR говорит об умеренном (слабом) свидетельстве в пользу альтернативной гипотезы. Ниже приведены графики грозовой тучи для всех показателей (Рисунок 3.21-3.22).

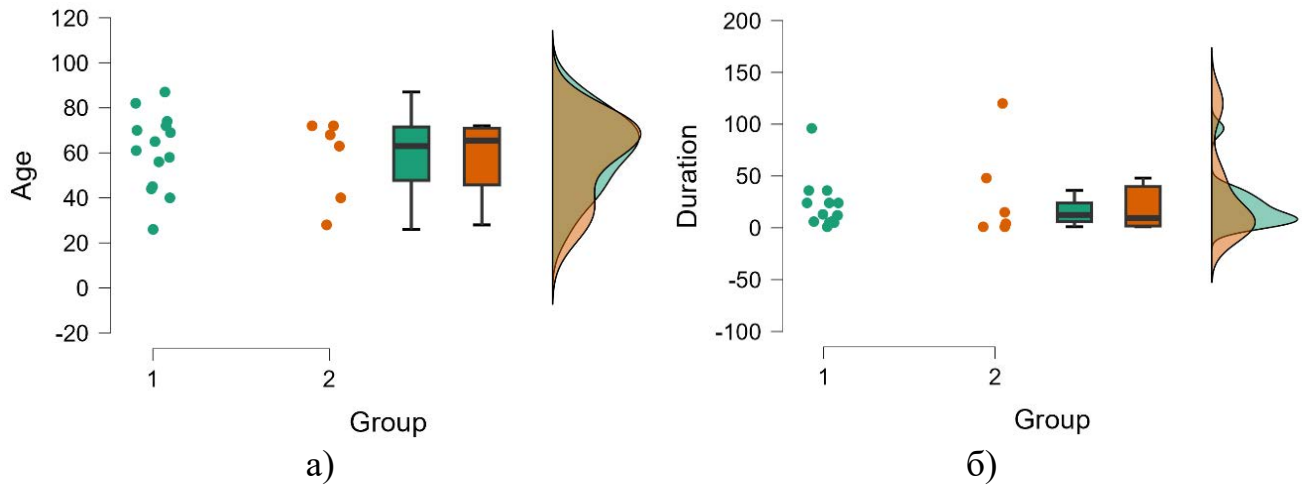


Рисунок 3.21 – Графики грозовой тучи возраста (а) и длительности заболевания (б) в группах 1 и 2

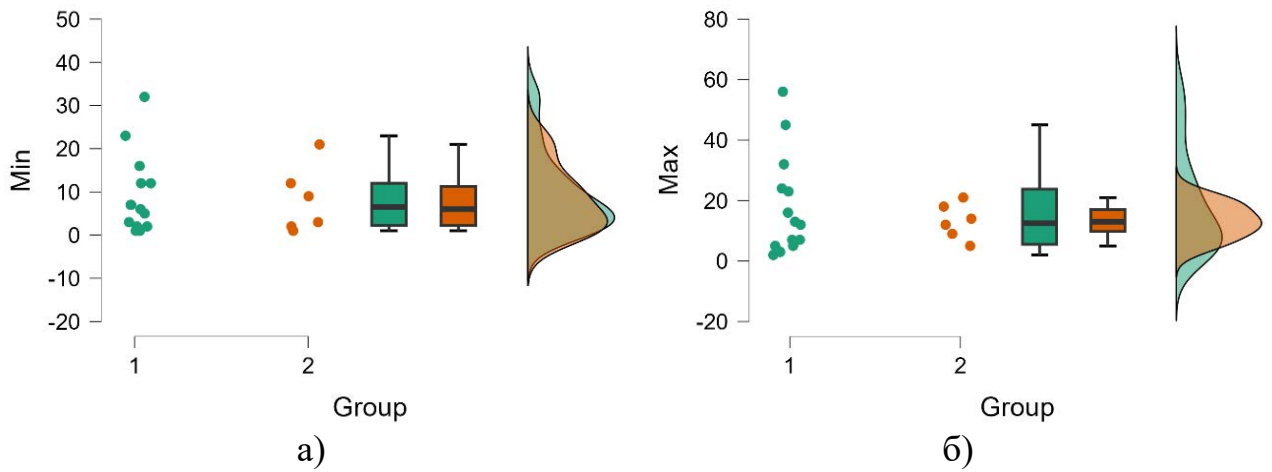


Рисунок 3.22 – Графики грозовой тучи минимального (а) и максимального (б) размера очага в группах 1 и 2

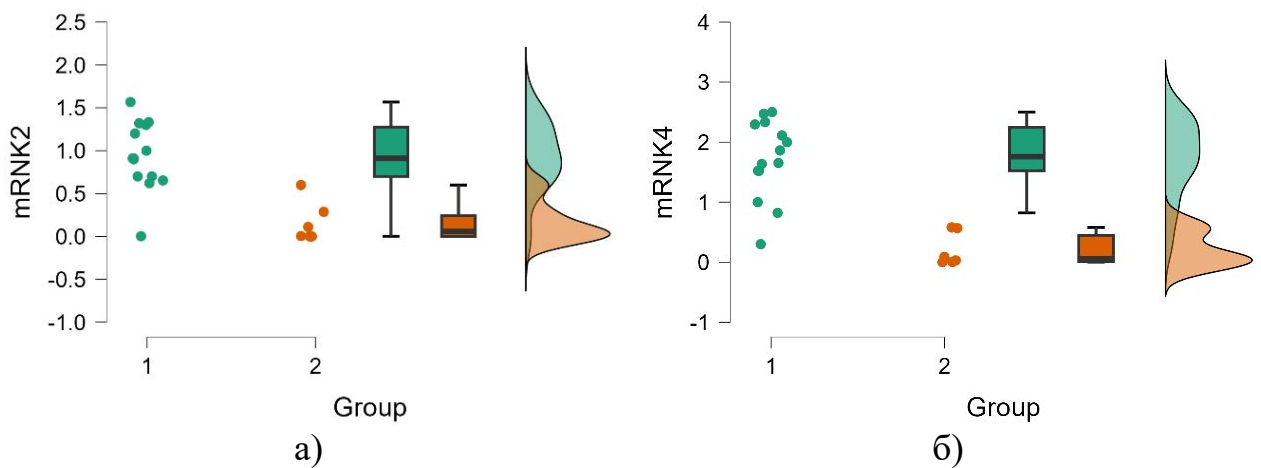
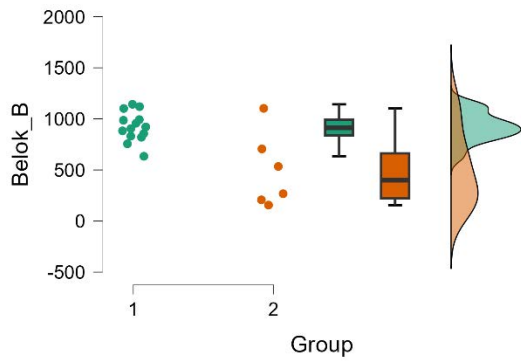
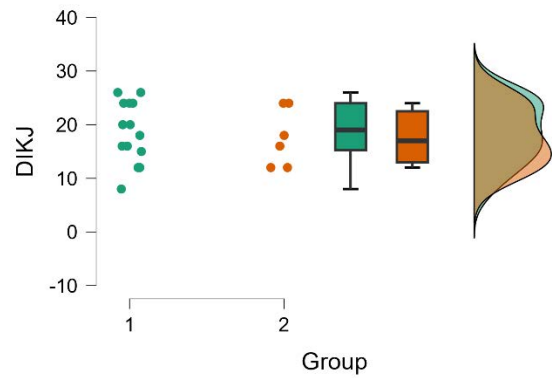


Рисунок 3.23 – Графики грозовой тучи mRNK2 (а) и mRNK4 (б) в группах 1 и 2



а)

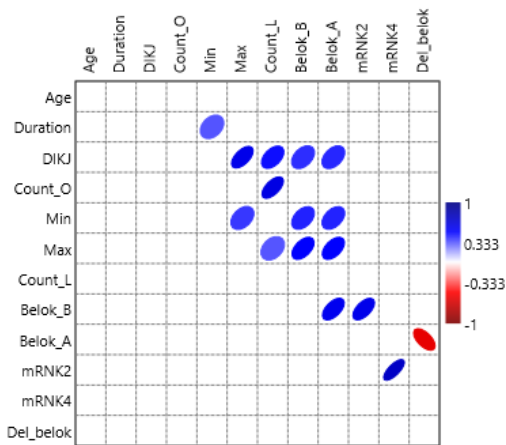


б)

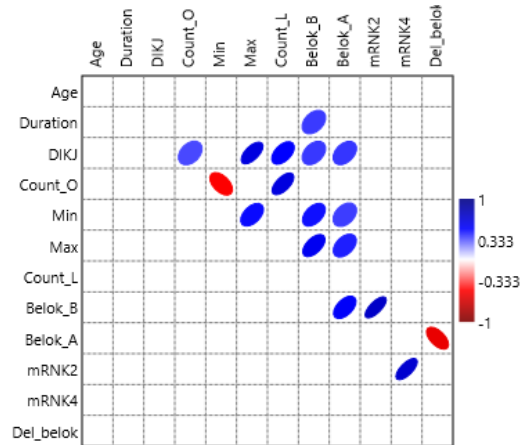
Рисунок 3.24 – Графики грозовой тучи Belok В (а) и DIKJ (б) в группах 1 и 2

3.4. Корреляционный анализ количественных показателей в каждой группе

Группа 1

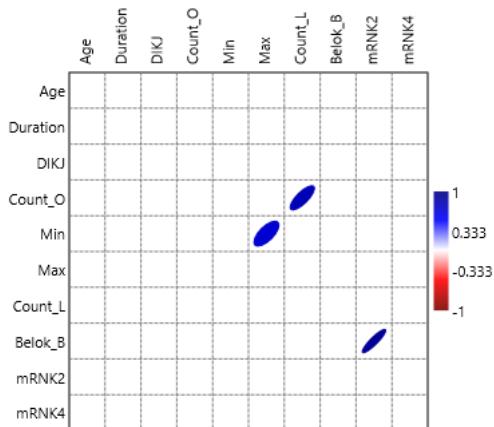


а)

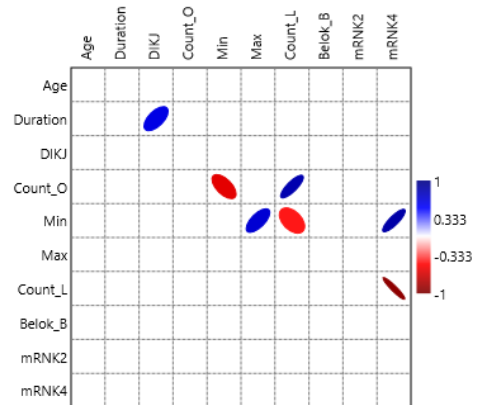


б)

Группа 2



а)



б)

Рисунок 3.25 – Коэффициенты корреляции Пирсона (а) и Спирмена (б) в каждой группе ($p \leq 0,005$)

На Рисунке 3.25 представлены результаты корреляционного анализа количественных показателей в каждой группе, приведены только статистически значимые на уровне 0,05 коэффициенты корреляции.

В Таблице 3.14 - 3.15 приведены коэффициенты корреляции с доверительными интервалами (вычислены методом бутстрап). Качественная оценка тесноты взаимосвязи дана по шкале Чеддока,

Таблица 3.14 – Коэффициенты корреляции с доверительными интервалами в группе 1

№ п/п	Показатели		Число пациентов, чел.	Линейный коэффициент корреляции Пирсона		Ранговый коэффициент корреляции Спирмена		Примечание о тесноте взаимосвязи	
				Коэффициент, r , с 95%-ным ДИ	p -значение / VS-MPR	Коэффициент, ρ , с 95%-ным ДИ	p -значение / VS-MPR		
1.	Count_O	-	Count_L	40	0,32 0,61 0,93	3,0·10 ⁻⁰⁵	0,40 0,62 0,80	1,8·10 ⁻⁰⁵	Прямая умеренная
2.	Max	-	Belok_B	40	0,31 0,51 0,66	8,3·10 ⁻⁰⁴	0,30 0,55 0,73	2,1·10 ⁻⁰⁴	Прямая, умеренная, практического значения не имеет
3.	Max	-	Belok_A	32	0,16 0,50 0,74	0,003	0,12 0,44 0,67	0,012	Прямая, слабая, практического значения не имеет
4.	mRNK2	-	mRNK4	14	0,17 0,73 0,93	0,003	0,05 0,69 0,94	0,007	Прямая, слабая, практического значения не имеет
5.	Min	-	Belok_B	40	0,21 0,43 0,64	0,005	0,19 0,47 0,72	0,002	Прямая, слабая, практического значения не имеет
6.	Count_O	-	Min	40	-0,52 -0,18 -0,15	0,261	-0,70 -0,51 -0,25	8,6·10 ⁻⁰⁴	Обратная, слабая, практического значения не имеет
7.	Belok_B	-	mRNK2	14	0,18 0,58 0,91	0,029	0,18 0,72 0,98	0,004	Прямая, слабая, практического значения не имеет
8.	Min	-	Max	40	0,11 0,39 0,63	0,013	0,18 0,48 0,71	0,002	Прямая, слабая, практического значения не имеет
9.	Min	-	Belok_A	32	0,13 0,43 0,66	0,014 / 6,3	0,01 0,38 0,64	0,033 / 3,3	Прямая, слабая, практического значения не имеет
10.	Duration	-	Min	40	0,08 0,33 0,56	0,036 / 3,1	- 0,05 0,30 0,58	0,058	Прямая, слабая, практического значения не имеет
11.	Duration	-	Belok_B	40	0,04 0,25 0,49	0,124	0,08 0,39 0,62	0,014 / 6,1	Прямая, слабая, практического значения не имеет

Примечание – Count_O - количество очагов; Count_L - количество локализаций; Duration-длительность заболевания до постановки диагноза; ДІКЖ-ДИКЖ; Max - максимальный размер очага; Min - минимальный размер очага; Belok_B - уровень сывороточного белка S100A12 (нг/мл); mRNK2/mRNK4 - уровень экспрессии мРНК генов Toll-like рецепторов 2 и 4 типа относительно контрольной группы

Таблица 3.14 показывает, что наблюдающиеся на уровне 0,005 корреляционные взаимосвязи умеренные и слабые.

Таблица 3.15 – Коэффициенты корреляции с доверительными интервалами в группе 2

№ п/п	Показатели		Число пациентов, чел.	Линейный коэффициент корреляции Пирсона		Ранговый коэффициент корреляции Спирмена		Примечание о тесноте взаимосвязи	
				Коэффициент, r , с 95%-ным ДИ	р-значение / VS-MPR	Коэффициент, ρ , с 95%-ным ДИ	р-значение / VS-MPR		
1.	Count O	-	Count L	20	0,38 0,78 0,95	5,4·10 ⁻⁰⁵	0,54 0,81 0,93	1,5·10 ⁻⁰⁵	Прямая умеренная
2.	Min	-	Max	20	0,32 0,68 0,95	0,001	0,27 0,67 0,91	0,001	Прямая, слабая, практического значения не имеет
3.	Count O	-	Min	20	-0,67 -0,38 0,00	0,103	-0,91 -0,60 0,17	0,005 / 14	Обратная, слабая, практического значения не имеет
4.	mRNK4	-	Count L	6	-1,00 -0,71 0,50	0,117	-1,00 -0,93 0,71	0,008 / 9,5	Обратная, слабая, практического значения не имеет
5.	Min	-	mRNK4	6	0,21 0,77 1,00	0,077	0,25 0,89 1,00	0,033 / 3,2	Прямая, слабая, практического значения не имеет

Таким образом, можно считать, что имеются слабые прямые взаимосвязи между уровнем S100A12 до лечения и минимальным и максимальным размером очага и mRNK2; между S100A12 в ремиссии и максимальным размером очага; между минимальным и максимальным размером очага; между mRNK2 и mRNK4. Также наблюдается слабая обратная взаимосвязь между числом очагов и минимальным размером очага; прямая умеренная – между числом очагов и числом локализаций. Между абсолютным снижением S100A12 и другими количественными признаками статистически значимых взаимосвязей не наблюдается. Представлены эллипсы рассеяния показателей, взаимосвязь которых статистически значима на уровне 0,005 (Рисунок 3.26-3.29).

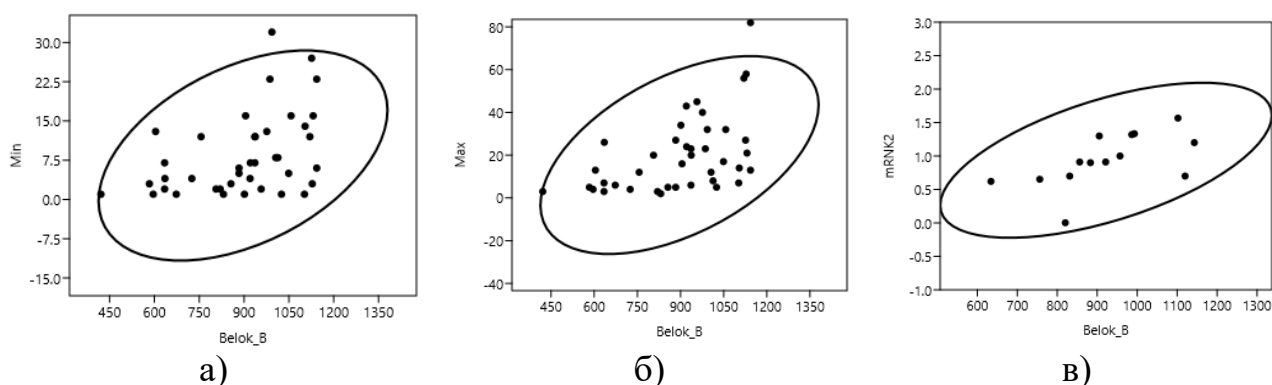


Рисунок 3.26 – Эллипсы рассеяния уровня S100A12 ДО и минимального размера очага (а), максимального размера очага (б), mRNK2 (в)

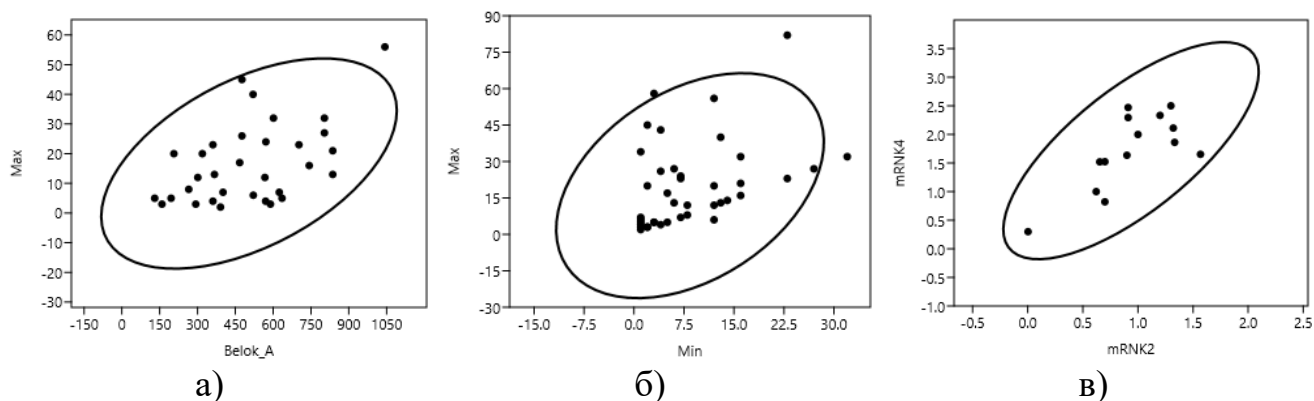


Рисунок 3.27 – Эллипсы рассеяния уровня S100A12 в ремиссии и максимального размера очага (а), минимального и максимального размера очага(б), mRNK2 и mRNK4 (в)

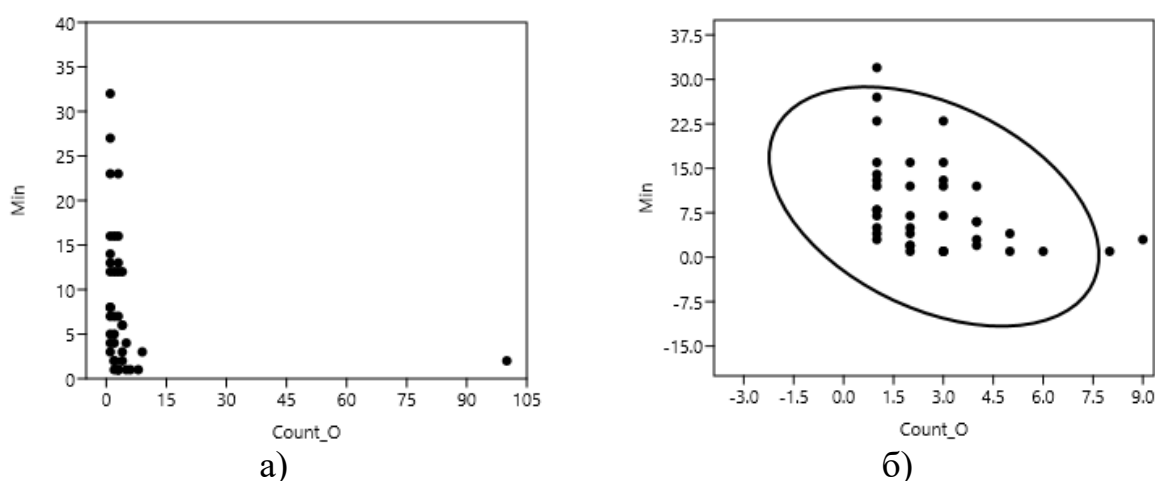


Рисунок 3.28 – Диаграмма рассеяния числа очагов и минимального размера очага (а), эллипс рассеяния числа очагов и минимального размера очага без экстремального выброса (100 очагов) (б)

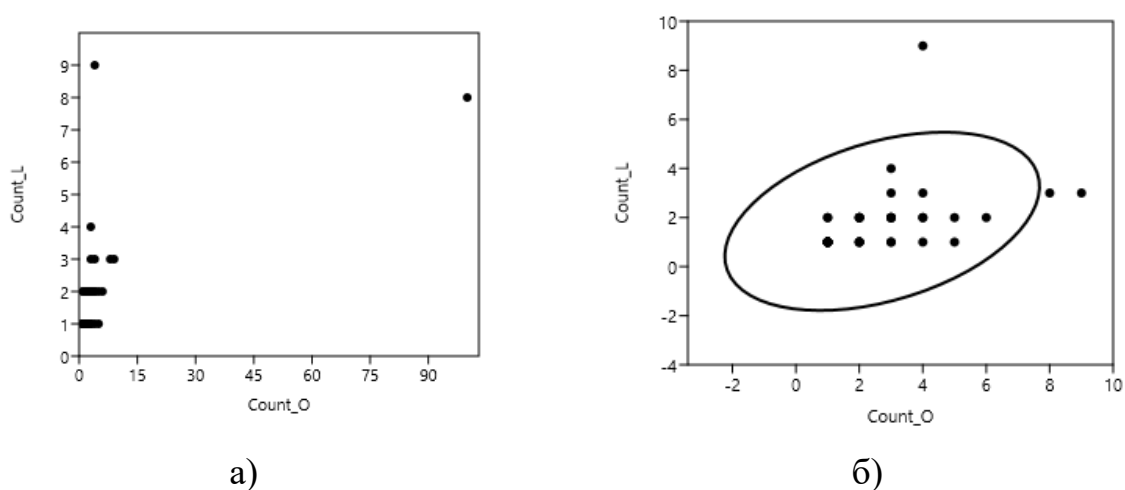


Рисунок 3.29 – Диаграмма рассеяния числа очагов и числа локализаций (а), эллипс рассеяния числа очагов и числа локализаций без экстремального выброса (100 очагов) (б)

Результаты представленные в Таблице 3.15 демонстрируют, что наблюдающиеся статистически значимые на уровне 0,005 корреляционные взаимосвязи умеренные и слабые.

Таким образом, можно считать, что, как и в группе 1, так и в группе 2 наблюдается прямая умеренная взаимосвязь между числом очагов и числом локализаций; слабая прямая взаимосвязь между минимальным и максимальным размером очага; слабая обратная взаимосвязь между числом очагов и минимальным размером очага. Ниже представлены эллипсы рассеяния показателей, взаимосвязь которых статистически значима на уровне 0,005 (Рисунок 3.30).

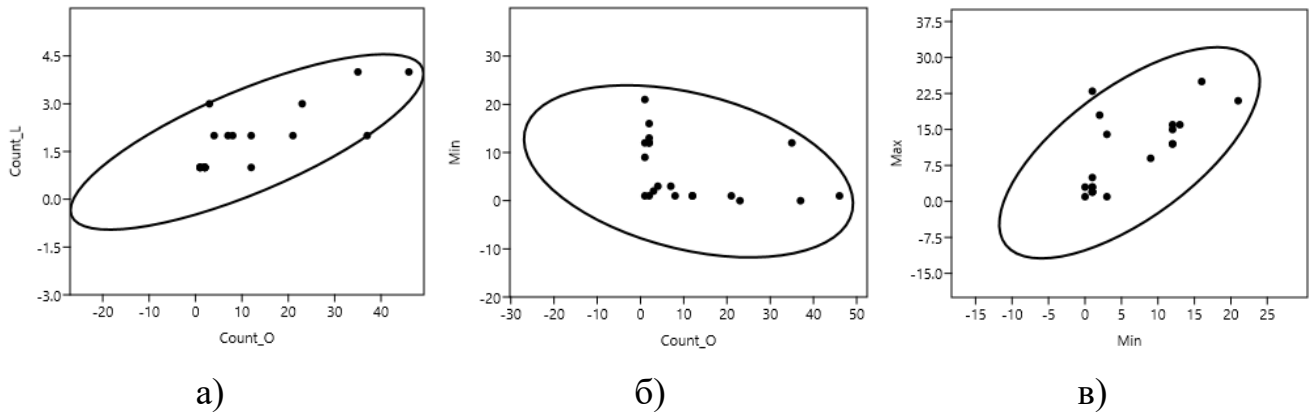


Рисунок 3.30 – Эллипсы рассеяния количества очагов и количества локализаций (а), количества очагов и минимального размера очага (б), минимального и максимального размера очага (в)

В Таблице 3.16 приведены результаты сравнения коэффициентов корреляции Пирсона в группах 1 и 2. Результаты показывают, что теснота статистически значимых взаимосвязей показателей количества очагов (Count_O) и количества локализаций (Count_L); размера очага и количества очагов (Count_O); минимального и максимального размера очагов в группах 1 и 2 статистически значимо не различается. Таким образом у пациентов с ГП и у пациентов из группы сравнения, количество очагов прямо пропорционально количеству локализаций, и обратно пропорционально размеру очага.

Таблица 3.16 – Результаты сравнения коэффициентов корреляции Пирсона в группах 1 и 2

Признаки			95% ДИ разности коэффициентов корреляции	Р-Значение z - критерия Фишера
Count_O	-	Count_L	-0,44 -0,17 0,14	0,205
Min	-	Max	-0,64 -0,29 0,12	0,154
Count_O	-	Min	-0,66 -0,20 0,34	0,457

3.5. Значение уровня S100A12 (кальгранулин С) до и после лечения у пациентов с гангренозной пиодермией (1 группа)

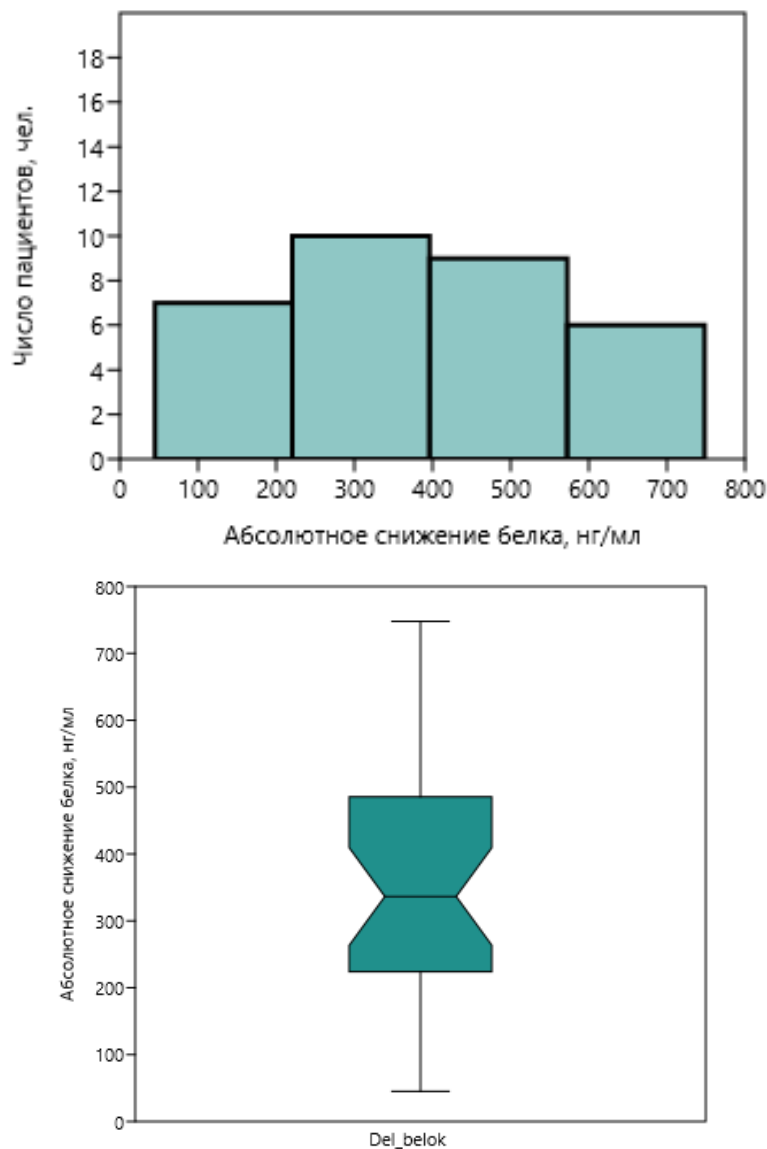
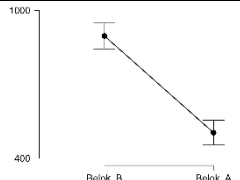


Рисунок 3.31 – Гистограмма и ящичная диаграмма абсолютного снижения S100A12 в стадии ремиссии по сравнению с периодом ДО лечения

Сравнение уровня S100A12 в разные периоды времени выполняется с помощью парного критерия Стьюдента.

Таблица 3.17 – Результаты расчета парного t-критерия Стьюдента

Показатель	Статистические оценки с 95%-ми ДИ				р-значение двустороннее перестановочное	Средние значения в группах с 95%-ДИ
	Среднее значение в период		Средняя разность	Стандартизо ванный эффект по Коэну		
	ДО	В период ремиссии				
Уровень S100A12	839 896 954	429 504 581	302 373 444	1,3 1,9 2,5	$5,6 \cdot 10^{-12}$	

Результаты Таблицы 3.17 демонстрируют, что уровень S100A12 статистически значимо на уровне 0,005 до лечения и при ремиссии различается: в период ремиссии уровень S100A12 ниже, чем до лечения. Но и до лечения, и в период ремиссии S100A12 в группе 1 выше нормальных значений (120 нг/мл) (Рисунок 3.31-3.32).

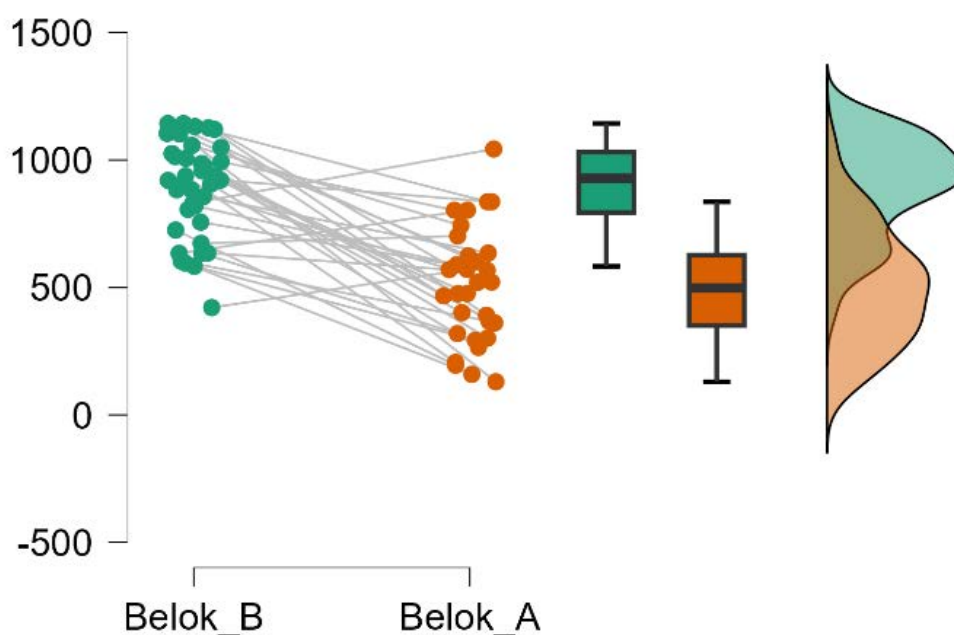


Рисунок 3.32 – График грозовой тучи уровня S100A12 до и в период ремиссии

3.6. Оценка качества и информативности потенциального диагностического теста S100A12 (кальгранулин С)

ROC – анализ позволяет оценить способность диагностического теста распознавать наличие или отсутствие болезни. Ниже приведена таблица с результатами ROC-анализа, доверительные интервалы определены методом бутстрап. AUC - вероятность того, что случайный пациент из группы 1 (пациенты с ГП; наличие болезни) будет иметь значение данного признака, большее, чем случайный пациент из группы 2 (группа сравнения; отсутствие болезни).

Таблица 3.18 – Результаты ROC-анализа диагностических тестов

Тест	Оптимальная точка отсечения	Площадь под ROC-кривой, AUC с 95% ДИ	Статистическая значимость AUC, <i>p</i>	Общее качество классификации
S100A12	785	0,756 0,872 0,957	$1,3 \cdot 10^{-13}$	0,77

Результаты Таблицы 3.18 показывают, что для теста значение AUC статистически значимо отличается от 0,5. Нижняя граница 95% ДИ превышает 0,7, т.е. диагностическая способность теста распознавать наличие или отсутствие ГП хорошая (т.е. более 70% объектов классифицируются верно). Ниже представлен график ROC-кривой с доверительным интервалом и ящичные диаграммы каждого теста в группах с наличием (1) и отсутствием (0) ГП. На ROC-кривой красной точкой (на ящичных диаграммах красной линией) показана оптимальная точка отсечения – значение теста, наилучшим образом разделяющее больных ГП и больных другими заболеваниями (Рисунок 3.33).

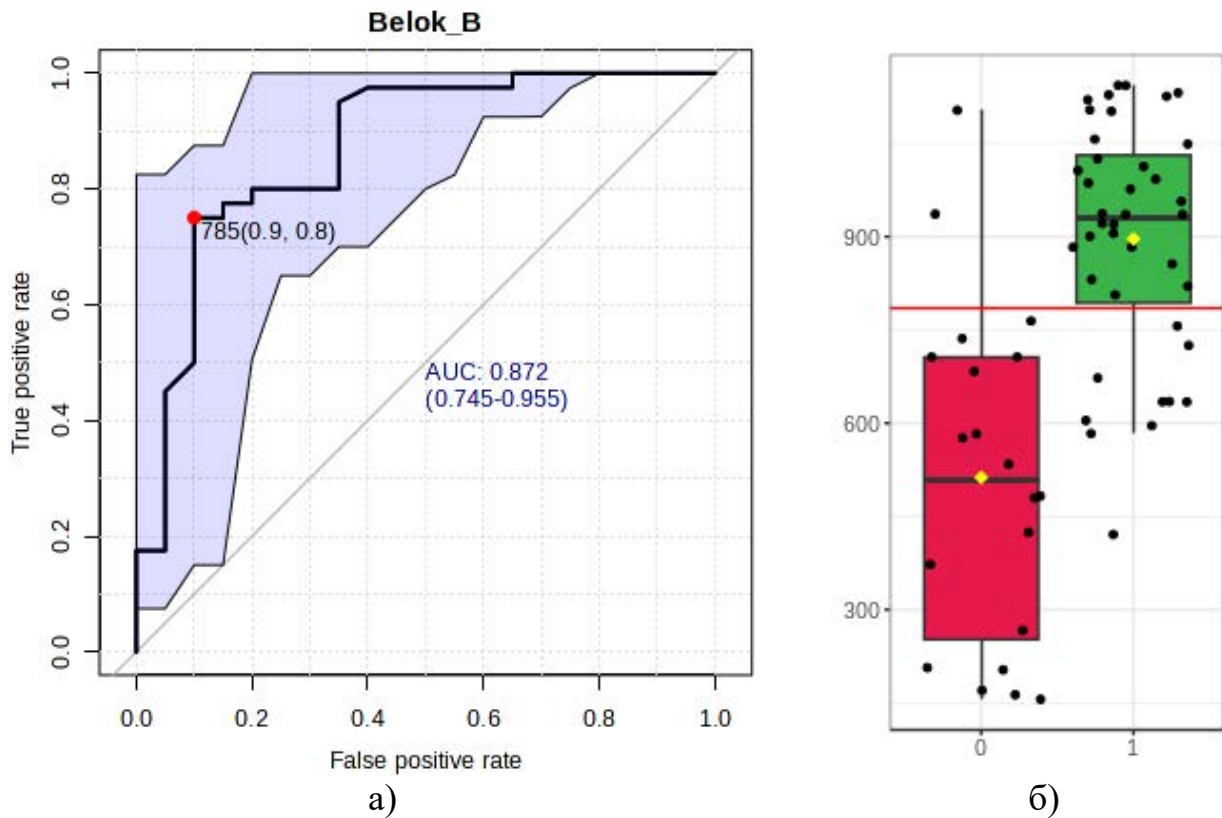


Рисунок 3.33 – AUC с 95% ДИ (а) и ящичные диаграммы (б) показателя уровня S100A12

По результатам ROC-анализа выполнена оценка качества диагностического теста исходя из распространенности заболевания $5,6$ $5,8$ $6,1$ на 100000 взрослых (95% ДИ), или $0,0056\%$ $0,0058\%$ $0,0061\%$ [144].

Таблица 3.19 – Результаты анализа качества диагностического теста – уровень S100A12 до лечения с вероятностью 95%.

Se (Чувствительность Вероятность позитива у пациента с болезнью)	Sp (Специфичность Вероятность негатива у пациента без болезни)	PPV (Предсказательность позитивов Вероятность наличия болезни у пациента с позитивом)	NPV (Предсказательность негативов Вероятность отсутствия болезни у пациента с негативом)	PLR (Отношение правдоподобий для позитивов)	NLR (Отношение правдоподобий для негативов)
0,60 0,74 0,86	0,70 0,86 0,97	0,00011 0,00031 0,00089	1,00 1,00 1,00	2,3 5,4 24	1,99 3,3 6,13

Основываясь на результаты Таблицы 3.19 можно сделать вывод, что показатели качества диагностического теста являются статистически значимыми, но нижние границы ДИ PLR и NLR близки к 1. Вероятность отсутствия болезни у пациента с негативом – 1, вероятность наличия болезни у пациента с негативом – 0. Вероятность наличия болезни у пациента с позитивом очень низкая (0,031%), но выше уровня распространенности (0,0058%). То есть тест информативный, но чувствительность теста к наличию болезни и специфичность к отсутствию болезни низкие (нижние границы ДИ не превышают 0,70).

Таким образом, при данной распространенности заболевания тест не имеет практической полезности. Ниже приведен график зависимости PPV и NPV от распространенности заболевания (Рисунок 3.34).

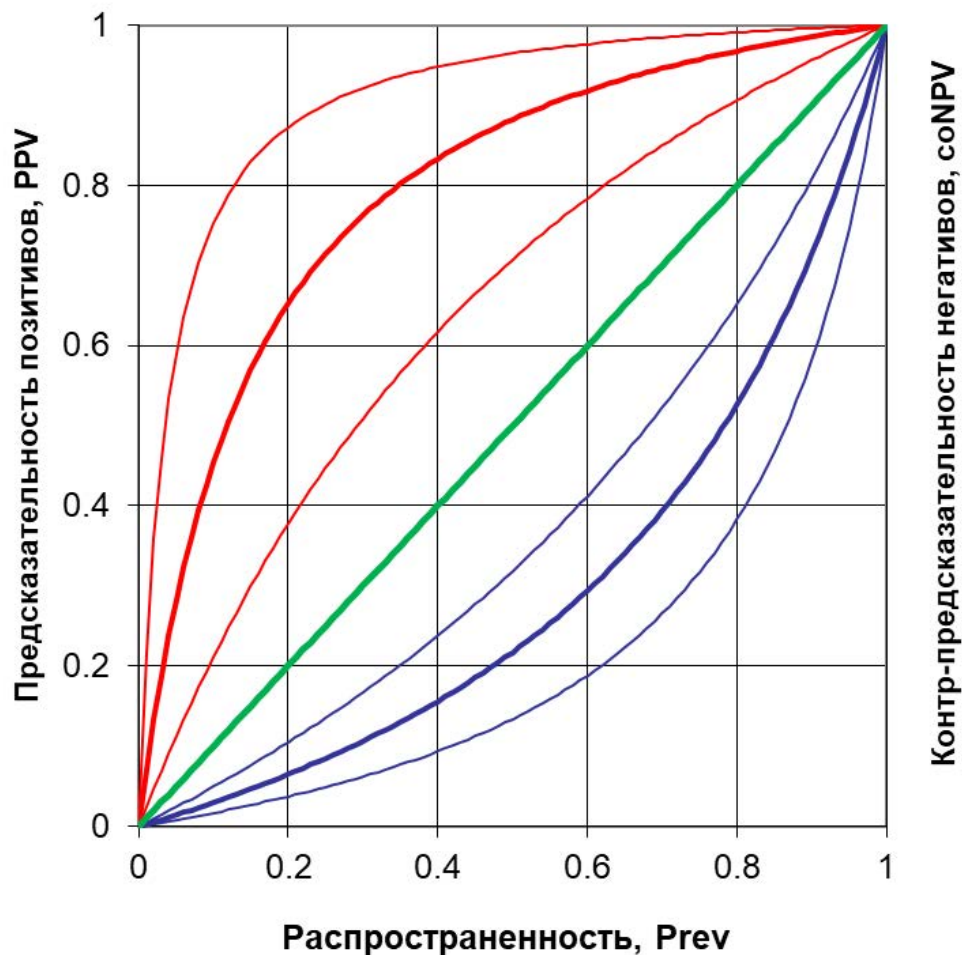


Рисунок 3.34 – Зависимость предсказательности позитивов и негативов от распространенности заболевания

3.7. Значение определения уровня S100A12 при оценке активности аутовоспаления и эффективности проводимой терапии

Выявление показателей, взаимосвязанных с изменением уровня S100A12 у пациентов с гангренозной пиодермией (группа 1)

Ниже приведены результаты анализа взаимосвязи абсолютного снижения S100A12 с категориальными признаками (сравнение средних/медианных значений абсолютного снижения S100A12 в двух или более группах).

Таблица 3.20 – Численность пациентов группы 1 с разным результатом лечения, валидных для анализа абсолютного снижения уровня S100A12

Результат лечения	Численность валидных пациентов, чел.
Отсутствие эффекта	2
Незначительное улучшение	1
Улучшение	2
Значительное улучшение	4
Клиническая ремиссия	23

В Таблице 3.20 показана численность пациентов группы 1 (пациента с ГП) с разным результатом лечения и значением абсолютного снижения S100A12. Из-за малой численности валидных пациентов сравнивать между собой группы с разным результатом лечения нецелесообразно. Поэтому были выделены 2 подгруппы: наличие/отсутствие клинической ремиссии.

Таблица 3.21 – Результаты расчета t-критерия Стьюдента / Уэлча для независимых выборок для сравнения абсолютного снижения уровня S100A12 в разных подгруппах группы 1

Признак разделени я на подгрупп ы	Статистические оценки с 95%-ми ДИ			p-значение двусторонн ее перестанов очное	Средние / медианные* значения в группах с 95%- ДИ	
	Среднее значение в группе		Разность средних			
	0 (1)	1 (2)				
Gender	300 403 500	259 344 430	-70 59 193	-1 0,3 0,4	0,406	
Priem	283 358 436	312 440 557	-61 82 230	-1,3 0,3 0,5	0,367	
Trauma	281 363 445	301 403 510	-95 40 172	-1 -0,2 0,6	0,406	
Patergy	299 397 499	281 364 449	-99 330 162	-0,6 0,2 0,9	0,671	
D-Dimer	282 376 473	256 365 472	-138 12 155	-0,9 0,1 1,0	0,909	
Vaskulit	258 356 457	296 389 478	-100 33 166	-0,9 -0,2 0,5	0,646	
Treatment	298 387 475	250 346 440	-87 413 174	-0,5 0,2 0,9	0,577	
Наличие РА	292 360 428	212 428 647	-132 87 314	-1,4 -0,4 0,5	0,371	

Продолжение Таблицы 3.21

Наличие солидной опухоли	379 303 455	256 340 403	-69 38 144	-0,8 0,2 1,3	0,734	
Язвенная форма ГП	335 396 453	289 369 447	-69 278 128	-0,8 0,1 1,1	0,782	
Ремиссия	161 220 286	356 433 510	116 212 312	0,4 1,2 2,0	0,004	
Примечание – Gender - пол; Priem - развитие ГП на фоне приема лекарственных препаратов; Trauma - провоцирующий фактор в виде травмы; Patergy - феномен патергии; Treatment - лечение						

Результаты Таблицы 3.21 показывают, что средние значения абсолютного изменения уровня S100A12 статистически значимо на уровне 0,005 различаются только в группах с наличием/отсутствием клинической ремиссии: наличие клинической ремиссии сопровождается большим абсолютным снижением уровня S100A12. Таким образом, можно считать, что имеется статистически значимая взаимосвязь между абсолютным снижением S100A12 и наличием клинической ремиссии.

В подгруппах, выделенных по другим признакам, кроме ремиссии, средние значения абсолютного изменения уровня S100A12 статистически значимо не различаются, т.е. взаимосвязь абсолютного снижения S100A12 с этими признаками отсутствует. Ниже приведены графики грозовой тучи для абсолютного снижения алармина S100A12 в разных подгруппах (3.35-3.40).

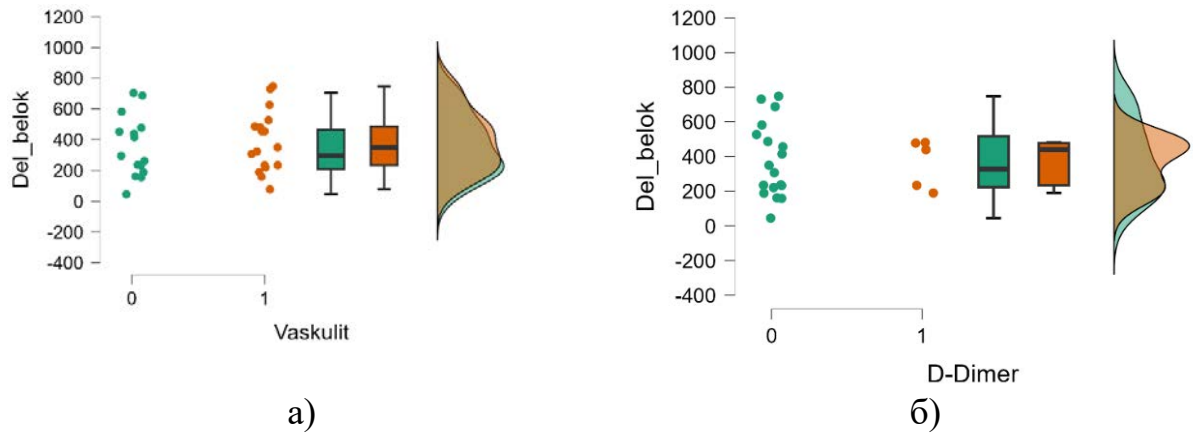


Рисунок 3.35 – Графики грозовой тучи абсолютного снижения уровня S100A12 в группах с наличием / отсутствием васкулита (а), с нормальным и повышенным уровнем Д-димера (б)

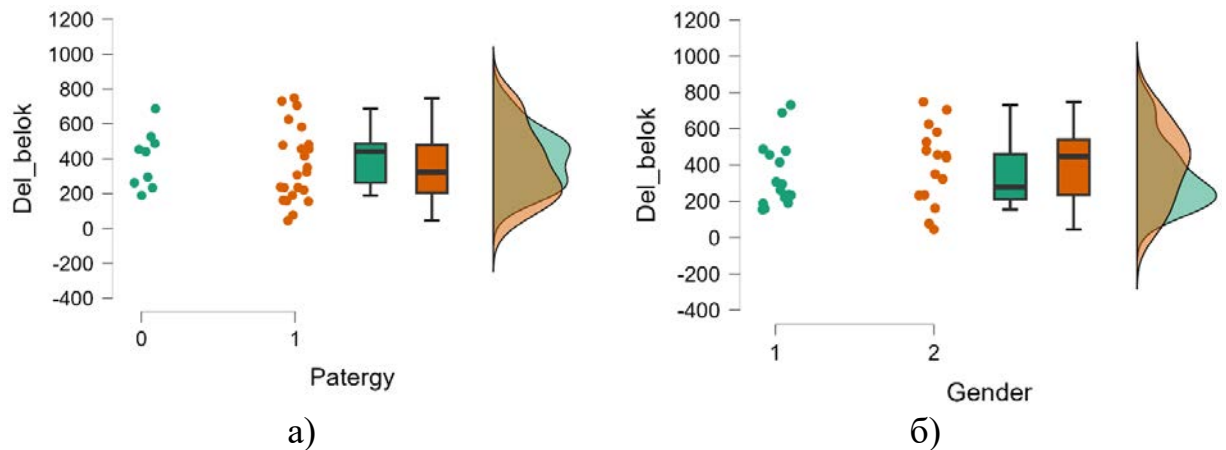


Рисунок 3.36 – Графики грозовой тучи абсолютного снижения уровня S100A12 в группах с наличием / отсутствием патергии (а), в группах разного пола (б)

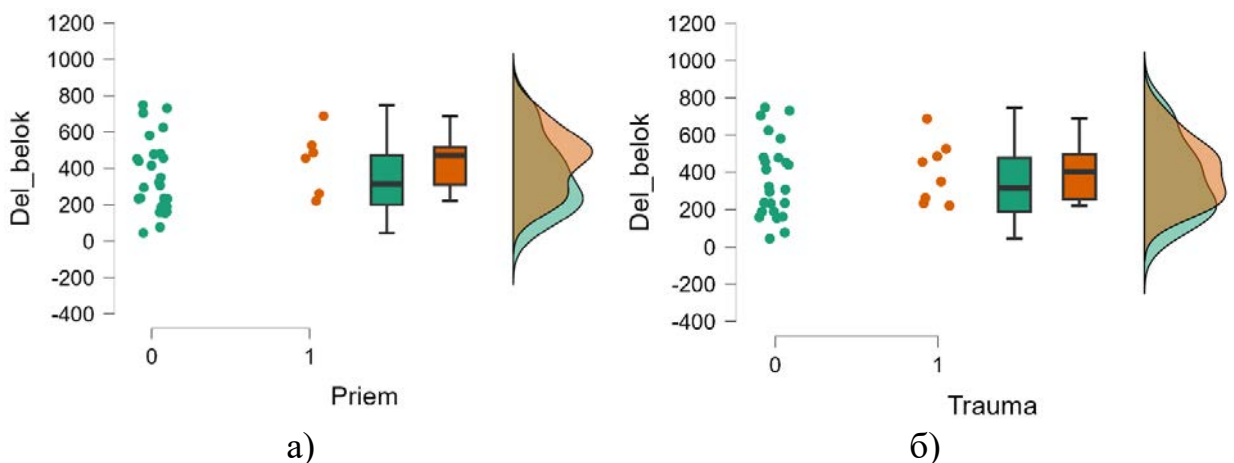


Рисунок 3.37 – Графики грозовой тучи абсолютного снижения уровня S100A12 в группах с наличием / отсутствием развитие ГП на фоне приема лекарственных препаратов (а), провоцирующего фактора в виде травмы (б)

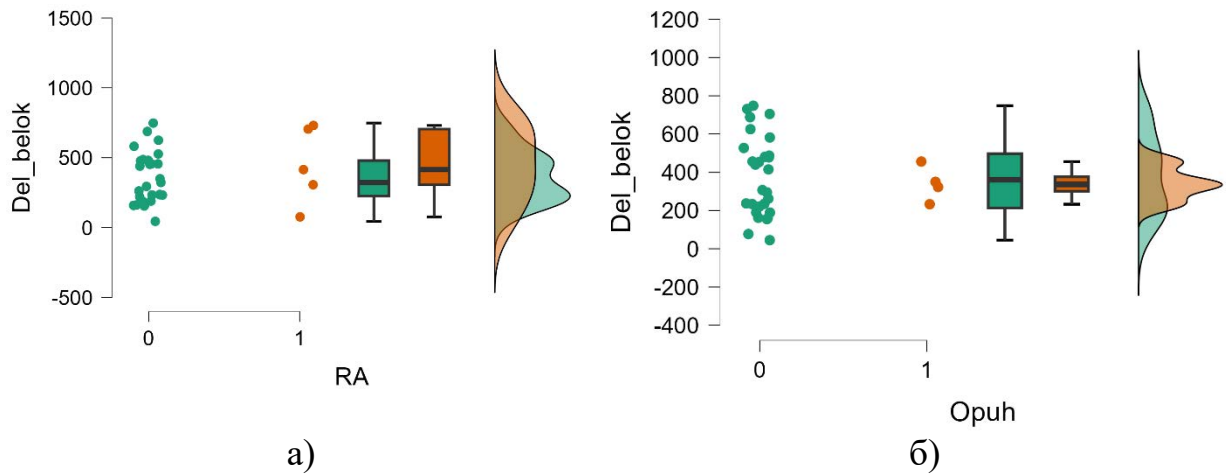


Рисунок 3.38 – Графики грозовой тучи абсолютного снижения уровня S100A12 в группах с наличием / отсутствием ревматоидного артрита (а), солидных опухолей (б)

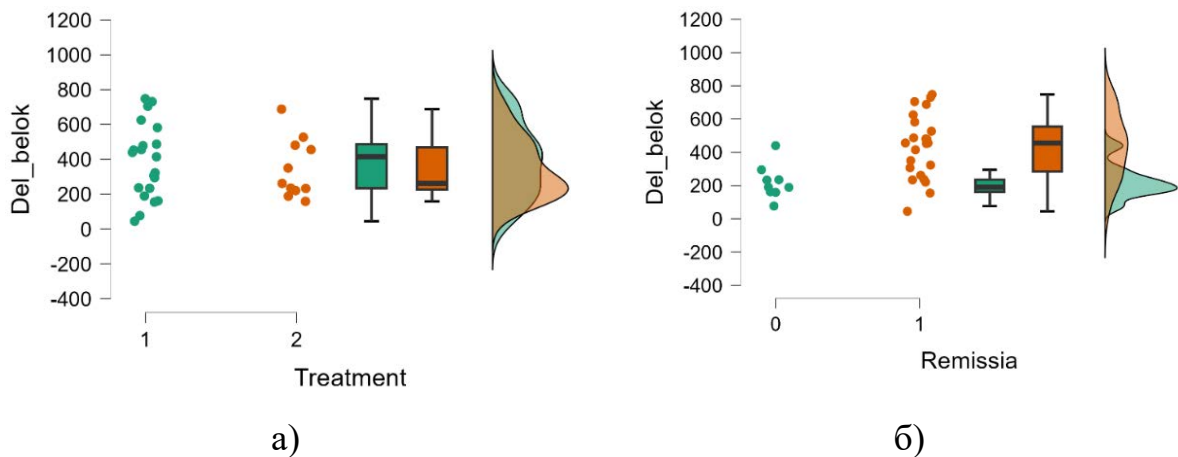


Рисунок 3.39 – График грозовой тучи абсолютного снижения уровня S100A12 в группах с разным типом лечения (а), с наличием/отсутствием ремиссии (б)

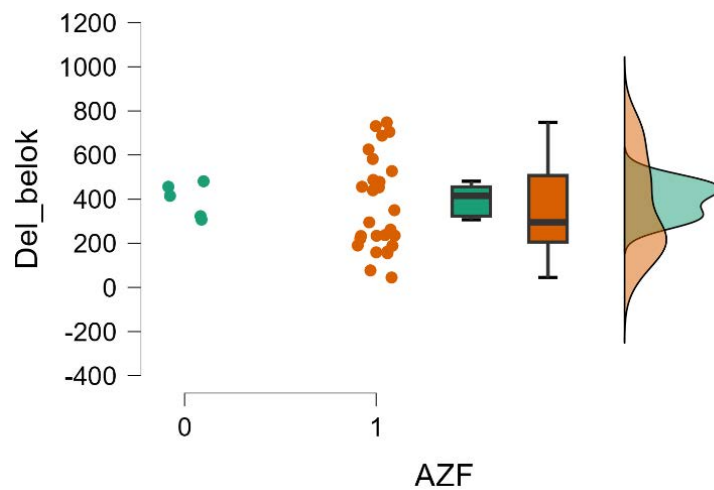
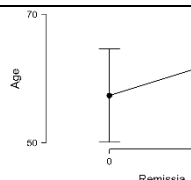
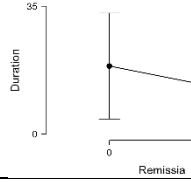
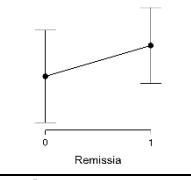
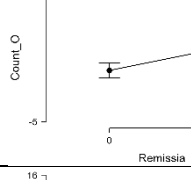
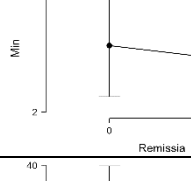
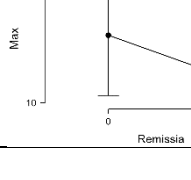


Рисунок 3.40 – График грозовой тучи абсолютного снижения уровня S100A12 в группах с наличием / отсутствием язвенной формы ГП

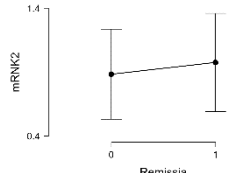
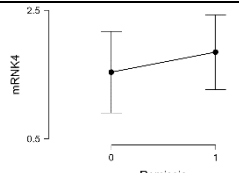
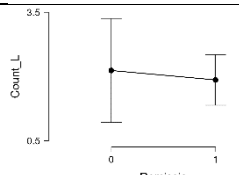
Выявление показателей, взаимосвязанных с результатом лечения у пациентов с гангренозной пиодермией (группа 1)

В Таблице 3.22 приведены результаты сравнения средних/медианных значений количественных показателей в группах с наличием/отсутствием ремиссии. Результаты Таблицы 3.22 показывают, что статистически значимых различий нет, т.е. наличие/отсутствие ремиссии не связано с имеющимися количественными показателями.

Таблица 3.22 – Результаты расчета t-критерия Стьюдента/Уэлча для независимых выборок и U-критерия Манна-Уитни для групп с разным результатом лечения

Показатель	Тест	P-значение	Оценки с 95% ДИ		Средние значения в группах с 95%-ДИ
			Разность средних / медиан	Стандартизированный эффект	
Age	Student	0,315	-15 -5 5	-0,99 -0,34 0,32	
	Mann-Whitney	0,321	-15 -6 5	-	
Duration	Student	0,387	-8 6 19	-0,37 0,29 0,94	
	Mann-Whitney	0,312	-3 2 10	-	
DIKJ	Student	0,587	-2 1 4	-0,78 -0,28 0,24	
	Mann-Whitney	0,626	-6 2 1	-	
Count_O	Student	0,527	-14 -3 7	-0,86 -0,21 0,44	
	Mann-Whitney	0,590	-1 0 1	-	
Min	Student	0,604	-4 1 7	-0,48 0,17 0,82	
	Mann-Whitney	0,776	-4 0 6	-	
Max	Welch	0,226	-6 9 24	-0,22 0,45 1,11	
	Mann-Whitney	0,435	-6 3 18	-	

Продолжение Таблицы 3.22

mRNK2	Student	0,686	-0,578 - 0,092 0,393	-1,28 -0,22 0,84	
	Mann-Whitney	0,400	-0,579 - 0,217 0,422	-	
mRNK4	Student	0,399	-1,088 - 0,312 0,465	-1,54 -0,47 0,61	
	Mann-Whitney	0,282	-1,111 - 0,477 0,501	-	
Count_L	Student	0,701	-1 0 1	-0,52 0,13 0,78	
	Mann-Whitney	1,0	-1 0 1	-	

Ниже приведена структура групп с наличием/отсутствием ремиссии по клиническим формам и ассоциированным заболеваниям (множественные ответы).

Таблица 3.23 – Структура групп по категориальным признакам (множественные ответы)

Признак	Уровни	Нет ремиссии (14 чел.)		Клиническая ремиссия (26 чел.)	
		Человек	В % к численности группы	Человек	В % к численности группы
Клиническая форма	Язвенная форма ГП	14	100	21	81
	Буллезная форма ГП	1	7	3	12
	Внекожная форма ГП	1	7	1	48
	Вегетирующая форма ГП	1	7	4	15
Ассоциированные заболевания	Ревматоидный артрит	2	20	5	29
	Сахарный диабет	3	30	0	0
	Неспецифичный язвенный колит	2	20	2	12
	Миеломная болезнь	0	0	3	18
	Мэн1-синдром	0	0	1	6
	Гепатит С	0	0	2	12
	Аутоиммунный гепатит	1	10	0	0
	Солидные опухоли	2	20	3	18
	Хронический лимфолейкоз	0	0	2	12
Неходжкинская лимфома	0	0	1	6	

Как видно в Таблице 3.23, подгруппы очень малочисленные, поэтому целесообразно рассматривать каждое заболевание, а также каждую форму отдельно. В Таблице 3.24 приведены результаты сравнения групп с наличием/отсутствием ремиссии по категориальным признакам. Результаты Таблицы 3.24 показывают, что на уровне значимости 0,005 различий групп без ремиссии и с ремиссией нет.

Таблица 3.24 – Структура групп по категориальным признакам и результат расчета точного критерия Фишера (Фишера-Фримана-Холтона)

Признак	Уровни	Нет ремиссии (14 чел.)		Клиническая ремиссия (26 чел.)		р-значение точного критерия Фишера
		Статистические оценки с 95%-ми ДИ				
		Человек	В % к численности и группы	Человек	В % к численности группы	
Пол	Мужской	3 6 11	20 43 68	8 13 19	32 50 68	0,748
	Женский	4 8 14	32 57 80	8 13 19	32 50 68	
Тип лечения	Преднизолон+азатиоприн	3 7 13	26 50 74	12 18 24	50 69 84	0,310
	Другие препараты	3 7 13	26 50 74	4 8 14	16 31 50	
Отсутствие коморбидного заболевания	Есть коморбидное заболевание	5 10 16	45 71 89	11 17 23	46 65 81	1,0
	Нет коморбидного заболевания	1 4 9	11 29 55	5 9 15	19 35 54	
Ревматоидный артрит	Нет	7 12 18	62 86 97	15 21 27	63 81 92	1,0
	Да	0 2 6	3 14 38	2 5 10	8 19 37	
Сахарный диабет	Нет	6 11 17	53 79 94	20 26 31	89 100 100	0,037
	Да	1 3 7	6 21 47	0 0 3	0 0 11	
Неспецифичный язвенный колит	Нет	7 12 18	62 86 97	18 24 30	78 92 98	0,602
	Да	0 2 6	3 14 38	0 2 6	2 8 22	
Миеломная болезнь	Нет	9 14 20	81 100 100	17 23 29	72 88 97	0,539
	Да	0 0 3	0 0 19	1 3 7	3 12 28	
Мэн1-синдром	Нет	9 14 20	100	19 25 30	83 96 100	1,0
	Да	0 0 3	0 0 19	0 1 4	0 4 17	
Гепатит С	Нет	9 14 20	81 100 100	18 24 30	78 92 98	0,533
	Да	0 0 3	0 0 19	0 2 6	2 8 22	
Аутоиммунный гепатит	Нет	8 13 19	71 93 99	20 26 31	89 100 100	0,350
	Да	0 1 4	1 7 29	0 0 3	0 0 11	
Солидные опухоли	Нет	7 12 18	62 86 97	17 23 29	72 88 97	1,0
	Да	0 2 6	3 14 38	1 3 7	3 12 28	
Хронический лимфолейкоз	Нет	9 14 20	81 100 100	18 24 30	78 92 98	0,533
	Да	0 0 3	0 0 19	0 2 6	2 8 22	
Неходжкинская лимфома	Нет	9 14 20	81 100 100	19 25 30	83 96 100	1,0
	Да	0 0 3	0 0 19	0 1 4	0 4 17	

Продолжение Таблицы 3.24

Язвенная форма ГП	Нет	0 0 3	0 0 19	2 5 10	8 19 37	0,143
	Да	9 14 20	81 100 100	15 21 27	63 81 92	
Буллезная форма ГП	Нет	8 13 19	17 23 29	71 93 99	72 88 97	1,0
	Да	0 1 4	1 3 7	1 7 29	3 12 28	
Внекожная форма ГП	Нет	8 13 19	19 25 30	71 93 99	83 96 100	1,0
	Да	0 1 4	0 1 4	1 7 29	0 4 17	
Вегетирующая форма ГП	Нет	8 13 19	16 22 28	71 93 99	67 85 95	0,640
	Да	0 1 4	1 4 9	1 7 29	5 15 33	

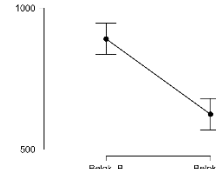
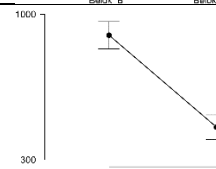
Таким образом, результат лечения не связан с имеющимися категориальными показателями.

Статистически незначимые различия могут быть следствием недостаточной численности групп. Например, чтобы наблюдаемые различия долей (19 процентных пунктов) без ремиссии и с ремиссией при лечении преднизолон+азатиоприн были на уровне 0,005 при мощности 0,8 (минимальная общепринятая мощность для медико-биологических исследований), численность каждой группы должна быть 163 пациента, на уровне значимости 0,05 – 89 пациентов. При имеющейся численности групп для наблюдаемых эффектов мощность точного критерия Фишера – 3%.

Сравнение уровня S100A12 в подгруппах с наличием/отсутствием ремиссии

Сравнение уровня S100A12 в разные периоды времени выполняется с помощью парного критерия Стьюдента. Результаты представлены ниже.

Таблица 3.25 – Результаты расчета парного t-критерия Стьюдента для уровня S100A12 до и после лечения

Подгруппа по ремиссии / численность	Численность подгруппы, человек	Статистические оценки с 95%-ми ДИ			Средняя разность	Стандартизованный эффект по Хеджесу / Коэну	р-значение двустороннее точное / перестановочное	Средние значения в группах с 95%-ДИ
		Среднее значение уровня S100A12 в период		Средняя разность				
		ДО	ПОСЛЕ					
Нет / 9	9	787 891 9 96	478 625 7 75	171 220 2 99	0,5 0,9 1,4	0,0004		
Есть / 23	23	830 899 9 65	374 457 5 37	360 433 5 11	1,6 2,2 2,9	0,001		

Результаты Таблицы 3.25 показывают, что как в группе без ремиссии, так и в группе с ремиссией уровень S100A12 после лечения статистически значимо на уровне 0,005 отличается от уровня S100A12 до лечения: после проведенного лечения в каждой подгруппе средний уровень S100A12 ниже, чем до. Эффект различий в группе без ремиссии малый, слабый (Рисунок 3.41). Эффект различий в группе с ремиссией большой, сильный (Рисунок 3.42).

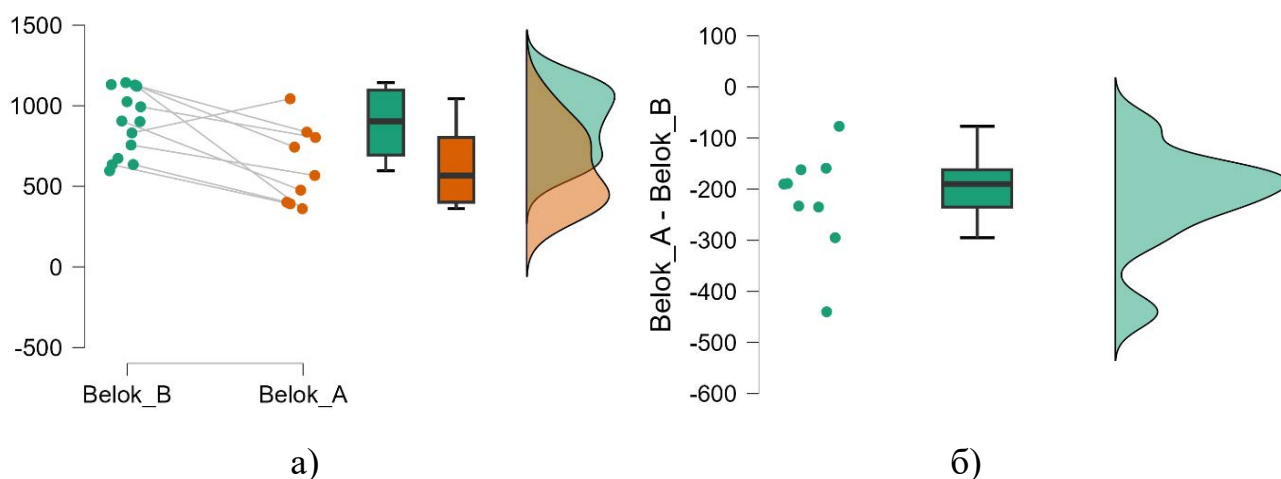


Рисунок 3.41 – Графики грозовой тучи уровня S100A12 ДО и ПОСЛЕ (а) и изменения уровня белка S100A12 (б) в подгруппе без ремиссии группы 1

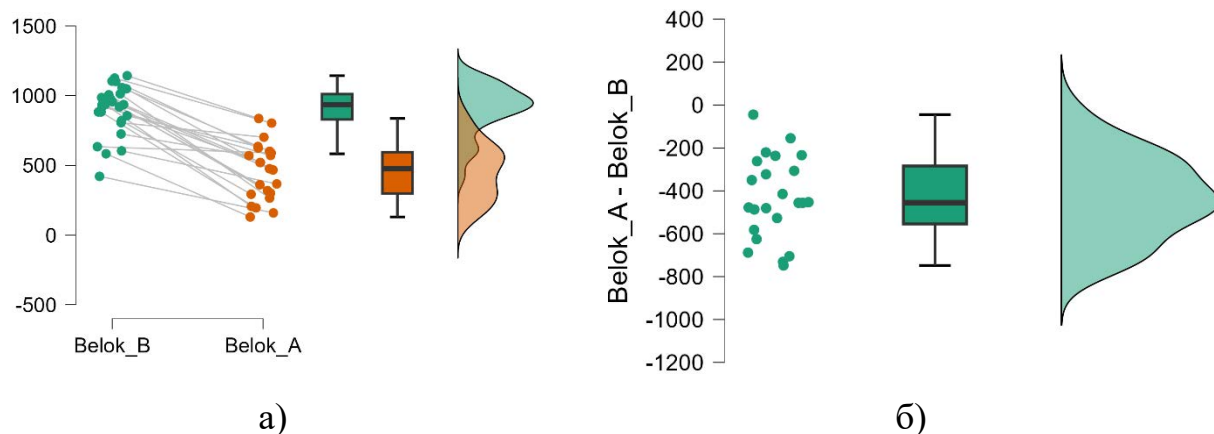


Рисунок 3.42 – Графики грозовой тучи уровня S100A12 ДО и ПОСЛЕ (а) и изменения уровня белка S100A12 (б) в подгруппе с ремиссией группы 1

Сравнение подгрупп с ремиссией и без ремиссии до и после проведенного лечения

Группы пациентов с ремиссией и без ремиссии ни по возрасту, ни по длительности болезни до постановки диагноза не различаются.

Ниже приведены результаты сравнения подгрупп с ремиссией и без ремиссии по уровню S100A12 до и после проведенного лечения (сравнение по степени снижения проведено ранее).

Таблица 3.26 – Результаты расчета t-критерия Стьюдента / Уэлча для независимых выборок и U-критерия Манна-Уитни для сравнения групп 1 и 2

Признак разделения на подгруппы	Статистические оценки с 95%-ми ДИ				р-значение двустороннее перестановочное / VS-MPR	Средние значения в группах с 95%-ДИ
	Среднее значение в подгруппе		Разность средних	Стандартизованный эффект по Козну / Хеджесу		
	Без ремиссии	С ремиссией				
Belok_B	787 891 996	830 899 965	-114 8 135	-0,7 0,0 0,6	0,896	
Belok_A	478 625 775	374 457 537	-6 168 338	-0,1 0,8 1,6	0,054	

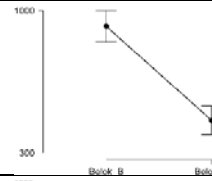
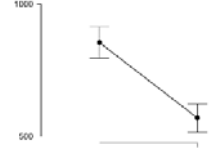
Результаты Таблицы 3.26 показывают, что ни до, ни после лечения в подгруппах без ремиссии и с ремиссией группы 1 (пациенты с ГП) нет

статистически значимых различий в уровне S100A12, 95% ДИ разности средних и стандартизированного эффекта накрывают значение 0, наблюдаемое Р-значение $>0,05$. Таким образом, после лечения группы без ремиссии и с ремиссией статистически значимо не различаются по уровню S100A12. Однако, если считать, что наблюдаемое различие средних значений S100A12 после проведенного лечения (168) в группе с ремиссией и без ремиссии является практически важным, то для того, чтобы такое различие было статистически значимым на уровне 0,005 при мощности 0,8, численность каждой подгруппы должны составлять 49 человек (для уровня значимости 0,05, который считается ничтожным и означает неопределенность результата, в каждой подгруппе должно быть 29 человек). При имеющей численности групп мощность t-критерия составляет 0,16.

Сравнение уровня алармина S100A12 до и после лечения у пациентов с ремиссией в подгруппах с наличием/отсутствием рецидивов

Сравнение уровня S100A12 в разные периоды времени выполняется с помощью парного критерия Стьюдента. Результаты представлены ниже. 95% ДИ средних и средней разности вычислены методом бутстрап.

Таблица 3.27 – Результаты расчета парного t-критерия Стьюдента для уровня S100A12 ДО-ПОСЛЕ в подгруппе с ремиссией при наличии/отсутствии рецидивов

Подгруппа по рецидивам	Численность подгруппы, человек	Статистические оценки с 95%-ми ДИ			Средняя разность	Стандартизированный эффект по Хеджесу / Коэну	р-значение двустороннее точное / перестановочное	Средние значения в группах с 95%-ДИ
		Среднее значение уровня S100A12 в период		Средняя разность				
		ДО	ПОСЛЕ					
Нет	13	806 898 98 2	257 334 4 15	463 546 6 20	1,9 3,1 4,8	0,0002		
Есть	10	794 902 10 08	535 617 6 96	204 287 3 63	1,0 1,6 2,5	0,002		

Результаты Таблицы 3.27 демонстрируют, что как в группе без рецидивов, так и в группе с рецидивами уровень S100A12 после лечения статистически значимо на уровне 0,005 отличается от уровня до: после проведенного лечения в каждой подгруппе средний уровень S100A12 ниже, чем до лечения. Эффект различий в группе без рецидивов миссии большой, сильный (Рисунок 3.43). Эффект различий в группе с рецидивами средний, умеренный (Рисунок 3.44).

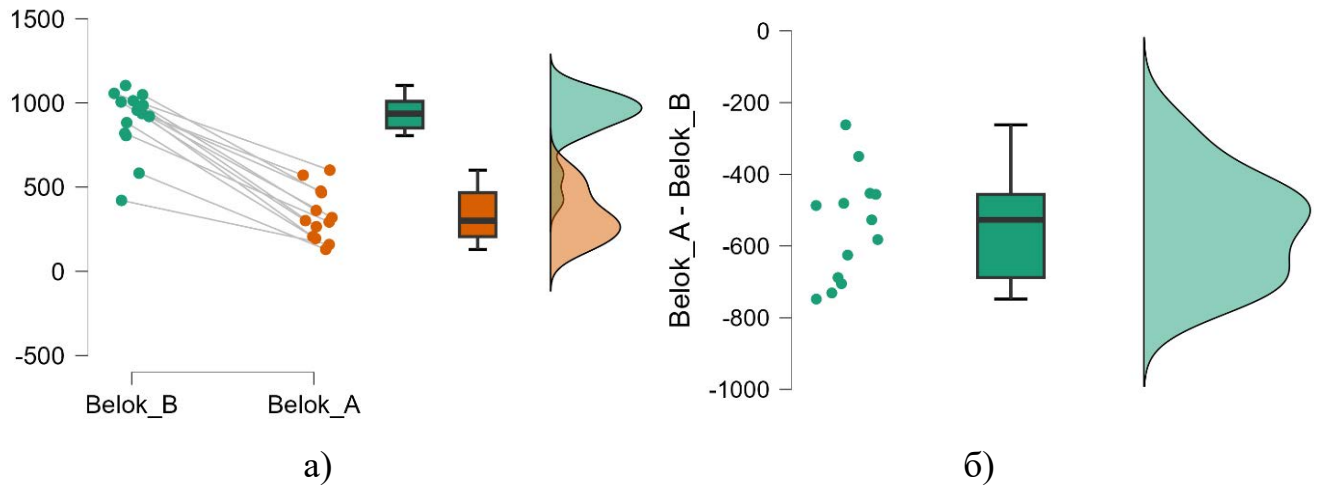


Рисунок 3.43 – Графики грозовой тучи уровня S100A12 ДО и ПОСЛЕ (а) и изменения уровня S100A12 (б) в подгруппе с ремиссией без рецидивов группы 1

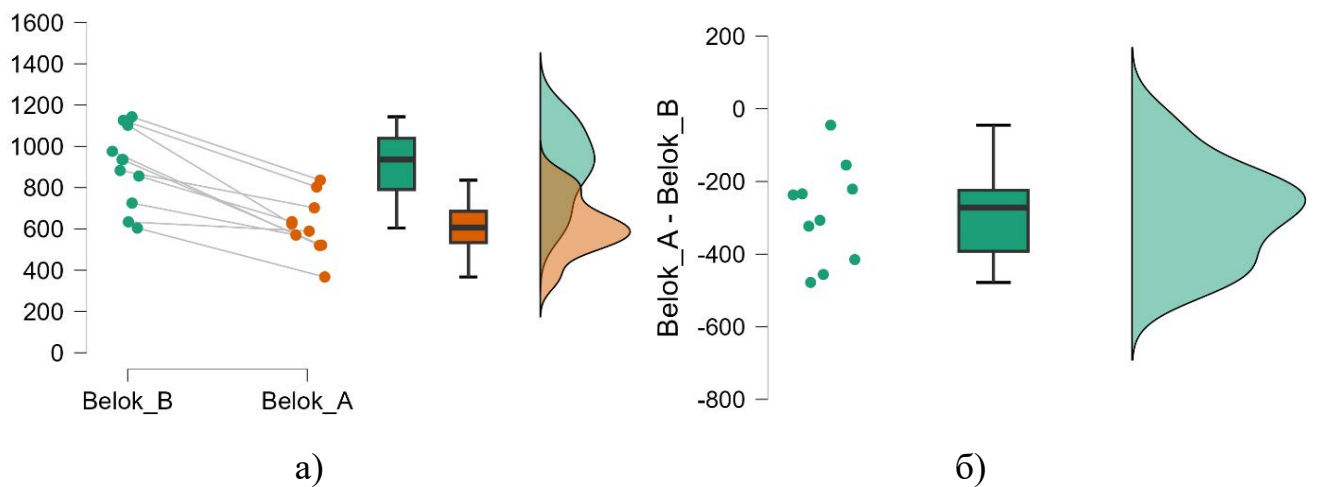


Рисунок 3.44 – Графики грозовой тучи уровня S100A12 ДО и ПОСЛЕ (а) и изменения уровня S100A12 (б) в подгруппе с ремиссией с рецидивами группы 1

Сравнение подгруппы с ремиссией при наличии / отсутствии обострений до и после лечения

Подгруппы с ремиссией при наличии/отсутствии рецидивов статистически значимо не различаются ни по возрасту, ни по продолжительности заболевания до постановки правильного диагноза, ни по уровню mRNK2 и mRNK4, ни по размерам очага (соответствующие двусторонние Р-значения точного критерия Стьюдента для каждого сравнения $>0,05$). Ниже приведены результаты сравнения подгрупп с ремиссией и наличием/отсутствием рецидивов по уровню S100A12 до, а также после проведенного лечения.

Таблица 3.28 – Результаты расчета t-критерия Стьюдента для независимых выборок и U-критерия Манна-Уитни для сравнения подгрупп с рецидивами и без в подгруппе с ремиссией группы 1

Признак разделения на подгруппы	Статистические оценки с 95%-ми ДИ				Р-значение двустороннее точное	Средние значения в группах с 95%-ДИ
	Среднее / медианное* значение в подгруппе		Разность средних / разность медиан* Хлджеса-Лемана	Стандартизованный эффект по Хеджесу		
	Без рецидивов	С рецидивами				
Belok_B	806 898 982	794 902 1008	-138 4 140	-0,8 0,0 0,8	0,953	
Belok_B*	883 937 1013	936 936 1143	-140 1 158	-	0,969	
Belok_A	257 334 415	535 617 696	167 283 400	0,8 1,8 2,8	0,0003	
Del_Belok	468 546 623	205 287 366	146 259 373	0,7 1,7 2,7	0,0005	

Результаты Таблицы 3.28 демонстрируют, что до лечения подгруппы с рецидивами и без них по уровню S100A12 статистически значимо не различаются ни по средним, ни по медианным значениям.

После проведенного лечения отмечаются значимые на уровне 0,005 различия в уровне S100A12: в подгруппе без рецидивов уровень S100A12 ниже, чем в подгруппе с рецидивами.

В подгруппе без рецидивов также значимо на уровне 0,005 сильное снижение S100A12 после лечения по сравнению с до, чем в группе с рецидивами.

Наличие рецидивов с типом лечения не взаимосвязано (Р-значение точного критерия Фишера 0,502).

3.8. Оценка результатов проведенного лечения

Системные глюкокортикостероиды в качестве терапевтических средств получали все 40 пациентов с ГП (100%), 10 пациентов в монотерапии (25%), в комбинации с азатиоприном 25 пациентов (63%), с сульфасалазином 4 пациента (10%), с циклоспорином А 1 пациент (3%). Клиническая ремиссия в виде полного рубцевания язвенных дефектов на фоне проведенного лечения наблюдалась у 26 пациентов (65%). Значительное улучшение у 6 пациентов (15%), улучшение у 3 пациентов (8%), незначительное улучшение у 2 пациентов (5%). Отсутствие эффекта отмечалось у 1 пациента (3%) на фоне приема ГКС в сочетании с циклоспорином А, в связи с чем пациент был переведен на препараты таргетной терапии в виде ингибиторов ФНО (Адалimumаб), с получением незначительной положительной динамики в виде уменьшения болезненности и рубцевания язвенного дефекта на 20%.

Нежелательные явления

В процессе лечения наблюдались побочные явления у 4 пациентов (10%) (повышения глазного давления - 1 пациент (2,5%), ишемии сосудов головного мозга - 1 пациент (2,5%), остеопороз - 2 пациента (5%)).

Летальный исход отмечен у 2 больных (7%), в первом случае у пациентки 76 лет в связи с поздней диагностикой ГП, обширностью поражения, (язвенный дефект занимал до 40% кожных покровов) и наступившей полиорганной

недостаточностью, во втором - в связи с развитием сердечно-легочной недостаточности на фоне новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациента 51 года с множественной сопутствующей патологией (бронхоэктатическая болезнь; хроническая обструктивная болезнь легких; гипертоническая болезнь II стадии, 2-й степени, риск 3; вторичный стероидный остеопороз тяжелого течения; железодефицитная анемия легкой степени).

Отдаленные результаты проведенной терапии.

Частота рецидивов в нашем исследовании составила 37% (n-15) независимо от назначенного лечения, а количество обострений за период наблюдения приходился на диапазон от 1 до 4 раз (Me с 95% ДИ 0).

Сравнение эффективности 2-х типов лечения

В таблице и на рисунке ниже приведены результаты сравнения частоты встречаемости ремиссии при разных типах лечения в группе 1. В связи с небольшой численностью валидных пациентов сравнивать между собой подгруппы с различным типами лечения не целесообразно. Поэтому выделены 2 подгруппы: 1 - преднизолон + азатиоприн; 2 - другие препараты.

Таблица 3.29 – Структура групп с разным типом лечения по наличию/отсутствию ремиссии и результаты сравнения групп

Наличие ремиссии	Преднизолон+азатиоприн (25 чел.)		Другие препараты (15 чел.)		Р-значение точного критерия Фишера сравнения типов лечения
	Статистические оценки с 95%-ми ДИ				
	Человек	В % к численности группы	Человек	В % к численности группы	
Нет	3 7 13	14 28 48	3 7 13	24 47 71	0,310
Есть	12 18 24	52 72 86	4 8 14	29 53 76	
Всего	25	100	15	100	
Р-значение точного критерия Фишера сравнения долей в подгруппе по типу лечения	0,004		1		-

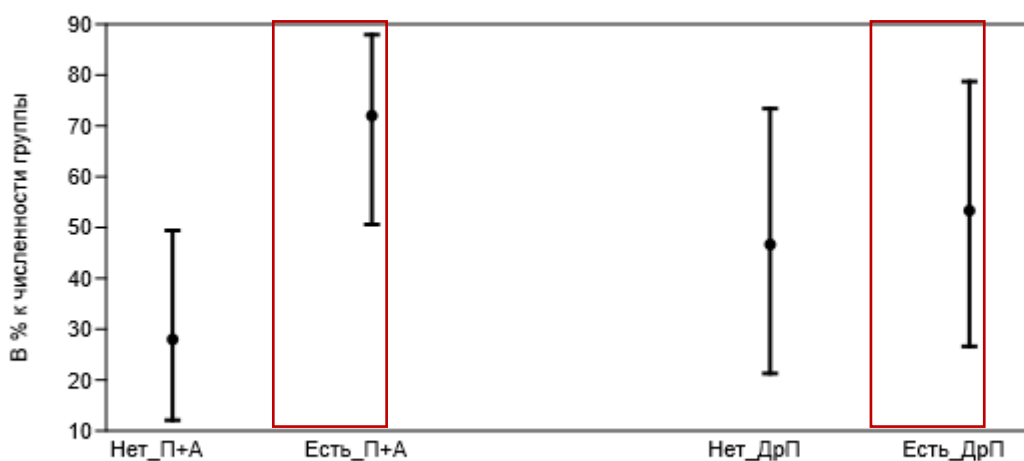


Рисунок 3.45 – Доли пациентов с ремиссией и без в группах с разным типом лечения с 95% ДИ для долей

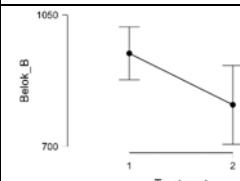
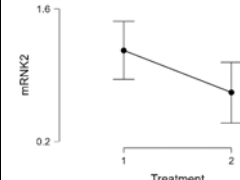
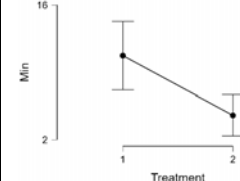
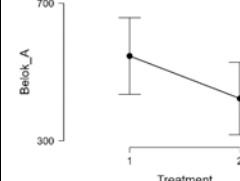
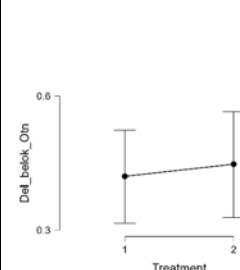
Результаты Таблицы 3.29 и Рисунок 3.45 показывают, что в группе с применением комбинации преднизолона и азатиоприна различие долей пациентов с наличием/отсутствием ремиссии статистически значимо на уровне 0,005: пациенты с ремиссией встречаются чаще, чем без ремиссии. В группе других препаратов доля пациентов с ремиссией и без нее статистически значимо не различается.

Группы пациентов с разным типом лечения по частоте встречаемости ремиссии статистически значимо не различаются, это хорошо видно на графике: ДИ доли пациентов с ремиссией при обоих типах лечения значительно пересекаются. Таким образом, нет основания считать, что какой-то тип лечения более эффективен.

Как было указано выше, статистически незначимые различия могут быть следствием недостаточной численности групп. Если наблюдаемые различия долей пациентов с ремиссией при разных типах лечения (19 процентных пунктов) являются практически важными, то для статистической значимости на уровне 0,005 при мощности 0,8, численность каждой группы должна быть 163 пациента, на уровне значимости 0,05 (что означает результат неопределенный) – 89 пациентов.

Ниже приведены результаты сравнения подгрупп с разным типом лечения по уровню S100A12 до и после лечения, а также по относительному снижению уровня S100A12.

Таблица 3.30 – Результаты расчета t-критерия Стьюдента/Уэлча для независимых выборок для сравнения подгрупп с разным типом лечения в группе 1

Показатель	Статистические оценки с 95%-ми ДИ				Р-значение двустороннее перестановочное / VS-MPR	Средние значения в группах с 95%-ДИ
	Среднее значение в подгруппе лечения		Разность средних	Стандартизированный эффект по Коэну / Хеджесу		
	Преднизолон+азатиоприн	Другие препараты				
Belok_B	881 948 1012	719 811 905	253 384 515	0,1 0,8 1,4	0,021 / 4,2	
mRNK2	0,913 1,160 1,374	0,476 0,714 0,920	0,111 0,446 0,763	0,1 1,2 2,4	0,026 / 3,5	
Min	7 11 14	3 5 6	2 6 10	0,2 0,8 1,5	0,014 / 6,2	
Belok_A	443 547 649	337 423 337	-13 143 254	0,8 2,0 3,2	0,142	
Относительное снижение уровня S100A12 ПОСЛЕ по сравнению с ДО, %*	32 42 51	35 45 55	-11 3 16	-0,8 -0,1 0,6	0,735	

Результат Таблицы 3.30 демонстрирует, что до проведенной терапии подгруппы с разным типом лечения значимо на уровне 0,05 различаются по уровню

S100A12, по уровню mRNK2 и по минимальному размеру очага: в подгруппе с Преднизолон+азатиоприн в среднем эти показатели выше. Таким образом, результат неопределенный, нельзя однозначно утверждать, что в подгруппе Преднизолон+азатиоприн были пациенты с более серьезными поражениями. Но сравнение динамики S100A12 выполняется по относительным показателям (снижение в % к уровню ДО).

После лечения подгруппы по уровню S100A12 статистически значимо не различаются. Также не различаются они по степени снижения S100A12. То есть, нет оснований считать, что при каком-то лечении уровень S100A12 снизился в большей степени, чем при другом лечении.

**Результаты проведенного лечения у пациентов с гангренозной пиодермией
(Рисунок 3.46 - 3.57)**



Рисунок 3.46 – Гангренозная пиодермия, язвенная форма у Пациентки. К., 40 лет с синдромом множественных эндокринных неоплазий (МЭН-1 синдром).
Результаты проведенного лечения через 4 месяца



Рисунок 3.47 – Пациентка 3., 79 лет: Гангренозная пиодермия, язвенная форма.
Результаты проводимой терапии через 3 месяца



Рисунок 3.48 – Гангренозная пиодермия, сочетание язвенной и внекожной (поражение легких) форм у Пациента Л., 51 года. Коморбидные заболевания: ревматоидный артрит. Результаты лечение через 14 дней

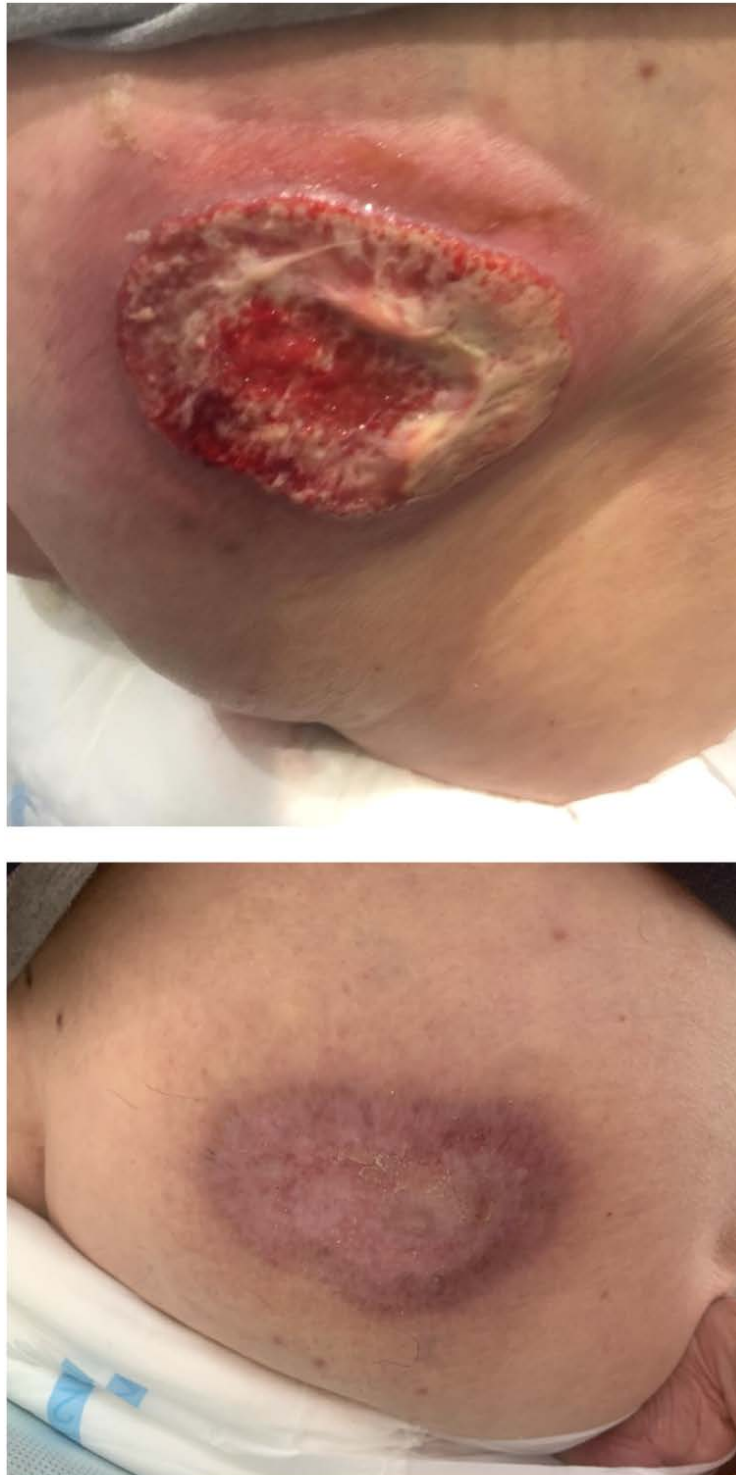


Рисунок 3.49 – Гангренозная пиодермия, язвенная форма у Пациента Л., 89 лет.
Коморбидные заболевания: Миеломная болезнь. Результат проводимого лечения
через 2 месяца



Рисунок 3.50 – Гангренозная пиодермия, вегетирующая форма у Пациентки Н., 59 лет. Результаты проводимого лечения через 4 месяца



Рисунок 3.51 – Гангренозная пиодермия, сочетание язвенной и внекожной (поражение легких) форм. Множественные язвенные дефекты (около 100) у Пациента Л., 68 лет. Результаты проводимого лечения через 2 месяца



Рисунок 3.52 – Лекарственно индуцированная гангренозная пиодермия, язвенная форма у Пациента К., 87 лет с миеломной болезнью, на фоне приема леналедомида и бортезомиба. Результаты проводимого лечения через 3 месяца



Рисунок 3.53 – Гангренозная пиодермия, язвенная форма у Пациентки Г., 71 года.
На фоне неспецифического язвенного колита. Результаты проводимого лечения
через 4,5 месяца



Рисунок 3.54 – Гангренозная пиодермия, язвенная форма у Пациента Н., 45 лет.
Коморбидные заболевания: неспецифический язвенный колит. Результаты
проводимого лечения через 6 месяцев

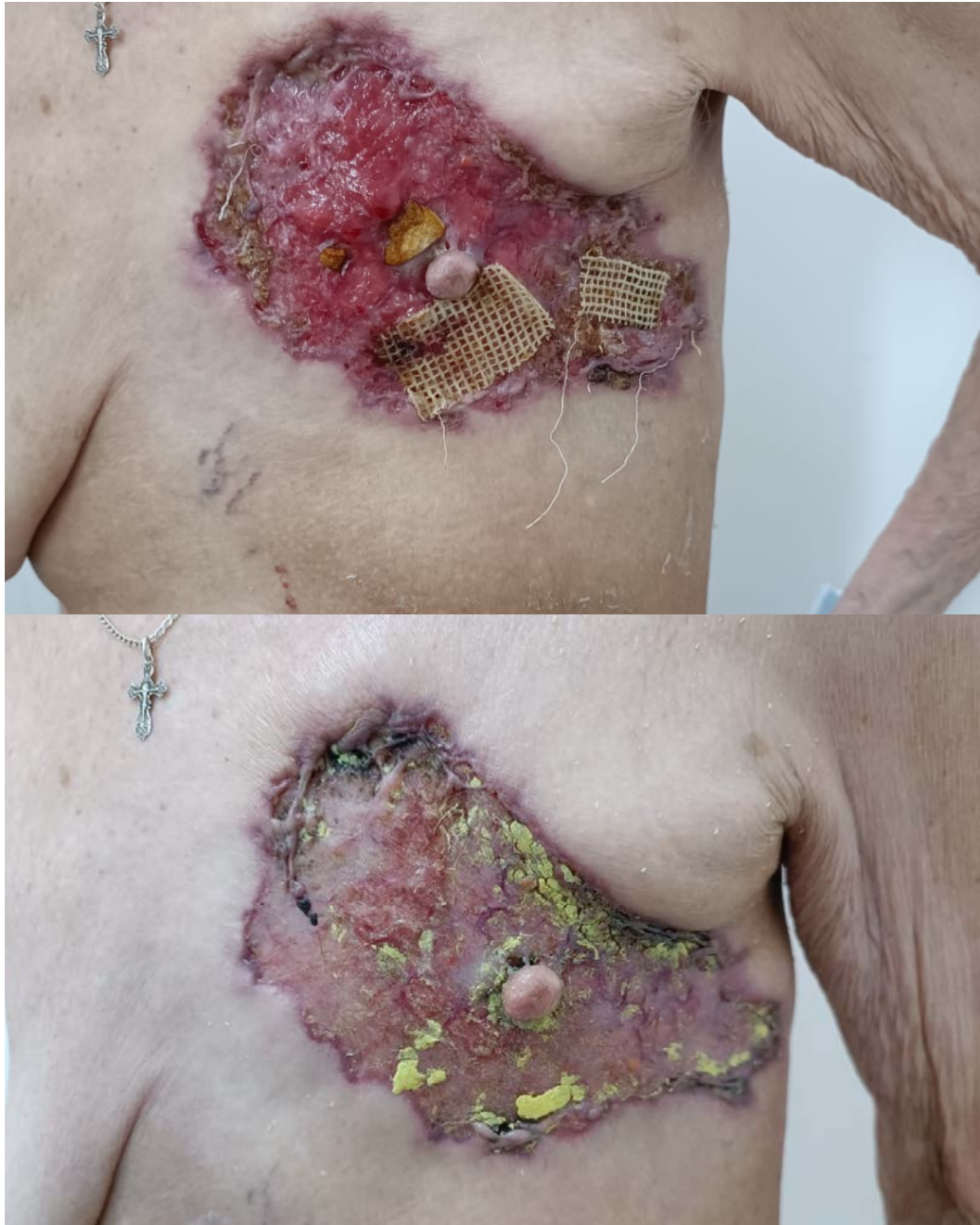


Рисунок 3.55 – Пациентка Б., Гангренозная пиодермия. Результаты проводимого лечения через 1 месяц



Рисунок 3.56 – Гангренозная пиодермия, язвенная форма у Пациента Л., 70 лет.
Результаты проводимого лечения через 1 месяц



Рисунок 3.57 – Гангренозная пиодермия, язвенная форма на фоне онкологического заболевания кишечника у Пациентки Б., 69 лет. До и в процессе лечения (через 6 месяцев после проведенной терапии). Результаты проводимой терапии через 2 месяца

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлено проспективное когортное сравнительное исследование, которое включает в себя 40 пациентов с подтвержденным диагнозом ГП. В связи с редкостью заболевания, собрать большое количество пациентов достаточно сложно, а результаты некоторых исследований неубедительны из-за малых размеров выборки, мета-анализы запутаны многочисленными небольшими сериями случаев и отчетами с разными выводами. Все основные исследования, включающие более 60 пациентов, основаны на ретроспективном анализе [153].

Наиболее частой локализацией высыпаний явились голени (65% случаев). У больных в представленном исследовании наблюдались от 1 до 100 язвенных дефектов, но чаще (53%) язв было около 6 (Me с 95% ДИ (5-13)). Полученные данные аналогичны литературным источникам, в которых продемонстрировано, что заболевание может проявляться как одиночным поражением кожи, так и одновременным появлением нескольких новых очагов, а высыпания чаще локализуются в области голени [159]. Локализация язвенных дефектов в области живота у пациентов с ГП статистически значимо чаще встречалась, чем среди пациентов с другими неинфекционными язвенно-некротическими поражениями кожи ($p \leq 0,05$), а тыльная поверхность стопы оказалась редкой локализацией 5% (n-2) ($p \leq 0,05$).

Травма - является важнейшим инициирующим фактором развития высыпаний при ГП [127]. Феномен патергии наблюдался в представленном проспективном исследовании у 79% пациентов (n-29).

Язвенная (классическая) форма являлась наиболее частой (n-35,88%) с развитием язв от 1 (Min: Me с 95% ДИ 6 (4-12)) до 82 см (Max: Me с 95% ДИ 15 (4-12)) в диаметре с валикообразно-приподнятыми краями багрово-синюшной окраски и зоной эритемы вокруг очага, дно язв покрыто гнойным или гнойно-геморрагическим экссудатом (Рисунок 4.1). Описание классической язвенной формы совпадает с данными других авторов [155].

Однако на основании наблюдений в представленном исследовании можно сделать вывод, что различные формы ГП являются стадиями развития процесса, и поздняя диагностика заболевания может приводить к существенному влиянию на статистические данные по анализу частоты различных клинических форм [192].



Рисунок 4.1 – Гангренозная пиодермия, язвенная форма. Валикообразно-приподнятые края багрово-синюшной окраски (1), зона эритемы вокруг очага (2)

Полученные данные также подтверждают результаты исследований других авторов о классическом профиле пациентов с ГП, включая преобладание женщин и высокую связь с различными ассоциированными заболеваниями, частота которых колеблется от 50-70% [108]. Однако точное Р-значение Хи-квадрат при проверке равенства частот среди наших пациентов составил 0,159, это не позволяет утверждать, что какое-то из ассоциированных заболеваний встречается чаще/реже. Этим объясняются различия встречаемости наиболее частого ассоциированного заболевания в различных выборках. Вариабельность процентного соотношения идиопатических форм (от 20%-30%) ГП по данным разных источников зависит также от того, какие заболевания рассмотрены в качестве ассоциированных [155]. Различные коморбидные состояния были обнаружены более, чем у половины пациентов 68% (n=27), изученных в этом отчете: РА, НЯК, гематологические

заболевания. Встречались и другие коморбидности, реже представленные в литературе, в том числе, аутоиммунный гепатит, неходжскинская лимфома, а ассоциация ГП с синдромом множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН-1), насколько нам известно, представлена впервые. Таким образом, после постановки диагноза ГП необходимо проведение тщательного обследования с целью выявления коморбидного заболевания, лечение которого в некоторых случаях может способствовать рубцеванию язвенных дефектов ГП [40].

ГП может поражать многие внутренние органы, особенно легкие, суставы и пищеварительный тракт. В литературе представлено 47 случаев ГП с поражением легких иногда при отсутствии кожных проявлений; в представленном исследовании наблюдалось еще два случая, при которых симптомы поражения легочной ткани (Рисунок 4.2) развивались раньше кожных проявлений (Рисунок 4.3) [90].



Рисунок 4.2 – Пациент Л. 69 лет. Гангренозная пиодермия. Множественные язвы в области туловища

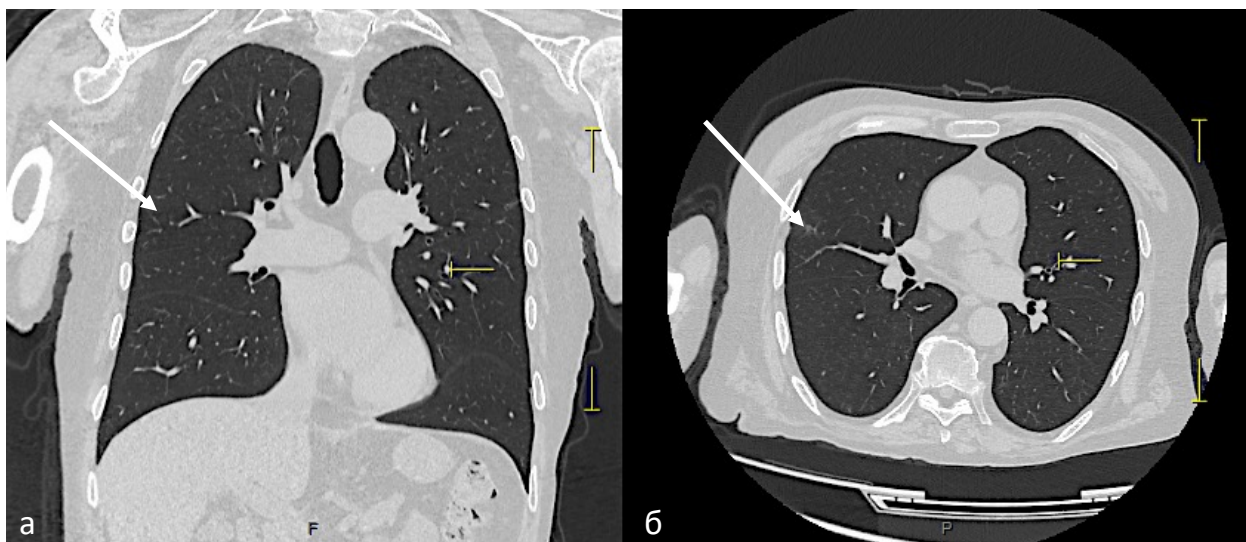


Рисунок 4.3 – Тот же пациент. Внекожная форма ГП с поражением легких. КТ грудной клетки. Коронарная проекция (а) и аксиальная проекция (б), демонстрирующие участки фиброза в верхних долях обоих легких в т.ч типа "матового стекла" очень низкой интенсивности

Лекарственно-индуцированная ГП является редкой кожной реакцией на лекарственные средства, и ее диагностика может быть сложной. В настоящее время представлено несколько групп препаратов которые могут приводить к развитию ГП, среди них алкалоиды (кокаин), ингибиторы тирозинкиназы (иматиниб, сунитиниб, ибрутиниб, гефитиниб), антитиреоидные препараты (пропилурацил), системные ретиноиды (изотретиноин), антикоагулянты прямого действия (эноксапарин), ингибиторы ФНО (этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб), антиметаболиты (азацитидин), антибиотики (ципрофлоксацин), ингибиторы провоспалительных цитокинов, ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-12 (адалимумаб), иммуномодулирующие препараты (леналидомид), а также красный краситель для татуировок [66]. В представленном исследовании наблюдалась четкая связь с приемом леналидомида, бортезомиба, ибрутиниба, ритуксимаба, которые пациенты получали по поводу онкогематологических заболеваний. Отмена препаратов приводила к рубцеванию язв, а повторное их назначение для лечения ассоциированного заболевания - к рецидиву [210]. Исследование возможных механизмов лекарственно-индуцированной ГП, включающих аномальную миграцию и

функцию нейтрофилов, чрезмерное и неадекватное воспаление, апоптоз кератиноцитов и изменение эпигенетических механизмов, поможет лучше понять патогенез ГП и, в конечном итоге, оптимизировать таргетную терапию.

Высокий средний уровень ДИКЖ (Ме с 95% ДИ 20 (20-24 балла)) свидетельствует о сильном или чрезвычайно-сильном влиянии заболевания на качество жизни пациентов с ГП. Кроме того, по результатам проведенного исследования уровень ДИКЖ у пациентов с ГП выше, чем в группе сравнения (Ме с 95 % ДИ 12 (12-20)), что подтверждает тяжесть течения заболевания и необходимость назначения своевременной, адекватной терапии.

Обильная нейтрофильная инфильтрация дермы (у 100% пациентов), с отсутствием ангиоцентричности является основным гистологическим признаком, помогающим установить диагноз ГП [43]. Наличие лейкоцитокластического васкулита всего у 55% пациентов, который по результатам статистической обработки полученных нами данных зависит от длительности существования язвенного дефекта, но не зависит от длительности заболевания в целом подтверждает тот факт, что ангиит при ГП развивается на фоне аутовоспаления и является лишь эпифеноменом. Важно также отметить, что гистопатологические признаки могут варьировать в зависимости от стадии развития процесса, от места откуда берется биоптат в данном поражении, а также от клинической формы [63].

Частота ошибочных диагнозов в дерматологической литературе составляет 30%, среди других специальностей еще больше [151]. По результатам нашего исследования у 60% пациентов диагноз ГП с момента начала заболевания был выставлен спустя больше 6 месяцев (Ме с 95% ДИ (5-13)), а максимальный период составлял 8 лет, что подтверждает сложность диагностики данного заболевания, необходимость освещения проблемы среди врачей других специальностей и проведения дальнейших исследований с целью улучшения диагностического алгоритма. Диагностика заболевания усложняется также отсутствием специфичных для ГП клинических и лабораторных маркеров [193,89]. При сравнении групп (1 и 2) по

количественным показателям статистически значимых различий по частоте встречаемости количества очагов (P - значение перестановочного критерия Колмогорова - Смирнова 0,031), числу локализаций ($P = 0,702$, критерий Колмогорова - Смирнова), количеству обострений ($P = 0,547$, критерий Колмогорова - Смирнова) выявлено не было. На основании расчета точного критерия Хи-квадрат Фишера, было показано, что по категориальным признакам (пол (0,366), провоцирующий фактор в виде травмы (0,001), уровень Д-димера (0,002), наличие лейкоцитокластического васкулита (0,341) группы статистически значимо также не отличались.

Противоречивые данные об эффективности ингибиторов интерлейкина-17 при ГП, а также результаты исследований, свидетельствующих о развитии или обострении воспалительных заболеваний кишечника - одного из частых ассоциированных заболеваний, у пациентов, получающих терапию анти-ИЛ-17 по поводу псориаза, ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита, свидетельствуют о неоднозначной роли данного провоспалительного цитокина в развитии заболевания [150,184]. Полученные нами результаты, повышение уровня ИЛ-17 всего у 5 пациентов (n-14), подтверждают вышесказанное и требуют дополнительных исследований [14].

В соответствии с целью исследования была проведена оценка способности диагностического теста «алармин S100A12» (кальгранулин С) распознавать наличие или отсутствие ГП с применением ROC - анализа. Показано, что диагностическая способность теста хорошая (нижняя граница 95% ДИ превышает 0,7, т.е более 70% объектов классифицируются верно). Оптимальная точка отсечения (значение теста, наилучшим образом разделяющая больных с ГП и пациентов с другими язвенно-некротическими поражениями кожи), составила 785 нг/мл. При выполнении оценки качества диагностического теста, показано, что тест информативный, но обладает низкой чувствительностью и специфичностью. Таким образом, повышенный уровень S100A12 не всегда свидетельствует о наличии ГП, однако $S100A12 \leq 120$ нг/мл (нормальное значение) исключает диагноз. Было также

продемонстрировано, что способность сывороточного алармина S100A12 предсказывать ГП может повышаться в связи с распространенностью заболевания.

Был проведен сравнительный анализ S100A12 до и после лечения у пациентов с ГП при помощи парного критерия Стьюдента. Показано, что уровень S100A12 у пациентов в период ремиссии ниже (среднее значение в группе 504 (429-581) нг/мл), чем до проводимого лечения (среднее значение в группе 896 (839-954) нг/мл) ($p < 0,05$). Однако, важно отметить, что и до лечения, и в период клинической ремиссии S100A12 у пациентов с ГП (1 группа) был выше 120 нг/мл (нормальные значения).

Выявление показателей, взаимосвязанных с изменением уровня S100A12 среди пациентов 1 группы (ГП) с наличием или отсутствием клинической ремиссии на фоне проводимой терапии, продемонстрировало, что наличие клинической ремиссии сопровождается большим, абсолютным снижением уровня S100A12 (p -значение двустороннее перестановочное 0,004). Взаимосвязь абсолютного снижения S100A12 в подгруппах, выделенных по другим признакам (пол, наличие провоцирующих факторов в виде травмы или приема лекарственных препаратов, наличие/отсутствие васкулита, тип лечения, клиническая форма, наличие коморбидного заболевания) отсутствовала. Подводя итоги, можно сделать вывод, что сывороточный S100A12 можно использовать в качестве критерия оценки активности ГП и при мониторинге эффективности проводимой терапии. Рассчитать точный разделяющий уровень S100A12 для подгрупп с наличием/отсутствием клинической ремиссии не представляется возможным в связи с небольшой численностью групп.

Учитывая частоту рецидивов среди изученных пациентов за период наблюдения, было проведено исследование уровня сывороточного S100A12 в подгруппах с наличием/отсутствием рецидивов. Результаты показали, что у пациентов без рецидивов уровень S100A12 на фоне проводимого лечения снижался сильнее, а после проведенного лечения среднее/медианное значение

S100A12 у пациентов с рецидивами был значительно выше ($p \leq 0,005$). Таким образом, высокий уровень сывороточного S100A12 у пациентов с клинической ремиссией свидетельствует о сохраняющемся системном аутовоспалении (субклиническое течение воспаления), может являться маркером усиления проводимого лечения и обоснования своевременного назначения таргетной терапии. Расчет целевого уровня S100A12 не представляется возможным в связи с небольшой численностью выборки.

В настоящей работе был проведен анализ экспрессии мРНК генов Toll-like рецепторов 2 и 4 типа (пациенты 1 группы n-14, пациенты второй группы n-6) на уровне лейкоцитов периферической крови. Во всех образцах среди пациентов с ГП (1 группа) была обнаружена экспрессия исследуемых генов, причем относительный уровень мРНК TLR4 (Me с 95% ДИ - 1,758 (1,522-2,295)) был выше, чем TLR2 (Me с 95% ДИ - 0,911 (0,800-1,320)). При сравнении группы больных с ГП и группы сравнения, продемонстрировано, что уровень экспрессии TLR2 и TLR4 в группе сравнения (группа 2) был ниже, чем у пациентов с ГП (группа 1) ($p < 0,005$). Таким образом, представленные изменения уровня экспрессии мРНК генов TLR-2 и TLR-4 на циркулирующих лейкоцитах у пациентов с гангренозной пиодермией (группа 1) подтверждают их вовлеченность в иммунопатогенез ГП, системный характер аутовоспаления и могут служить многообещающими маркерами для прогнозирования течения заболевания и в будущем рассматриваться в качестве терапевтической мишени.

С целью оценки взаимосвязи уровня экспрессии мРНК генов TLR4 и TLR2 с содержанием S100A12 был проведен корреляционный анализ показателей в каждой группе. Выявлено, что имеются прямые взаимосвязи между уровнем сывороточного S100A12 и экспрессией мРНК гена TLR2 ($r=0,58$, P значение VS-MPR=0,004), а также прямая корреляционная связь уровней экспрессии мРНК генов TLR2 и TLR4 между собой ($r=0,73$, P значение VS-MPR=0,007). Выраженная экспрессия TLR2 и TLR4 как ключевых компонентов врожденного иммунитета может отражать как их

активацию в результате связывания лигандов (вторичная активация) так и один из механизмов генетической предрасположенности.

Лечение ГП часто является эмпирическим из-за отсутствия рандомизированных контролируемых исследований. На ранней стадии высыпания могут регрессировать с помощью местных кортикостероидов или их внутрочагового введения [208]. При агрессивных поражениях системные ГКС (0,5-1.0 мг/кг с сутки) остаются наиболее эффективными, безопасными и доступными препаратами. Азатиоприн, сульфасалазин, и циклоспорин А представляют собой альтернативные методы лечения и должны применяться совместно с ГКС оказывая стероидсберегающее действие, тем самым снижая токсичность, связанную с высокой дозировкой и длительным применением ГКС [113]. В качестве основного метода комбинированной терапии у наших больных мы применяли сочетание системных ГКС с азатиоприном (n-25), учитывая его низкий терапевтический индекс, ассоциированные заболевания и сопутствующую патологию больных.

Полная клиническая ремиссия на фоне проводимого лечения отмечалась у 65% пациентов (n-26). Кроме того, абсолютное снижение уровня S100A12 у пациентов с клинической ремиссией, и отсутствие взаимосвязи его снижения с другими исследованными признаками, свидетельствует о способности проводимой терапии подавлять системное аутовоспаление. Осложнения на фоне проводимого лечения у наблюдаемых больных развивались редко (точное P-значение Хи-квадрат Фишера $9,0 \cdot 10^{-13}$) и не зависели от типа лечения. Из-за малой численности валидных пациентов и необходимостью сравнения эффективности разных типов лечения были выделены 2 группы: преднизолон + азатиоприн / другие методы лечения. Статистически значимых оснований, что какой-то тип лечения более эффективен, не выявлено (P-значение точного критерия Фишера 0,310), что может быть следствием недостаточной численности групп. На основании вышеизложенного, можно сделать вывод, что метод комбинированной терапии с применением

азатиоприна и преднизолона является эффективным и безопасным методом лечения при ГП.

ВЫВОДЫ

1. Результаты, полученные в ходе клинико-anamнестического исследования, показали, что средняя длительность заболевания до постановки диагноза - 15 месяцев (Me с 95% ДИ 9-21 месяцев). Различные формы ГП, вероятно, являются стадиями развития процесса и связаны с диагностикой дерматоза на поздних стадиях. Частота ошибочных диагнозов составляет 24 случая (60%). Одновременное существование очагов на различных участках тела у 21 пациента (53%). Феномен патергии положительный у 29 пациентов (73%). Коморбидные заболевания встречаются у 27 пациентов (68%). ДИКЖ обследованных пациентов составляет от 8 до 30 баллов (Me 20), что подтверждает тяжелое течение заболевания и указывает на необходимость тщательного обследования. Обильная нейтрофильная инфильтрация дермы выявлена у 40 пациентов (100%), из них в сочетании с лейкоцитокластическим васкулитом у 22 пациентов (55 %), что зависит от длительности существования язвенного дефекта и является важным диагностическим маркером.
2. Кальгранулин С (алармин S100A12) является маркером аутовоспаления при ГП: уровень S100A12 в фазу активности у пациентов с ГП был значимо выше, чем у больных в группе сравнения. Диагностически эффективное значение составляет ≥ 785 нг/мл.
3. Кальгранулин С (алармин S100A12) является прогностическим маркером эффективности проводимой терапии при ГП. У больных с тяжелым рецидивирующим течением заболевания уровень S100A12 достоверно выше, чем у больных без рецидивов ($p \leq 0,005$), что указывает на необходимость усиления терапии за счет присоединения препаратов таргетной терапии (ГИБП).
4. Экспрессия мРНК Toll-like рецепторов 2 и 4 типа статистически значимо повышена у пациентов с ГП ($p \leq 0,0005$ и $0,0002$ соответственно), что свидетельствует об активации факторов врожденного иммунитета при

развитии ГП. TLR2 и TLR4 могут рассматриваться перспективными маркерами прогноза течения заболевания и в дальнейшем - возможными терапевтическими мишенями. Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем сывороточного S100A12 и экспрессией мРНК гена TLR2 ($r=0,58$, P значение VS-MPR=0,004).

5. Комбинированная терапия с применением преднизолона (не менее 0.5 мг/кг) и азатиоприна (100мг/сут) (n-25) показала высокую эффективность и безопасность при лечении гангренозной пиодермии. Уровень кальгранулин С (алармин S100A12) статистически значимо снижался после проведенного лечения ($p \leq 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Гангренозную пиодермию следует рассматривать у любого пациента с болезненными, быстро прогрессирующими (до 2-х см в диаметре за сутки), стерильными язвенно-некротическими поражениями кожи различной локализации, которые не реагируют на длительную антибиотикотерапию, так как только полностью своевременная, адекватная терапия играет решающую роль в исходе этого жизнеугрожающего заболевания.
2. Диагностический алгоритм для верификации ГП должен включать проведение патогистологического исследования краевой зоны высыпаний с целью выявления обильной нейтрофильной инфильтрации дермы и гиподермы, наличие лейкоцитокластического васкулита не является патогномоничным признаком заболевания и развивается при длительном существовании язвенных дефектов (≥ 2 -х месяцев).
3. У пациентов с ГП необходимо проведение тщательного обследования для выявления коморбидного заболевания, лечение которого в большинстве случаев способствует рубцеванию язвенных дефектов ГП.
4. Исследование уровня кальгранулина С (алармин S100A12) необходимо проводить у пациентов с ГП для верификации диагноза ($S100A12 \leq 120$ нг/мл исключает диагноз ГП) оценки эффективности проводимого лечения и обоснования необходимости назначения таргетной терапии (генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП)).
5. Для лечения ГП необходимо применение системных ГКС в дозировке не менее 0.5 мг/кг, совместно с азатиоприном в дозировке 100 мг/сут в качестве стероидсберегающего агента, для усиления терапевтического эффекта ГКС и уменьшения риска развития нежелательных явлений их применения.
6. Наружная терапия при ГП имеет важное значение с целью создания оптимальных условий для рубцевания язвенно-некротических поражений. Сочетание системного лечения и адекватной местной терапии позволяет добиться лучших клинических результатов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АВЗ - аутовоспалительные заболевания
- АКЛ - антитела к кардиолипину
- АНА - антинуклеарные антитела
- АФА - антифосфолипидные антитела
- АФС - антифосфолипидный синдром
- ВВИГ - внутривенный иммуноглобулин
- ВЗК - воспалительные заболевания кишечника
- ГИБП - генно-инженерные биологические препараты
- ГКС - системные глюкокортикостероиды
- ГМА - адсорбционный аферез гранулоцитов и моноцитов
- ГП - гангренозная пиодермия (*pyoderma gangrenosum*)
- ДИ - доверительные интервалы
- ДИКЖ - дерматологический индекс качества жизни
- ММФ - микофенолата мофетил
- мРНК - матричная рибонуклеиновая кислота
- МЭН-1 синдром - синдром множественных эндокринных неоплазий
- НД - нейтрофильные дерматозы
- НЯК - неспецифический язвенный колит
- пАНЦА - перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела
- РА - ревматоидный артрит
- РФ - ревматоидный фактор
- СОЭ - скорость оседания эритроцитов
- СРБ - С-реактивный белок
- ТРОД (NPWT) - терапия ран отрицательным давлением
- ФНО α (TNF α) - фактор некроза опухоли альфа
- ХАН - хроническая артериальная недостаточность
- ХВН - хроническая венозная недостаточность
- цАМФ - циклическая аденозинмонофосфатаза

цАНЦА - цитоплазматические антинейтрофильные цитоплазматические антитела

CASP-1 - каспаза 1

DAMPs - молекулярные паттерны ассоциированные с повреждением

IL(ИЛ) - интерлейкин

MMP - матриксные металлопротеиназы

NLR - NOD - подобные рецепторы

PAMPs - патоген ассоциированные молекулярные паттерны

SYK - тирозинкиназа селезенки

TLR - Toll-рецепторы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адашкевич, В.П. Гангренозная пиодермия: современное состояние проблемы / В.П. Адашкевич. – DOI 10.26442/20751753.2021.8.201054. – Текст : непосредственный // Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23, № 8. – С. 603-608.
2. Гангренозная пиодермия, имитирующая гранулематоз с полиангиитом: клинический случай и обзор литературы / О.Ю. Олисова, Н.П. Теплюк, О.В. Грабовская [и др.]. – DOI 10.25208/vdv1386. – Текст : непосредственный // Вестник дерматологии и венерологии. – 2023. – Т. 99, № 2. – С. 70-79.
3. «Гангренозная пиодермия» как хирургическая проблема / В.М. Седов, Д.Ю. Андреев, Б. А. Парамонов [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2010. – Т. 169, № 3. – С. 111-116.
4. Гангренозная пиодермия – междисциплинарная проблема / М. А. Уфимцева, Ю.М. Бочкарев, С.А. Чернядьев [и др.]. – DOI 10.24884/0042-4625-2020-179-3-95-99. – Текст : непосредственный // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2020. – Т. 179, № 3. – С. 95-99.
5. Гангренозная пиодермия: опыт обследования и лечения / Н.П. Теплюк, О.В. Грабовская, Д.Т. Кусраева, В.А. Варшавский. – DOI 10.17816/dv105685. – Текст : непосредственный // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2022. – Т. 25, № 1. – С. 61-72.
6. Егудина, Е.Д. Нейтрофильные дерматозы: Свит-синдром и гангренозная пиодермия. Обзор литературы и собственные клинические наблюдения / Е.Д. Егудина, С.А. Триполка, И.Ю. Головач. – DOI 10.30978/UJDVK2020-1-103. – Текст : непосредственный // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. – 2020. – № 1(76). – С. 103-117.
7. К вопросу классификации васкулитов кожи / А.В. Самцов, В.Р. Хайрутдинов, Е.В. Соколовская, [и др.]. – DOI: 10.25208/vdv1258. – Текст : электронный // Вестник дерматологии и венерологии. – 2021. – Т. 97, № 4. – Р. 48-59. – URL: <https://vestnikdv.ru/jour/article/viewFile/1258/pdf> (дата обращения: 18.04.2024).

8. Классификация длительно не заживающих и хронических ран (язв) нижних конечностей / П.И. Толстых, О.Б. Тамразова, А.В. Гейниц [и др.]. – Текст : непосредственный // Лазерная медицина. – 2012. – Т. 16, № 3. – С. 53-56.
9. Кочергин, Н.Г. Дерматологическое качество жизни как психосоматический симптом дерматоза / Н.Г. Кочергин, Л.М. Смирнова. – Текст : непосредственный // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2006. – № 4. – С. 11-15.
10. Кусраева, Д.Т. К вопросу о дифференциальной диагностике гангренозной пиодермии / Д.Т. Кусраева, О.В. Грабовская. – Текст : непосредственный // Рахмановские чтения : Современная дерматовенерология и междисциплинарные связи : сборник тезисов XXXVII научно-практической конференции с международным участием (Москва, 30-31 января 2020 г.) / Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Сеченовский университет). – Москва : Практическая медицина, 2020. – С. 41-43.
11. Кусраева, Д.Т. Нейтрофильные дерматозы / Д.Т. Кусраева, О.В. Грабовская. – Текст : непосредственный // Иллюстрированное руководство по дерматологии. Для подготовки врачей к аккредитации / под редакцией О.Ю. Олисовой, Н.П. Теплюк ; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. – С. 251-257.
12. Множественные болезненные язвенно-некротические поражения в области нижних конечностей / Н.П. Теплюк, О.В. Грабовская, Д.Т. Кусраева, В.А. Варшавский. – DOI: 10.17816/dv48903. – Текст : непосредственный // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2020. – Т. 23, № 3. – С. 197-198.
13. Моисеев, С. В. Дифференциальный диагноз системных аутовоспалительных заболеваний / С.В. Моисеев, В.В. Рамеев. – DOI:

10.32756/0869-5490-2022-2-5-13. – Текст : непосредственный // Клиническая фармакология и терапия. – 2022. – Т. 31, № 2. – С. 5-13.

14. Олисова, О.Ю. Ингибиторы ИЛ-17А в лечении псориаза ногтей / О.Ю. Олисова, В.О. Никурадзе, М.А. Королева. – DOI: 10.17816/dv79481. – Текст : непосредственный // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2021. – Т. 24, № 4. – С. 347-354.

15. Применение метода локального отрицательного давления в комплексном лечении острых гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей / В.Н. Оболенский, А.А. Ермолов, Л.С. Аронов [и др.]. – Текст : непосредственный // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2012. – № 12. – С. 50-55.

16. Рамеев, В.В. Системный амилоидоз на современном этапе: роль поражения почек в прогрессировании заболевания, пути оптимизации диагностики и улучшения прогноза : специальность 14.01.29 «Нефрология» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Рамеев Вилен Вилевич ; ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2020. – 228 с. – Текст : непосредственный.

17. Случай клинического наблюдения гангренозной пиодермии / О.В. Грабовская, Н.П. Теплюк, Д.Т. Кусраева, В.А. Варшавский. – Текст : непосредственный // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2019. – Т. 22, № 5-6. – С. 161-166.

18. Сосудистые болезни кожи / А.В. Самцов, И.Э. Белоусова, В.Р. Хайрутдинов, А.В. Патрушев. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 200 с. – ISBN 978-5-9704-7059-6. – Текст : непосредственный.

19. Сывороточный кальгранулин С – высокочувствительный показатель активности аутовоспаления у больных семейными периодическими лихорадками / М.В. Богданова, В.В. Рамеев, Л.В. Козловская [и др.]. – DOI:

10.17116/terarkh201688658-64. – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 6. – С. 58-64.

20. Тавитова, А.Р. Клинико-патогенетическая оценка эффективности терапии метотрексатом несегментарного витилиго : специальность 03.01.23 «Дерматовенерология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Тавитова Алана Руслановна ; ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2023. – 119 с. – Текст : непосредственный.

21. 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.]. – DOI: 10.17816/dv111864. – Текст : непосредственный // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2022. – Т. 25, № 5. – С. 373-380.

22. Хаитов, Р.М. Наука об иммунитете – современные тренды / Р.М. Хаитов, Г.А. Игнатьева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 784 с. – ISBN 978-5-9704-7278-1. – Текст : непосредственный.

23. 044 Safety and efficacy of anti-IL-17 (Secukinumab) for the treatment of pyoderma gangrenosum / F. Lauffer, P. Seiringer, D. Rogner, [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jid.2021.08.046. – Text : unmediated // Journal of Investigative Dermatology. – 2021. – Vol. 141, № 10. – P. 156.

24. A Comprehensive Review of Neutrophilic Diseases / A. V. Marzano, A. Borghi, D. Wallach, M. Cugno. – DOI: 10.1007/s12016-017-8621-8. – Text : unmediated // Clinical Reviews in Allergy & Immunology. – 2018. – Vol. 54, № 1. – P. 114-130.

25. A dermatologic perspective on autoinflammatory diseases / A. V. Marzano, G. Damiani, G. Genovese, M. Gattorno. – Text : unmediated // Clinical and Experimental Rheumatology. – 2018. – Vol. 36. – Suppl 110(1). – P. 32-38.

26. A favourable response to surgical intervention and hyperbaric oxygen therapy in pyoderma gangrenosum / I. Altunay, A. Kucukunal, S. Sarikaya, G. T. Demirci.

- DOI: 10.1111/j.1742-481X.2012.01102.x. – Text : unmediated // International Wound Journal. – 2014. – Vol. 11, № 4. – P. 350-353.
27. A novel secretory pathway for interleukin-1 beta, a protein lacking a signal sequence / A. Rubartelli, F. Cozzolino, M. Talio, R. Sitia. – DOI: 10.1002/j.1460-2075.1990.tb08268.x. – Text : unmediated // The EMBO Journal. – 1990. – Vol. 9, № 5. – P. 1503-1510.
28. Afifi, L. Management of Classic Ulcerative Pyoderma Gangrenosum / L. Afifi, A. G. Ortega-Loayza, K. Shinkai. – DOI: 10.12788/cutis.0076. – Text : unmediated // Cutis. – 2020. – Vol. 106, № 3. – P. 119-123.
29. Agarwal, A. Systematic review: IBD-associated pyoderma gangrenosum in the biologic era, the response to therapy / A. Agarwal, J. M. Andrews. – DOI: 10.1111/apt.12431. – Text : unmediated // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. – 2013. – Vol. 38, № 6. – P. 563-572.
30. Ahn, C. Pyoderma gangrenosum: a review of pathogenesis and treatment / C. Ahn, D. Negus, W. Huang. – DOI: 10.1080/1744666X.2018.1438269. – Text : unmediated // Expert Review of Clinical Immunology. – 2018. – Vol. 14, № 3. – P. 225-233.
31. Ahronowitz, I. Etiology and Management of Pyoderma Gangrenosum: A Comprehensive Review / I. Ahronowitz, J. Harp, K. Shinkai. – DOI: 10.2165/11595240-000000000-00000. – Text : unmediated // American Journal of Clinical Dermatology. – 2012. – Vol. 13, № 3. – P. 191-211.
32. Alteration in the Gene Encoding Protein Tyrosine Phosphatase Nonreceptor Type 6 (PTPN6/SHP1) May Contribute to Neutrophilic Dermatoses / A. B. Nesterovitch, Z. Gyorfy, M. D. Hoffman, [et al.]. – DOI: 10.1016/j.ajpath.2010.12.035. – Text : unmediated // The American Journal of Pathology. – 2011. – Vol. 178, № 4. – P. 1434-1441.
33. Amor, K. T. The use of cyclosporine in dermatology: Part I / K. T. Amor, C. Ryan, A. Menter. – DOI: 10.1016/j.jaad.2010.02.063 – Text : unmediated // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2010. – Vol. 63, № 6. – P. 925-946.

34. Anceriz, N. S100A9 mediates neutrophil adhesion to fibronectin through activation of β 2 integrins / N. Anceriz, K. Vandal, P. A. Tessier. – DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.12.203. – Text : unmediated // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2007. – Vol. 354, № 1. – P. 84-89.
35. Antimicrobial actions of calcium binding leucocyte L1 protein, calprotectin / M. Steinbakk, C. F. Naess-Andresen, E. Lingaas, [et al.]. – DOI: 10.1016/0140-6736(90)93237-j. – Text : unmediated // The Lancet. – 1990. – Vol. 336, № 8718. – P. 763-765.
36. Autoantibodies as diagnostic markers and potential drivers of inflammation in ulcerative colitis / H. Jodeleit, L. Milchram, R. Soldo, [et al.]. – DOI: 10.1371/journal.pone.0228615. – Text : unmediated // PLOS ONE. – 2020. – Vol. 15, № 2. – P. 0228615.
37. Autoantibodies Present in Hidradenitis Suppurativa Correlate with Disease Severity and Promote the Release of Proinflammatory Cytokines in Macrophages / C. Carmona-Rivera, L. J. O'Neil, E. Patino-Martinez, [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jid.2021.07.187. – Text : unmediated // Journal of Investigative Dermatology. – 2022. – Vol. 142. – P. 924-935.
38. Autoinflammation in pyoderma gangrenosum and its syndromic form (pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis) / A. V. Marzano, G. Damiani, I. Ceccherini, [et al.]. – DOI: 10.1111/bjd.15226. – Text : unmediated // British Journal of Dermatology. – 2017. – Vol. 176, № 6. – P. 1588-1598.
39. Barnett, M. H. Relapsing and remitting multiple sclerosis: Pathology of the newly forming lesion / M. H. Barnett, J. W. Prineas. – DOI: 10.1002/ana.20016. – Text : unmediated // Annals of Neurology. – 2004. – Vol. 55, № 4. – P. 458-468.
40. Beber, A. A. C. Pyoderma gangrenosum associated with rheumatoid arthritis: a case report / A. A. C. Beber. – DOI: 10.1016/j.rbr.2013.02.004. – Text : unmediated // Revista Brasileira de Reumatologia. – 2014. – Vol. 54, № 4. – P. 322-325.
41. Ben Abdallah, H. Comorbidities, mortality and survival in patients with pyoderma gangrenosum: a Danish nationwide registry-nested case-control study /

- H. B. Abdallah, R. Bech, K. Fogh. – DOI: 10.1016/j.rbr.2013.02.004. – Text : unmediated // *British Journal of Dermatology*. – 2021. – Vol. 185, № 6. – P. 1169-1175.
42. Benjamin, D. J. Three Recommendations for Improving the Use of p -Values / D. J. Benjamin, J. O. Berger. – DOI: 10.1080/00031305.2018.1543135. – Text : unmediated // *The American Statistician*. – 2019. – Vol. 73, Sup. 1. – P. 186-191.
43. Billings, S. D. Common and critical inflammatory dermatoses every pathologist should know / S. D. Billings. – DOI: 10.1038/s41379-019-0400-z. – Text : unmediated // *Modern Pathology*. – 2019. – Vol. 33, Suppl.1. – P. 107-117.
44. Biologics and immunoglobulins in the treatment of pyoderma gangrenosum – analysis of 52 patients / K. Herberger, J. Dissemond, S. Brüggestrat, [et al.]. – DOI: 10.1111/ddg.13741. – Text : unmediated // *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. – 2019. – Vol.17, № 1. – P. 32-41.
45. Biondi, M. Genus-group names of Afrotropical flea beetles (Coleoptera: Chrysomelidae: Alticinae): Annotated catalogue and biogeographical notes / M. Biondi, P. D'Alessandro. – DOI: 10.14411/eje.2010.049. – Text : unmediated // *European Journal of Entomology*. – 2010. – Vol. 107. – P. 401-424.
46. Broen, J. C. A. Mycophenolate mofetil, azathioprine and tacrolimus: mechanisms in rheumatology / J. C. A. Broen, J. M. van Laar. – DOI: 10.1038/s41584-020-0374-8. – Text : unmediated // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2020. – Vol. 16, № 3. – P. 167-178.
47. Ca²⁺ Signaling and Intracellular Ca²⁺ Binding Proteins / I. Niki, H. Yokokura, T. Sudo, M. Kato, [et al.]. – DOI: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a021466. – Text : unmediated // *Journal of Biochemistry*. – 1996. – Vol. 120, № 4. – P. 685-698.
48. Caproni, M. The Treg/Th17 cell ratio is reduced in the skin lesions of patients with pyoderma gangrenosum / M. Caproni, E. Antiga, W. Volpi. – DOI: 10.1111/bjd.13670. – Text : unmediated // *British Journal of Dermatology*. – 2015. – Vol. 173, № 1. – P. 275-278.

49. Chemotherapy-induced ulcerative necrotic skin lesions: clinical cases of pyoderma gangrenosum on the background of targeted therapy for hematologic disorders : Abstracts 32 nd Congress of the ESP and XXXIII International Congress of the IAP 2020 (Glasgow, Scotland, 5-9 December 2020) / D. T. Kusraeva, O. V. Grabovskaya, O. Y. Olisova [et al.]. – DOI: 10.1007/s00428-020-02938-x. – Text : electronic // *Virchovs Archiv: an International Journal of Pathology*. – 2020. – Vol. 477 (Suppl. 1). – P. 244. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00428-020-02938-x> (date of treatment: 18.04.2024).
50. Choong, D. J. Does tocilizumab have a role in dermatology? A review of clinical applications, its adverse side effects and practical considerations / D. J. Choong, E. Tan. – DOI: 10.1111/dth.14990. – Text : unmediated // *Dermatologic Therapy*. – 2021. – Vol. 34, № 4. – P.14490.
51. Chronic Leg Ulceration Associated with Polycythemia Vera Responding to Ruxolitinib (Jakafi®) / V. K. Shanmugam, S. McNish, N. Shara, [et al.]. – DOI: 10.1053/j.jfas.2013.07.003. – Text : unmediated // *The Journal of Foot and Ankle Surgery*. – 2013. – Vol. 52, № 6. – P. 781-785.
52. 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.]. – DOI: 10.3389/fimmu.2017.01980. – Text : unmediated // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – Vol. 8. – P. 1980.
53. Clinical and biochemical landmarks in systemic autoinflammatory diseases / L. Cantarini, D. Rigante, M. G. Brizi, [et al.]. – DOI: 10.3109/07853890.2011.598546. – Text : unmediated // *Annals of Medicine*. – 2012. – Vol. 44, № 7. – P. 664-673.
54. 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.]. – DOI: 10.1111/bjd.18877. – Text : unmediated // *British Journal of Dermatology*. – 2020. – Vol.183, № 1. – P. 176-178.

55. Clinical manifestations and treatment outcomes of pyoderma gangrenosum following rituximab exposure: A systematic review / D. Croitoru, N. Nathanielsz, K. Seigel, [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jaad.2021.12.028. – Text : unmediated // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2022. – Vol. 87, № 3. – P. 655-656.
56. Comparison of Three Diagnostic Frameworks for Pyoderma Gangrenosum / C. Haag, T. Hansen, T. Hajar, [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jid.2020.04.019. – Text : unmediated // Journal of Investigative Dermatology. – 2021. – Vol.141, № 1. – P. 59-63.
57. Complement Deficiency Promotes Cutaneous Wound Healing in Mice / S. Rafail, I. Kourtzelis, P. G. Foukas, [et al.]. – DOI: 10.4049/jimmunol.1402354. – Text : unmediated // The Journal of Immunology. – 2015. – Vol. 194, № 3. – P. 1285-1291.
58. Cronstein, B. N. Methotrexate and its mechanisms of action in inflammatory arthritis / B. N. Cronstein, T. M. Aune. – DOI: 10.1038/s41584-020-0373-9. – Text : unmediated // Nature Reviews Rheumatology. – 2020. – Vol. 16, № 3. – P. 145-154.
59. Cugno, M. PAPA, PASH and PAPASH Syndromes: Pathophysiology, Presentation and Treatment / M. Cugno, A. Borghi, A. V. Marzano. – DOI: 10.1007/s40257-017-0265-1. – Text : unmediated // American Journal of Clinical Dermatology. – 2017. – Vol. 18, № 4. – P. 555-562.
60. Cytokine and Chemokine Profile in Amicrobial Pustulosis of the Folds : Evidence for Autoinflammation / A. V. Marzano, S. Tavecchio, E. Berti, [et al.]. – DOI: 10.1097/MD.0000000000002301. – Text : electronic // Medicine. – 2015. – Vol. 94, № 50. – URL: <https://air.unimi.it/retrieve/handle/2434/354772/522049/Medicine-dic-2015.pdf> (date of treatment: 18.04.2024).
61. DaCunha, M. Pyoderma gangrenosum controlled with rituximab / M. DaCunha, S. Siscos, M. Downing. – DOI: 10.1016/j.jdcr.2019.04.019. – Text : unmediated // JAAD Case Reports. – 2019. – Vol. 5, № 7. – P. 593-595.
62. De Zwaan, S. E. Treatment of refractory pyoderma gangrenosum with intravenous immunoglobulin / S. E. De Zwaan, H. J. Iland, D. L. Damian. – DOI:

10.1111/j.1440-0960.2008.00506.x. – Text : unmediated // Australasian Journal of Dermatology. – 2009. – Vol. 50, № 1. – P. 56-59.

63. Dermatologic and Dermatopathologic Features of Monogenic Autoinflammatory Diseases / I. Figueras-Nart, J. M. Mascaró Jr., X. Solanich, J. Hernández-Rodríguez. – DOI: 10.3389/fimmu.2019.02448. – Text : unmediated // Frontiers in Immunology. – 2019. – Vol. 10. – P. 2448.

64. Diagnostic Criteria of Ulcerative Pyoderma Gangrenosum A Delphi Consensus of International Experts / E. Maverakis, C. Ma, K. Shinkai, [et al.]. – DOI: 10.1001/jamadermatol.2017.5980. – Text : unmediated. – 2018. – Vol. 154, № 4. – P. 461-466.

65. Drug management of neutrophilic dermatoses / S. Garcovich, C. De Simone, E. Berti, A. V. Marzano. – DOI: 10.1080/17512433.2017.1356719. – Text : unmediated // Expert Review of Clinical Pharmacology. – 2017. – Vol. 10, № 10. – P.1119-1128.

66. Drug-Induced Pyoderma Gangrenosum: A Review / J. Y. Wang, L. E. French, N. H. Shear, [et al.]. – DOI: 10.1007/s40257-017-0308-7. – Text : unmediated // American Journal of Clinical Dermatology. – 2018. – Vol. 19, № 1. – P. 67-77.

67. Effectiveness of Mycophenolic Acid in Refractory Pyoderma Gangrenosum / H. Husein-ElAhmed, J. L. Callejas-Rubio, R. Ríos Fernandez, N. O. Centeno. – DOI: 10.1097/RHU.0b013e3181f6059f. – Text : unmediated // Journal of Clinical Rheumatology. – 2010. – Vol. 16, № 7. – P. 346-347.

68. Effectiveness of systemic treatments for pyoderma gangrenosum: a systematic review of observational studies and clinical trials / A. C. R. Partridge, J. W. Bai, C. F. Rosen, [et al.]. – DOI: 10.1111/bjd.16485. – Text : unmediated // British Journal of Dermatology. – 2018. – Vol. 179, № 2. – P. 190-195.

69. Efficacy of FK 506 in the Treatment of Recalcitrant Pyoderma Gangrenosum / K. Abu-Elmagd, B. V. Jegasothy, C. D. Ackerman, [et al.]. – Text : unmediated // Transplantation Proceedings. – 1991. – Vol. 23, № 6. – P. 3328-3329.

70. Efficacy of non-surgical monotherapies for hidradenitis suppurativa: a systematic review and network meta-analyses of randomized trials / A. K. Gupta, N.

H. Shear, V. Piguet, M. A. Bamimore. – DOI: 10.1080/09546634.2021.1927949. – Text : unmediated // Journal of Dermatological Treatment. – 2022. – Vol. 33, № 4. – P. 2149-2160.

71. Epidemiology of pyoderma gangrenosum: Results from an Italian prospective multicentre study / P. Monari, R. Moro, A. Motolese, [et al.]. – DOI: 10.1111/iwj.12939. – Text : unmediated // International Wound Journal. – 2018. Vol. 15, № 6. – P. 875-879.

72. Ets-2 deletion in myeloid cells attenuates IL-1 α -mediated inflammatory disease caused by a Ptpn6 point mutation / S. Tartej, P. Gurung, R. Karki, [et al.]. – DOI: 10.1038/s41423-020-0398-7. – Text : unmediated // Cellular & Molecular Immunology. – 2021. – Vol. 18, № 7. – P. 1798-1808.

73. Evans, W. E. Pharmacogenetics of Thiopurine S-Methyltransferase and Thiopurine Therapy: / W. E. Evans. – DOI: 10.1097/00007691-200404000-00018. – Text : unmediated // Therapeutic Drug Monitoring. – 2004. – Vol. 26, № 2. – P. 186-191.

74. Expression of cytokines, chemokines and other effector molecules in two prototypic autoinflammatory skin diseases, pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome / A. V. Marzano, D. Fanoni, E. Antiga, [et al.]. – DOI: 10.1111/cei.12394. – Text : unmediated // Clinical and Experimental Immunology. – 2014. – Vol. 178, № 1. – P. 48-56.

75. Extensive Pyoderma Gangrenosum Associated With Granulomatosis With Polyangiitis With Both Responsive to Rituximab / R. K. Murthy, J. Jackson, W. W. Chatham, N. Sami. – DOI: 10.1097/RHU.0000000000000447. – Text : unmediated // JCR: Journal of Clinical Rheumatology. – 2016. – Vol. 22, № 7. – P. 393-395.

76. Extracutaneous involvement of pyoderma gangrenosum / L. J. Borda, L.L. Wong, A. V. Marzano, A. G. Ortega-Loayza. – DOI: 10.1007/s00403-019-01912-1. – Text : unmediated // Archives of Dermatological Research. – 2019. – Vol. 311, № 6. – P. 425-434.

77. Farhi, D. The Clinical and Histopathological Description of Geometric Phagedenism (Pyoderma Gangrenosum) by Louis Brocq One Century Ago / D.

- Farhi. – DOI: 10.1001/archderm.144.6.755. – Text : unmediated // Archives of Dermatology. – 2008. – Vol. 144, № 6. – P.755.
78. Federman, G. L. Recalcitrant Pyoderma Gangrenosum Treated With Thalidomide / G. L. Federman, D. G. Federman. – DOI: 10.4065/75.8.842. – Text : unmediated // Mayo Clinic Proceedings. – 2000. – Vol. 75, № 8. – P. 842-844.
79. First emergence of pyoderma gangraenosum, palmoplantar pustulosis and sacroiliitis in a psoriasis patient associated with switching from secukinumab to brodalumab / C. D. Sadik, M. Thieme, D. Zillikens, P. Terheyden. – DOI: 10.1111/jdv.15714. – Text : unmediated // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2019. – Vol. 33, № 11. – P.406-407.
80. Flora, A. Pyoderma gangrenosum: A systematic review of the molecular characteristics of disease / A. Flora, E. Kozera, J. W. Frew. – DOI: 10.1111/exd.14534. – Text : unmediated // Experimental Dermatology. – 2022. – Vol. 31, № 4. – P. 498-515.
81. Foell, D. Neutrophil derived human S100A12 (EN-RAGE) is strongly expressed during chronic active inflammatory bowel disease / D. Foell, T. Kucharzik, M. Kraft. – DOI:10.1136/gut.52.6.847. – Text : unmediated // Gut. – 2003. – Vol. 52, № 6. – P. 847-853.
82. Foell, D. Proinflammatory S100 proteins in arthritis and autoimmune disease / D. Foell, J. Roth. – DOI: 10.1002/art.20631. – Text : unmediated // Arthritis & Rheumatism. – 2004. –Vol. 50, № 12. – P. 3762-3771.
83. Foster, A. M. IL-36 Promotes Myeloid Cell Infiltration, Activation, and Inflammatory Activity in Skin / A. M. Foster, J. Baliwag, C. S. Chen. – DOI: 10.4049/jimmunol.1301481. – Text : unmediated // The Journal of Immunology. – 2014. – Vol. 192, № 12. – P. 6053-6061.
84. Frequency and Risk Factors for Extraintestinal Manifestations in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort / S. R. Vavricka, L. Brun, P. Ballabeni, [et al.]. – DOI: 10.1038/ajg.2010.343. – Text : unmediated // American Journal of Gastroenterology. – 2011. – Vol.106, № 1. – P. 110-119.

85. Fukata, M. Toll-like receptors (TLRs) and Nod-like receptors (NLRs) in inflammatory disorders / M. Fukata, A. S. Vamadevan, M. T. Abreu. – DOI: 10.1016/j.smim.2009.06.005. – Text : unmediated // *Seminars in Immunology*. – 2009. – Vol. 21, № 4. – P.242-253.
86. Fusidic acid suspension twice daily: a new treatment schedule for skin and soft tissue infection in children, with improved tolerability / E. Török, T. Somogyi, K. Rutkai, [et al.]. – DOI: 10.1080/09546630410031909-677. – Text : unmediated // *Journal of Dermatological Treatment*. – 2004. – Vol. 15, № 3. – P. 158-163.
87. George, C. Pyoderma gangrenosum – a guide to diagnosis and management / C. George, F. Deroide, M. Rustin. – DOI: 10.7861/clinmedicine.19-3-224. – Text : unmediated // *Clinical Medicine*. – 2019. – Vol.19, № 3. – P. 224-228.
88. Gooderham, M. J. Shifting the focus – the primary role of IL -23 in psoriasis and other inflammatory disorders / M. J. Gooderham, K. A. Papp, C. W. Lynde. – DOI: 10.1111/jdv.14868. – Text : unmediated // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2018. – Vol. 32, № 7. – P.1111-1119.
89. Grabovskaya, O. V. Pyoderma Gangrenosum / O. V. Grabovskaya, D. T. Kusraeva. – DOI: 10.1177/12034754231204289. – Text : unmediated // *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. – 2024. – Vol. 28, № 1. – P. 107-107.
90. Gupta, A. S. A systematic review of pyoderma gangrenosum with pulmonary involvement: clinical presentation, diagnosis and management / A. S. Gupta, T. M. Greiling, A. G. Ortega-Loayza. – DOI: 10.1111/jdv.14828. – Text : unmediated // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2018. – Vol. 32, № 7. – P.295-297.
91. Heymann, M. C. Contribution of the inflammasomes to autoinflammatory diseases and recent mouse models as research tools / M. C. Heymann, A. Rösen-Wolff. – DOI: 10.1016/j.clim.2013.01.006. – Text : unmediated // *Clinical Immunology*. – 2013. – Vol. 147, № 3. – P. 175-184.
92. Hobbs, M. M. Pyoderma gangrenosum: From historical perspectives to emerging investigations / M. M. Hobbs, A. G. Ortega-Loayza. – DOI:

- 10.1111/iwj.13389. – Text : unmediated // International Wound Journal. – 2020. – Vol. 17, № 5. – P. 1255-1265.
93. Holzinger, D. S100 Proteins in Autoinflammation / D. Holzinger, C. Kessel, D. Foell. – DOI: 10.1007/978-3-319-98605-0_9. – Text : unmediated // Textbook of Autoinflammation / eds. P. J. Hashkes, R. M. Laxer, A. Simon. – New York : Springer International Publishing, 2019. – P. 149-163.
94. Hyperbaric oxygen therapy for nonhealing wounds: Treatment results of a single center / D. N. Teguh, R. Bol. Raap, A. Koole, [et al.]. – DOI: 10.1111/wrr.12884. – Text : unmediated // Wound Repair and Regeneration. – 2021. – Vol. 29, № 2. – P. 254-260.
95. Idiopathic myelofibrosis and pyoderma gangrenosum involving a mutation of Janus kinase 2 (JAK2V617F), showing poor prognosis / M. Hideki, T. Tetsuro, F. Sakae, [et al.]. – DOI: 10.1684/ejd.2013.1956. – Text : unmediated // European Journal of Dermatology. – 2013.– Vol. 23, № 2. – P. 256-257.
96. Idriss, H. T. TNF alpha and the TNF receptor superfamily: Structure-function relationship(s) / H. T. Idriss, J. H. Naismith. – DOI: 10.1002/1097-0029(20000801)50:3<184::AID-JEMT2>3.0.CO;2-H. – Text : unmediated // Microscopy Research and Technique. – 2000. – Vol. 50, № 3. – P. 184-195.
97. IL-1 β Induces the Rapid Secretion of the Antimicrobial Protein IL-26 from Th17 Cells / D. I. Weiss, F. Ma, A. A. Merleev, [et al.]. – DOI: 10.4049/jimmunol.1900318. – Text : unmediated // The Journal of Immunology. – 2019. – Vol. 203, N 4. – P. 911-921.
98. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation / C. L. Langrish, Y. Chen, W. M. Blumenschein, [et al.]. – DOI: 10.1084/jem.20041257. – Text : unmediated // The Journal of Experimental Medicine. – 2005. – Vol. 201, № 2. – P. 233-240.
99. In vivo regulation of interleukin 1 β in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes / H. J. Lachmann, P. Lowe, S. D. Felix, [et al.]. – DOI: 10.1084/jem.20082481. – Text : unmediated // Journal of Experimental Medicine. – 2009. – Vol. 206, № 5. – P. 1029-1036.

100. 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, M. C. Gulliford. – DOI: 10.1038/jid.2012.130. – Text : unmediated // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2012. – Vol. 132, № 9. – P. 2166-2170.
101. Inflammatory arthritis-associated pyoderma gangrenosum: a systematic review / E. Sawka, A. Zhou, E. Latour, [et al.]. – DOI: 10.1007/s10067-021-05768-7. – Text : unmediated // *Clinical Rheumatology*. – 2021. – Vol. 40, № 10. – P. 3963-3969.
102. Inflammatory Joint Disorders and Neutrophilic Dermatoses: a Comprehensive Review / M. Cugno, R. Gualtierotti, P. L. Meroni, A. V. Marzano. – DOI: 10.1007/s12016-017-8629-0. – Text : unmediated // *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. – 2018. – Vol. 54, № 2. – P. 269-281.
103. Interleukin 23 Expression in Pyoderma Gangrenosum and Targeted Therapy With Ustekinumab / E. Guenova, A. Teske, B. Fehrenbacher, [et al.]. – DOI: 10.1001/archdermatol.2011.168. – Text : unmediated // *Archives of Dermatology*. – 2011. – Vol. 147, № 10. – P. 1203.
104. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) / S. Miyakis, M. D. Lockshin, T. Atsumi, [et al.]. – DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x. – Text : unmediated // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2006. – Vol. 4, № 2. – P. 295-306.
105. Isaksen, B. Calprotectin inhibits matrix metalloproteinases by sequestration of zinc / B. Isaksen, M. K. Fagerhol. – DOI: 10.1136/mp.54.5.289. – Text : unmediated // *Molecular Pathology*. – 2001. – Vol. 54, № 5. – P. 289-292.
106. Kaffenberger, B. H. The impact of underlying disease state on outcomes in patients with pyoderma gangrenosum: A national survey / B. H. Kaffenberger, A. Hinton, S. G. Krishna. – DOI: 10.1016/j.jaad.2018.02.007. – Text : unmediated // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2018. – Vol. 79, № 4. – P. 659-663.
107. Kessel, C. Phagocyte-derived S100 proteins in autoinflammation: Putative role in pathogenesis and usefulness as biomarkers / C. Kessel, D. Holzinger, D.

- Foell. – DOI: 10.1016/j.clim.2012.11.008. – Text: unmediated // *Clinical Immunology*. – 2013. – Vol. 147, № 3. – P. 229-241.
108. Kridin, K. Underlying Systemic Diseases in Pyoderma Gangrenosum: A Systematic Review and Meta-Analysis / K. Kridin, A. D. Cohen, K. T. Amber. – DOI: 10.1007/s40257-018-0356-7. – Text: unmediated // *American Journal of Clinical Dermatology*. – 2018. – Vol. 19, № 4. – P. 479-487.
109. Lee, M. Mycophenolate mofetil in pyoderma gangrenosum / M. Lee, A. Cooper. – DOI: 10.1080/09546630410020154. – Text: unmediated // *Journal of Dermatological Treatment*. – 2004. – Vol. 15, № 5. – P. 303-307.
110. Lee, W.-S. Use of tocilizumab in a patient with pyoderma gangrenosum and rheumatoid arthritis / W.-S Lee, Y.-J. Choi, W.-H. Yoo. – DOI: 10.1111/jdv.13736. – Text: unmediated // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2017. – Vol. 31, № 2. – P.75-77.
111. Leung, Y. Y. Colchicine--Update on mechanisms of action and therapeutic uses / Y. Y. Leung, L. L. Yao Hui, V. B. Kraus. – DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.06.013. – Text: unmediated // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2015. – Vol. 45, № 3. – P. 341-350.
112. Li, H. Phosphodiesterase-4 Inhibitors for the Treatment of Inflammatory Diseases / H. Li, J. Zuo, W. Tang. – DOI: 10.3389/fphar.2018.01048. – Text: unmediated // *Frontiers in Pharmacology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 1048.
113. Li, J. Treatment of pyoderma gangrenosum with mycophenolate mofetil as a steroid-sparing agent / J. Li, R. Kelly. – DOI: 10.1016/j.jaad.2013.05.028. – Text: unmediated // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2013. – Vol. 69, № 4. – P. 565-569.
114. Livak, K. J. Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta CT}$ Method / K. J. Livak, T. D. Schmittgen. – DOI: 10.1006/meth.2001.1262. – Text: unmediated // *Methods*. – 2001. – Vol. 25, № 4. – P. 402-408.

115. Louis, T. A. Effective communication of standard errors and confidence intervals / T. A. Louis, S. L. Zeger. – DOI: 10.1093/biostatistics/kxn014. – Text : unmediated // *Biostatistics*. – 2008. – Vol. 10, № 1. – P. 1-2.
116. Lukens, J. R. SHP-1 and IL-1 α conspire to provoke neutrophilic dermatoses / J. R. Lukens, T.-D. Kanneganti. – DOI: 10.4161/rdis.27742. – Text : unmediated // *Rare Diseases*. – 2014. – Vol. 2, № 1. – P. 27742.
117. Marzano, A. V. Amicrobial Pustulosis of the Folds / A. V. Marzano, S. Ramoni, R. Caputo. – DOI: 10.1159/000113942. – Text : unmediated // *Dermatology*. – 2008. – Vol. 216, № 4. – P. 305-311.
118. Mast Cell and Monocyte Recruitment by S100A12 and Its Hinge Domai / W. X. Yan, C. Armishaw, J. Goyette, [et al.]. – DOI: 10.1074/jbc.M710388200. – Text : unmediated // *Journal of Biological Chemistry*. – P. 2008. – Vol. 283, № 19. – P.13035-13043.
119. McGeachy, M. J. The IL-17 Family of Cytokines in Health and Disease / M. J. McGeachy, D. J. Cua, S. L. Gaffen. – DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.021. – Text : unmediated // *Immunity*. – 2019. – Vol.50, № 4. – P. 892-906.
120. McKenzie, F. Biologic and small-molecule medications in the management of pyoderma gangrenosum / F. McKenzie, D. Cash, A. Gupta. – DOI: 10.1080/09546634.2018.1506083. – Text : unmediated // *Journal of Dermatological Treatment*. – 2019. – Vol. 30, № 3. – P. 264-276.
121. McKenzie, F. Pyoderma Gangrenosum: What Do We Know Now? / F. McKenzie, M. Arthur, A. G. Ortega-Loayza. – DOI: 10.1007/s13671-018-0224-y. – Text : unmediated // *Current Dermatology Reports*. – 2018. – Vol. 7, № 3. – P. 147-157.
122. Mechanisms of Inflammation in Neutrophil-Mediated Skin Diseases / A. V. Marzano, A. G. Ortega-Loayza, M. Heat, [et al.]. – DOI: 10.3389/fimmu.2019.01059. – Text : unmediated // *Frontiers in Immunology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 1059.
123. Molecular mechanisms of action of anti-TNF- α agents – Comparison among therapeutic TNF- α antagonists / H. Mitoma, T. Horiuchi, H. Tsukamoto, N. Ueda. –

- DOI: 10.1016/j.cyto.2016.08.014. – Text : unmediated // Cytokine. – 2018. – Vol. 101. – P. 56-63.
124. Molecular, and Genetic Characteristics of PAPA Syndrome: A Review / E. J. Smith, F. Allantaz, L. Bennett, [et al.]. – DOI: 10.2174/138920210793175921. – Text : unmediated // Current Genomics. – 2010. – Vol. 11, № 7. – P. 519-527.
125. MRP8 and MRP14 control microtubule reorganization during transendothelial migration of phagocytes / T. Vogl, S. Ludwig, M. Goebeler, [et al.]. – DOI: 10.1182/blood-2004-02-0446. – Text : unmediated // Blood. – 2004. – Vol. 104, № 13. – P. 4260-4268.
126. MRP8 and MRP14, phagocyte-specific danger signals, are sensitive biomarkers of disease activity in cryopyrin-associated periodic syndromes / H. Wittkowski, J. B. Kuemmerle-Deschner, J. Austermann, [et al.]. – DOI: 10.1136/ard.2011.152496. – Text : unmediated // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2011. – Vol. 70, № 12. – P. 2075-2081.
127. Multimodal therapy of idiopathic pyoderma gangrenosum / V. Sharon, B. Burall, F. Patel, [et al.]. – Text : electronic // Dermatol Online Journal. – 2014. – Vol. 20, № 6. – P. 13030. – URL: <https://escholarship.org/uc/item/5s5397rd> (date of treatment: 18.04.2024).
128. Mutations in the PSTPIP1 gene and aberrant splicing variants in patients with pyoderma gangrenosum / A.B. Nesterovitch, M. D. Hoffman, M. Simon, [et al.]. – DOI: 10.1111/j.1365-2230.2011.04137.x. – Text : unmediated // Clinical and Experimental Dermatology. – 2011. – Vol. 36, № 8. – P. 889-895.
129. Mycophenolate mofetil in dermatology / A. K. Orvis, S. K. Wesson, T. S. Breza Jr, [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jaad.2008.08.049. – Text : unmediated // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2009. – Vol. 60, № 2. – P. 183-199.
130. Nasifoglu, S. Successful therapy for pyoderma gangrenosum with a Janus kinase 2 inhibitor / S. Nasifoglu, B. Heinrich, J. Welzel. – DOI: 10.1111/bjd.16468. – Text : unmediated // British Journal of Dermatology. – 2018. – Vol. 179, № 2. – P. 504-505.

131. Nesterovitch, A. B. A differential gene expression study: Ptpn6 (SHP-1)-insufficiency leads to neutrophilic dermatosis-like disease (NDLD) in mice / A. B. Nesterovitch, Z. Arbieva, D. M. Toth. – DOI: 10.1016/j.jdermsci.2016.03.005. – Text : unmediated // Journal of Dermatological Science. – 2016. – Vol. 83, № 1. – P. 17-25.
132. Neutrophil-Derived Proteases Escalate Inflammation through Activation of IL-36 Family Cytokines / C. M. Henry, G. P. Sullivan, D. M. Clancy, [et al.]. – DOI: 10.1016/j.celrep.2015.12.072. – Text : unmediated // Cell Reports. 2016. – Vol. 14, № 4. – P.708-722.
133. Neutrophil-derived S100A12 as novel biomarker of inflammation in familial Mediterranean fever / T. Kallinich, H. Wittkowski, R. Keitzer, J. Roth. – DOI: 10.1136/ard.2009.114363. – Text : unmediated // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2010. – Vol. 69, № 4. – P. 677-682.
134. Novel use of apremilast for adjunctive treatment of recalcitrant pyoderma gangrenosum / M. E. Laird, L.X. Tong, K. I. Lo, [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jdc.2017.02.01. – Text : unmediated // JAAD Case Reports. – 2017. – Vol. 3, № 3. – P. 228-229.
135. Onset of pyoderma gangrenosum after tocilizumab therapy for Takayasu arteritis: A new undescribed paradoxical reaction / F. Borgia, D. Sutera, A. Spagnolo, [et al.]. – DOI: 10.1111/bcp.14756. – Text : unmediated // British Journal of Clinical Pharmacology. – 2021. – Vol. 87, № 8. – P. 3378-3379.
136. Ormerod, A. D. Comparison of the two most commonly used treatments for pyoderma gangrenosum: results of the STOP GAP randomised controlled trial / A. D. Ormerod, K. S. Thomas, F. E. Craig. – DOI: 10.1136/bmj.h2958. – Text : unmediated // British Medical Journal. – 2015. – Vol. 350. – P. 2958.
137. Ortega-Loayza, A. G. Dysregulation of inflammatory gene expression in lesional and nonlesional skin of patients with pyoderma gangrenosum / A. G. Ortega-Loayza, W. H. Nugent, O. M. Lucero. – DOI: 10.1111/bjd.15837. – Text : unmediated // British Journal of Dermatology. – 2018. – Vol. 178, № 1. – P. 35-36.

138. Patel, A. A. Azathioprine in dermatology: The past, the present, and the future / A. A. Patel, R. A. Swerlick, C. O. McCall. – DOI: 10.1016/j.jaad.2005.07.059. – Text : unmediated // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2006. – Vol. 55, № 3. – P. 369-389.
139. PG-TIME : A practical approach to the clinical management of pyoderma gangrenosum / A. Janowska, T. Oranges, A. Fissi, [et al.]. – DOI: 10.1111/dth.13412. – Text : unmediated // Dermatologic Therapy. – 2020. – Vol. 33, № 3. – P. 13412.
140. Pleiotropic Roles of S100A12 in Coronary Atherosclerotic Plaque Formation and Rupture / J. Goyette, W. X. Yan, E. Yame, [et al.]. – DOI: 10.4049/jimmunol.0900373. – Text : unmediated // The Journal of Immunology. – 2009. – Vol. 183, № 1. – P. 593-603.
141. Postoperative Pyoderma Gangrenosum / S. N. Tolkachjov, A. S. Fahy, F. B. Cerci, [et al.]. – DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.05.001. – Text : unmediated // Mayo Clinic Proceedings. – 2016. – Vol. 91, № 9. – P. 1267-1279.
142. Prevalence estimates for pyoderma gangrenosum in the United States: An age- and sex-adjusted population analysis / A. Xu, A. Balgobind, A. Strunk, [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jaad.2019.08.001. – Text : unmediated // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2020. – Vol. 82, № 2. – P. 425-429.
143. Proinflammatory Activities of S100: Proteins S100A8, S100A9, and S100A8/A9 Induce Neutrophil Chemotaxis and Adhesion / C. Ryckman, K. Vandal, P. Rouleau, [et al.]. – DOI: 10.4049/jimmunol.170.6.3233. – Text : unmediated // The Journal of Immunology. – 2003. – Vol. 170, № 6. – P. 3233-3242.
144. Pyoderma gangraenosum / H. Petering, P. Kiel, C. Breuer, [et al.]. – DOI: 10.1007/s001050051261. – Text : unmediated // Der Hautarzt. – 2001. – Vol. 52, № 1. – P. 47-50.
145. Pyoderma gangrenosum / E. Maverakis, A. V. Marzano, S. T. Le, [et al.]. – DOI: 10.1038/s41572-020-0213-x. – Text : unmediated // Nature Reviews Disease Primers. – 2020. – Vol. 6, № 1. – P. 81.

146. Pyoderma Gangrenosum A Comparison of Typical and Atypical Forms with an Emphasis on Time to Remission. Case Review of 86 Patients from 2 Institutions / M. L. Bennett, J. M. Jackson, J. L. Jorizzo, [et al.]. – DOI: 10.1097/00005792-200001000-00004. – Text : unmediated // *Medicine*. – 2000. – Vol. 79, № 1. – P. 37-46.
147. Pyoderma Gangrenosum and Interleukin Inhibitors: A Semi-Systematic Review / H. B. Abdallah, K. Fogh, C. Vestergaard, R. Bech. – DOI: 10.1159/000519320. – Text : unmediated // *Dermatology*. – 2022. – Vol. 238, № 4. – P. 785-792.
148. Pyoderma Gangrenosum and Palisaded Neutrophilic Granulomatous Dermatitis in a Patient with Rheumatoid Arthritis Treated with Apremilast / A. Zraggen, M. L. Valeska, P. Hasler, R. B. AMueller. – Text : unmediated // *Annals of Clinical Case Reports*. – 2020. – № 5. – P. 1807– 2020. – URL: <https://www.anncaserep.com/open-access/pyoderma-gangrenosum-and-palisaded-neutrophilic-granulomatous-dermatitis-in-a-patient-5743.pdf> (date of treatment: 18.04.2024).
149. Pyoderma gangrenosum demographics, treatments, and outcomes: an analysis of 2,273 cases / S. E. Sasor, T. Soleimani, M. W. Chu, [et al.]. – DOI: 10.12968/jowc. – Text : unmediated // *Journal of Wound Care*. – 2018. – Vol. 27, Sup1. – P. 4.
150. Pyoderma gangrenosum induced by secukinumab in a patient with psoriasis successfully treated with ustekinumab / A. J. Petty, M. J. Whitley, A. Balaban, K. Ellington. – DOI: 10.1016/j.jdc.2020.06.011. – Text : unmediated // *JAAD Case Reports*. – 2020. – Vol. 6, № 8. – P. 731-733.
151. Pyoderma gangrenosum misdiagnosis resulting in amputation: A review / C. K. Haag, F. Nutan, J. W. Cyrus, [et al.]. – DOI: 10.1097/TA.0000000000002096. – Text : unmediated // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2019. – Vol. 86, № 2. – P.307-313.
152. Pyoderma gangrenosum with increased levels of serum cytokines / K. Kozono, T. Nakahara, S. Kikuchi, [et al.]. – DOI: 10.1111/1346-8138.12970. –

Text : unmediated // The Journal of Dermatology. – 2015. – Vol. 42, № 12. – P. 1186-1188.

153. Pyoderma gangrenosum: a retrospective review of patient characteristics, comorbidities and therapy in 103 patients: PG: patient characteristics, comorbidities and therapy / A. M. Binus, A. A. Qureshi, V. W. Li, L. S. Winterfield. – DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10565.x. – Text : unmediated // British Journal of Dermatology. – 2011. – Vol. 165, № 6. – P. 1244-1250.

154. Pyoderma gangrenosum: A review and update on new therapies / J. Miller, B. A. Yentzer, A. Clark, [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jaad.2009.05.030. – Text : unmediated // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2010. – Vol. 62, № 4. – P. 646-654.

155. Pyoderma gangrenosum: a review with special emphasis on Latin America literature / M. J. M. Rodríguez-Zúñiga, M. S. Heath, J. R. V. Gontijo, A. G. Ortega-Loayza. – DOI: 10.1016/j.abd.2019.06.001. – Text : unmediated // Anais Brasileiros de Dermatologia. – 2019. – Vol. 94, № 6. – P. 729-743.

156. Pyoderma Gangrenosum: An Update on Pathophysiology, Diagnosis and Treatment / A. Alavi, L. E. French, M. D. Davis, [et al.]. – DOI: 10.1007/s40257-017-0251-7. – Text : unmediated // American Journal of Clinical Dermatology. – 2017. – Vol. 18, № 3. – P. 355-372.

157. Pyoderma Gangrenosum: An Updated Literature Review on Established and Emerging Pharmacological Treatments / C. A. Maronese, M. A. Pimentel, M. M. Li, [et al.]. – DOI: 10.1007/s40257-022-00699-8. – Text : unmediated // American Journal of Clinical Dermatology. – 2022. – Vol. 23, № 5. – P. 615-634.

158. Pyoderma gangrenosum: clinical characteristics, associated diseases, and responses to treatment in a retrospective cohort study of 31 patients / A. S. Vacas, A. C. Torre, M. L. Bollea-Garlatti, [et al.]. – DOI: 10.1111/ijd.13591. – Text : unmediated // International Journal of Dermatology. – 2017. – Vol. 56, № 4. – P. 386-391.

159. Pyoderma gangrenosum: Clinical presentation and outcome in 18 cases and review of the literature / D. O. Hasselmann, G. Bens, W. Tilgen, J. Reichrath. – DOI:

- 10.1111/j.1610-0387.2007.0328.x. – Text : unmediated // Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. – 2007. – Vol.5, № 7. – P.560-564.
160. Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria / W. P. D. Su, M. D. P. Davis, R. H. Weenig, [et al.]. – DOI: 10.1111/j.1365-4632.2004.02128.x. – Text : unmediated // International Journal of Dermatology. – 2004. – Vol. 43, № 11. – P. 790-800.
161. Pyoderma gangrenosum: proposed pathogenesis and current use of biologics with an emphasis on complement C5a inhibitor IFX-1 / J. D. Lu, M. Milakovic, A. G. Ortega-Loayza, [et al.]. – DOI: 10.1080/13543784.2020.1819981. – Text : unmediated // Expert Opinion on Investigational Drugs. – 2020. – Vol. 29, № 11. – P. 1179-1185.
162. Pyoderma gangrenosum: Study of 21 patients and proposal of a «clinicotherapeutic» classification / A. V. Marzano, V. Trevisan, R. Lazzari, C. Crosti. – DOI: 10.3109/09546631003686069. – Text : unmediated // Journal of Dermatological Treatment. – 2011. – Vol. 22, № 5. – P. 254-260.
163. Pyoderma Gangrenosum: Treatment Options / J. Dissemond, A. V. Marzano, P. J. Hampton, A. G. Ortega-Loayza. – DOI: 10.1007/s40265-023-01931. – Text : unmediated // Drugs. – 2023. – Vol. 83, № 14. – P. 1255-1267.
164. Regulation and Functions of the IL-10 Family of Cytokines in Inflammation and Disease / W. Ouyang, S. Rutz, N. K. Crellin, [et al.]. – DOI: 10.1146/annurev-immunol-031210-101312. – Text : unmediated // Annual Review of Immunology. – 2011. – № 29. – P. 71-109.
165. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade / V. Pascual, F. Allantaz, E. Arce, [et al.]. – DOI: 10.1084/jem.20050473. – Text : unmediated // The Journal of Experimental Medicine. – 2005. – Vol. 201, № 9. – P. 1479-1486.
166. Rostenberg, A. The shwartzman phenomenon: a review with a consideration of some possible dermatological manifestations / A. Rostenberg. – DOI: 10.1111/j.1365-2133.1953.tb13173.x. – Text : unmediated // British Journal of Dermatology. – 1953. – Vol. 65, № 11. – P. 389-405.

167. S100A12 is a novel molecular marker differentiating systemic-onset juvenile idiopathic arthritis from other causes of fever of unknown origin / H. Wittkowski, M. Frosch, N. Wulffraat, [et al.]. – DOI: 10.1002/art.24137. – Text : unmediated // *Arthritis & Rheumatism*. – 2008. – Vol. 58, № 12. – P. 3924-3931.
168. S100A12 provokes mast cell activation: A potential amplification pathway in asthma and innate immunity / Z. Yang, W. X. Yan, H. Cai, [et al.]. – DOI: . – Text : unmediated // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2007. – Vol. 119, № 1. – P. 106-114.
169. S100A9/S100A8: Myeloid representatives of the S100 protein family as prominent players in innate immunity / W. Nacken, J. Roth, C. Sorg, C. Kerkhoff. – DOI: 10.1002/jemt.10299. – Text : unmediated // *Microscopy Research and Technique*. – 2003. – Vol. 60, № 6. – P. 569-580.
170. Saffie, M.G. A Case of Pyoderma Gangrenosum Misdiagnosed as Necrotizing Infection: A Potential Diagnostic Catastrophe / M. G. Saffie, A. Shroff. – DOI: 10.1155/2018/8907542. – Text : electronic // *Case Reports in Infectious Diseases*. – Vol. 2018. – ID 8907542. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/criid/2018/8907542/> (date of treatment: 18.04.2024).
171. SAPHO syndrome associated with hidradenitis suppurativa and pyoderma gangrenosum successfully treated with adalimumab and methotrexate: a case report and review of the literature / D. A. Vekic, J. Woods, P. Lin, G. D. Cains. – DOI: 10.1111/ijd.13740. – Text : unmediated // *International Journal of Dermatology*. – 2018. – Vol. 57, № 1. – P. 10-18.
172. Sardana, K. Successful treatment of PAPA syndrome with minocycline, dapson, deflazacort and methotrexate: a cost-effective therapy with a 2-year follow-up / K. Sardana, S. Bajaj, S. K. Bose. – DOI: 10.1111/ced.13792. – Text : unmediated // *Clinical and Experimental Dermatology*. – 2019. – Vol. 44, № 5. – P. 577-579.
173. Saturnus, R. Ancient friends, revisited: Systematic review and case report of pyoderma gangrenosum-associated autoinflammatory syndromes / R. Saturnus, J.

- Schingel, J. Muller. – DOI: 10.1016/j.jtauto.2020.100071. – Text : unmediated // Journal of Translational Autoimmunity. – 2020. – Vol. 3. – P. 100071.
174. Schwab, I. Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system? / I. Schwab, F. Nimmerjahn. – DOI: 10.1038/nri3401. – Text : unmediated // Nature Reviews Immunology. – 2013. – Vol. 13, № 3. – P. 176-189.
175. Skin Ulcers Misdiagnosed as Pyoderma Gangrenosum / R. H. Weenig, M. D. P. Davis, P. R. Dahl, W. P. D. Su. – DOI: 10.1056/NEJMoa013383. – Text : unmediated // The New England Journal of Medicine. – 2002. – Vol. 347, № 18. – P. 1412-1418.
176. Solimani, F. Emerging Topical and Systemic JAK Inhibitors in Dermatology / F. Solimani, K. Meier, K. Ghoreschi. – DOI: 10.3389/fimmu.2019.02847. – Text : unmediated // Frontiers in Immunology. – 2019. – Vol. 10. – P. 2847.
177. Spontaneous Insertion of a B2 Element in the Ptpn6 Gene Drives a Systemic Autoinflammatory Disease in Mice Resembling Neutrophilic Dermatitis in Humans / A. B. Nesterovitch, S. Szanto, A. Gonda, [et al.]. – DOI: 10.1016/j.ajpath.2010.12.053. – Text : unmediated // The American Journal of Pathology. – 2011. – Vol. 178, № 4. – P. 1701-1714.
178. Structure and Function of Resistance Proteins in Solanaceous Plants / G. van Ooijen, H. A. van den Burg, B. J. C. Cornelissen, F. L. W. Takken. – DOI: 10.1016/j.jtauto.2020.100071. – Text : unmediated // Annual Review of Phytopathology. – 2007. – Vol. 45, № 1. – P. 43-72.
179. Successful treatment of large refractory pyoderma gangrenosum-like presentation of granulomatosis with polyangiitis by rituximab / M. Sen, S. Dogra, M. Rathi, A. Sharma. – DOI: 10.1111/1756-185X.12882. – Text : unmediated // International Journal of Rheumatic Diseases. – 2017. – Vol. 20, № 12. – P. 2200-2202.
180. Successful treatment of Pyoderma Gangrenosum in a patient with Ulcerative Colitis and COVID-19 infection: An unusual case report / D. T. Kusraeva, O. V. Grabovskaya, O. Y. Olisova [et al.]. – Text : electronic // EADV SYMPOSIUM 2022. Innovation blossoms in Dermatology-Venereology (Ljubljana, Slovenia, 12-

14 may 2022). – Ljubljana, 2022. – P. 796. – URL: https://eadvsymposium2022.org/wp-content/uploads/2022/05/Symp22_ABSTRACT_BOOK.pdf (date of treatment: 18.04.2024).

181. Successful treatment of ulcerated pyoderma gangrenosum with baricitinib, a novel JAK inhibitor / M. Scheinberg, L. A. Machado, L. G. M. Castro, [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jtauto.2021.100099. – Text : unmediated // Journal of Translational Autoimmunity. – 2021. – Vol. 4. – P. 100099. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589909021000198> (date of treatment: 18.04.2024).

182. Superficial Granulomatous Pyoderma Gangrenosum Involving the Face: A Case Series of Five Patients and a Review of the Literature / E. Shavit, M. Cecchini, J. J. Limacher, [et al.]. – DOI: 10.1177/1203475420988864. – Text : unmediated // Journal of Cutaneous Medicine and Surgery. – 2021. – Vol. 25, № 4. – P. 371-376.

183. Surgical Treatment of Pyoderma Gangrenosum with Negative Pressure Wound Therapy and Skin Grafting, Including Xenografts: Personal Experience and Comprehensive Review on 161 Cases / K. Eisendle, T. Thuile, J. Deluca, M. Pichler. – DOI: 10.1089/wound.2020.1160. – Text : unmediated // Advances in Wound Care. – 2020. – Vol. 9, № 7. – P. 405-425.

184. Systematic review with meta-analysis: risk of new onset IBD with the use of anti-interleukin-17 agents / A. Yamada, J. Wang, Y. Komaki, F. Komaki, [et al.]. – DOI: 10.1111/apt.15397. – Text : unmediated // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. – 2019. – Vol. 50, № 4. – P. 373-385.

185. Systemic autoinflammatory diseases: Clinical state of the art / S. Georgin-Lavialle, S. Ducharme-Benard, G. Sarrabay, [et al.]. – DOI: 10.1016/j.berh.2020.101529. – Text : unmediated // Best Practice & Research Clinical Rheumatology. – 2020. – Vol. 34, № 4. – P. 101529.

186. 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.]. – DOI: 10.1111/cei.12989. – Text : unmediated // *Clinical and Experimental Immunology*. – 2017. – Vol. 189, № 3. – P. 383-391.
187. Takeuchi, F. Increased E-selectin, IL-8 and IL-10 gene expression in human skin after minimal trauma / F. Takeuchi, R. D. Streilein, R. P. Hall. – DOI: 10.1111/j.0906-6705.2003.00088.x. – Text : unmediated // *Experimental Dermatology*. – 2003. – Vol. 12, № 6. – P. 777-783.
188. Target molecules for future hidradenitis suppurativa treatment / C. C. Zouboulis, J. W. Frew, E. J. Giamarellos-Bourboulis, [et al.]. – DOI: 10.1111/exd.14338. – Text : unmediated // *Experimental Dermatology*. – 2021. – Vol. 30, № 1. – P. 8-17.
189. Targeting JAK/STAT signalling in inflammatory skin diseases with small molecule inhibitors / K. Welsch, J. Holstein, A. Laurence, K. Ghoreschi. – DOI: 10.1002/eji.201646680. – Text : unmediated // *European Journal of Immunology*. – 2017. – Vol. 47, № 7. – P. 1096-1107.
190. T-cell receptor repertoire in pyoderma gangrenosum: evidence for clonal expansions and trafficking / T. N. Brooklyn, A. M. Williams, M. G. S. Dunnill, C. S. Probert. – DOI: 10.1111/j.1365-2133.2007.08211.x. – Text : unmediated // *British Journal of Dermatology*. – 2007. – Vol. 157, № 5. – P. 960-966.
191. Thalidomide Exerts Anti-Inflammatory Effects in Cutaneous Lupus by Inhibiting the IRF4/NF- κ B and AMPK1/mTOR Pathways / S. Domingo, C. Solé, T. Moliné, [et al.]. – DOI: 10.3390/biomedicines9121857. – Text : unmediated // *Biomedicines*. – 2021. – Vol. 9, № 12. – P. 1857.
192. The Association of Age With Clinical Presentation and Comorbidities of Pyoderma Gangrenosum / H. J. Ashchy, D. C. Butler, C. A. Nelson, [et al.]. – DOI: 10.1001/jamadermatol.2017.5978. – Text : unmediated // *JAMA Dermatology*. – 2018. – Vol. 154, № 4. – P. 409-413.
193. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments / E. Mansfield, J. J. Chae, H. D. Komarow, [et al.]. – DOI: 10.1182/blood.v98.3.851. – Text : unmediated // *Blood*. – 2001. – Vol. 98, № 3. – P. 851-859.

194. The great imitator with no diagnostic test: pyoderma gangrenosum / T. Alonso-León, H. H. Hernández-Ramírez, V. Fonte-Avalos, [et al.]. – DOI: 10.1111/iwj.13466. – Text : unmediated // International Wound Journal. – 2020. – Vol. 17, № 6. – P. 1774-1782.
195. The IL-23–IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing / S. L. Gaffen, R. Jain, A. V. Garg, D. J. Cua. – DOI: 10.1038/3707. – Text : unmediated // Nature Reviews Immunology. – 2014. – Vol.14, № 9. – P. 585-600.
196. The Immunological Impact of IL-1 Family Cytokines on the Epidermal Barrier / T. Macleod, A. Berekmeri, C. Bridgewood, [et al.]. – DOI: 10.3389/fimmu.2021.808012. – Text : unmediated // Frontiers in Immunology. – 2021. – Vol. 12. – P. 808012.
197. The meaning of clinical remission in polyarticular juvenile idiopathic arthritis: Gene expression profiling in peripheral blood mononuclear cells identifies distinct disease states / N. Knowlton, K. Jiang, M. B. Frank, [et al.]. – DOI: 10.1002/art.24298. – Text : unmediated // Arthritis & Rheumatism. – 2009. – Vol. 60, № 3. – P. 892-900.
198. The PARACELSUS score: a novel diagnostic tool for pyoderma gangrenosum / F. Jockenhöfer, U. Wollina, K. A. Salva, [et al.]. – DOI: 10.1111/bjd.16401. – Text : unmediated // British Journal of Dermatology. – 2019. – Vol. 180, № 3. – P. 615-620.
199. The role of negative pressure wound therapy (NPWT) on the treatment of pyoderma gangrenosum: A systematic review and personal experience / I. R. Almeida, P. S. Coltro, H. O. C. Gonçalves, [et al.]. – DOI: 10.1007/s40257-017-0251-7. – Text : unmediated // Wound Repair and Regeneration. – 2021. – Vol. 29, № 3. – P. 486-494.
200. The role of NLRP3 inflammasome in infection-related, immune-mediated and autoimmune skin diseases / D. Wang, B. Duncan, X. Li, J. Shi. – DOI: 10.1016/j.jdermsci.2020.03.001. – Text : unmediated // Journal of Dermatological Science. – 2020. – Vol. 98, № 3. – P. 146-151.

201. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics / D. Jang, A-H. Lee, H.-Y. Shin, [et al.]. – DOI: 10.3390/ijms22052719. – Text : unmediated // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22, № 5. – P. 2719.
202. Tofacitinib for the treatment of refractory pyoderma gangrenosum / V. E. Orfaly, I. Kovalenko, S. N. Tolkachjov, [et al.]. – DOI: 10.1111/ced.14683. – Text : unmediated // Clinical and Experimental Dermatology. – 2021. – Vol. 46, № 6. – P. 1082-1085.
203. Tomioka, T. Pyoderma gangrenosum on the nose / T. Tomioka, K. Soma, Y. Sato. – DOI: 10.1016/j.anl.2018.04.004. – Text : unmediated // Auris Nasus Larynx. – 2018. – Vol. 45, № 5. – P. 1130-1134.
204. Transendothelial migration of 27E10+ human monocytes / I. Eue, B. Pietz, J. Storck, [et al.]. – DOI: 10.1093/intimm/12.11.1593. – Text : unmediated // International Immunology. – 2000. – Vol. 12, № 11. – P.1593-1604.
205. Treatment of Pyoderma Gangrenosum With Granulocyte and Monocyte Adsorption Apheresis / T. Kanekura, K. Kawahara, I. Maruyama, T. Kanzaki. – DOI: 10.1111/j.1744-9987.2005.00284.x. – Text : unmediated // Therapeutic Apheresis and Dialysis. – 2005. – Vol. 9, № 4. – P. 292-296.
206. Treatment of Pyoderma gangrenosum with Low-Dose Colchicine / G. J. Kontochristopoulos, P. G. Stavropoulos, S. Gregoriou, N. Zakopoulou. – DOI: 10.1159/000079897. – Text : unmediated // Dermatology. – 2004. – Vol. 209, № 3. – P. 233-236.
207. Treatment of pyoderma gangrenosum: retrospective multicentre analysis of 121 patients / K. Herberger, J. Dissemond, K. Hohaus, [et al.]. – DOI: 10.1111/bjd.14619. – Text : unmediated // British Journal of Dermatology. – 2016. – Vol. 175, № 5. – P.1070-1072.
208. 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. – DOI: 10.1016/j.jaad.2004.10.006. – Text : unmediated //

- Journal of the American Academy of Dermatology. – 2005. – Vol. 53, № 2. – P. 273-283.
209. Treatment With Anti-C5a Antibody Improves the Outcome of H7N9 Virus Infection in African Green Monkeys / S. Sun, G. Zhao, C. Liu, [et al.]. – DOI: 10.1093/cid/ciu887. – Text : unmediated // Clinical Infectious Diseases. – 2015. – Vol. 60, № 4. – P. 586-595.
210. Ulcers of Lower Extremities / N. P. Teplyuk, O. V. Grabovskaya, D. T. Kusraeva, [et al.]. – DOI: 10.1007/978-3-031-09436-1_24. – Text : unmediated // Clinical Cases in Geriatric Exfoliative Dermatitis : Clinical Cases in Dermatology / eds. T.M. Lotti [et al.]. – New York : Springer International Publishing, 2022. – P. 109-113.
211. Ustekinumab as adjuvant treatment for all pyoderma gangrenosum subtypes / J. S. Westerdahl, K. B. Nusbaum, C. G. Chung, [et al.]. – DOI: 10.1080/09546634.2021.1937475. – Text : unmediated // Journal of Dermatological Treatment. – 2022. – Vol. 33, № 4. – P. 2386-2390.
212. Vallini, V. Pyoderma Gangrenosum: A Current Problem as Much as an Unknown One / V. Vallini, R. Andreini, A. Bonadio. – DOI: 10.1177/1534734617710980. – Text : unmediated // The International Journal of Lower Extremity Wounds. – 2017. – Vol. 16, № 3. – P. 191-201.
213. 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. – DOI: 10.1016/j.jaad.2019.09.012. – Text : unmediated // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2020. – Vol. 82, № 2. – P. 507-510.
214. Wasserstein, R. L. The ASA Statement on p –Values : Context, Process, and Purpose / R. L. Wasserstein, N. A. Lazar. – DOI: 10.1080/00031305.2016.1154108. – Text : unmediated // The American Statistician. – 2016. – Vol. 70, № 2. – P.129-133.

215. When infection isn't infection / S. Franklin, S. Sabharwal, S. Hettiaratchy, P. Reilly. – DOI: 10.1308/rcsann.2020.0091. – Text : unmediated // The Annals of The Royal College of Surgeons of England. – 2020. – Vol. 102, № 8. – P.183-184.
216. Widespread idiopathic pyoderma gangrenosum evolved from ulcerative to vegetative type: a 10-year history with a recent response to infliximab / A. V. Marzano, A. Tournalaki, E. Alessi, R. Caputo. – DOI: 10.1111/j.1365-2230.2007.02607.x. – Text : unmediated // Clinical and Experimental Dermatology. – 2008. – Vol. 33. – P. 156-159.
217. Wound care dressings for pyoderma gangrenosum / J. L. Strunck, B. Cutler, E. Latour, [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jaad.2021.09.053. – Text : unmediated // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2022. – Vol. 86, № 2. – P. 458-460.
218. Wound Care Specialist's Approach to Pyoderma Gangrenosum / D. Croitoru, S. Naderi-Azad, M. Sachdeva, [et al.]. – DOI: 10.1089/wound.2020.1168. – Text : unmediated // Advances in Wound Care. – 2020. – Vol. 9, № 12. – P. 686-694.
219. Wozel, G. Dapsone in dermatology and beyond / G. Wozel, C. Blasum. – DOI: 10.1007/s00403-013-1409-7. – Text : unmediated // Archives of Dermatological Research. – 2014. – Vol. 306, № 2. – P. 103-124.
220. 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. – DOI: 10.1111/bjd.15193. – Text : unmediated // British Journal of Dermatology. – 2017. – Vol. 177, № 1. – P. 72-83.
221. Yamamoto, T. Safety and clinical efficacy of granulocyte and monocyte adsorptive apheresis therapy for ulcerative colitis / T. Yamamoto, S. Umegae, K. Matsumoto. – DOI: 10.3748/wjg.v12.i4.520. – Text : unmediated // World Journal of Gastroenterology. – 2006. – Vol. 12, № 4. – P. 520.
222. Yoon, K. H. Efficacy and Cytokine Modulating Effects of Tacrolimus in Systemic Lupus Erythematosus: A Review / K. H. Yoon. – DOI: 10.1155/2010/686480. – Text : electronic // Journal of Biomedicine and Biotechnology. – Vol. 2010. – ID 686480. – URL:

<https://www.hindawi.com/journals/bmri/2010/686480/> (date of treatment: 18.04.2024).

223. Zhang, J. Roles of the SHP-1 tyrosine phosphatase in the negative regulation of cell signalling / J. Zhang, A.-K. Somani, K. A. Siminovitch. – DOI: 10.1006/smim.2000.0223. – Text : unmediated // *Seminars in Immunology*. – 2000. – Vol. 12, № 4. – P. 361-378.

ПРИЛОЖЕНИЕ А. Алгоритм действия врача при лечении гангренозной пиодермии

