© Коллектив авторов, 2016
УДК 616.137.83/.93-002-005.6:617.584/.586-002.44-08

Д. Ю. Андреев[1], И. В. Михайлов[2], В. В. Шломин[2], А. В. Гусинский[2], Л. Н. Макарова[1], П. А. Ястребов[1], К. В. Петров[2]

УСПЕШНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЦИРКУЛЯРНОЙ ЯЗВЫ ГОЛЕНИ И СТОПЫ ВСЛЕДСТВИЕ БОЛЕЗНИ БЮРГЕРА И ГАНГРЕНОЗНОЙ ПИОДЕРМИИ

[1] Кафедра факультетской хирургии (зав. — проф. В. М. Седов), ГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России (ректор — академик РАН С. Ф. Багненко); [2] ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России (дир. — академик РАН Е. В. Шляхто)

Ключевые слова: *болезнь Бюргера, гангренозная пиодермия, трофические язвы, язвы ног*

В статье анализируется наблюдение больной, у которой на фоне болезни Бюргера образовалась гигантская язва голени и стопы. Традиционное хирургическое и консервативное лечение было неэффективным. Лишь после установления диагноза гангренозной пиодермии и соответствующей системной терапии оказалось возможным выполнить кожную пластику и добиться полного заживления язвы.

По нашим данным, это первое описание подобного случая в литературе.

Пациентка М., 55 лет, поступила в клинику 18.09.2012 г. с жалобами на сильные боли в области обширных язв правой голени и стопы, боли усиливались в горизонтальном положении. Первые язвы на правой нижней конечности появились спонтанно в 2003 г. на I и II пальцах. Язвы сопровождались отеком стопы и нижней трети голени (он появился примерно через 3 мес после возникновения язв), а также сильными болями, уменьшающимися при опускании ноги. При ходьбе на расстояние меньше 100 м возникали боли в правой стопе. Лечилась в поликлинике по месту жительства (внутривенные инфузии реополиглюкина, солкосерила, никотиновой кислоты, трентала, тромбо-АСС, местно — перевязки с раствором хлоргексидина и олазолем). Язвы зажили через 1,5 года, в 2005 г. Примерно в это же время отметила почти полное исчезновение перемежающейся хромоты и отеков.

В 2009 г. возникли трещина и затем язва на латеральном крае левой стопы, быстро прогрессирующая, сопровождавшаяся сильными болями. Боли усиливались в горизонтальном положении. После возникновения язвы появились перемежающаяся хромота, отек стопы и нижней трети голени. Язва зажила на фоне системной (внутривенные инфузии алпростана, актовегина, никотиновой кислоты, но-шпы, трентала, пероральный прием трентала, аспирина) и местной (перевязки с трипсином, раствором хлоргексидина, затем — с эбермином) за 9 мес. В июне 2011 г. произошел рецидив язвы под ногтевой пластинкой I пальца. Лечилась с диагнозами: облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, облитерирующий тромбангиит, системный васкулит, стрептодермия правой стопы, венозный дерматит. Несмотря на проводимое лечение (внутривенные инфузии алпростана, актовегина, трентала, но-шпы, никотиновой кислоты, вазапростана; двухмесячный курс преднизолона 10 мг/сут с постепенным уменьшением дозы, берлитион, вессел-Дуэ Ф, плавикс, местно — перевязки с раствором хлоргексидина, мази с кортикостероидами, фукорцин) и полное прекращение курения (с февраля 2012 г.), язва разрасталась. На тыле II–V пальцев и правой стопы появились новые язвы, которые распространялись в проксимальном направлении (*рис. 1*). По мере прогрессирования язв в них появилась и усиливалась боль, которая становилась больше в горизонтальном положении. Из анамнеза жизни известно, что пациентка в течение многих лет курила «Беломор» $^1/_2$–1 пачку в день. Сахарного диабета нет. В анализах: общий холестерин 5,5 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности 3,5 ммоль/л, коэффициент атерогенности 2,9. Хронические заболевания, операции — отрицает. Жаловалась лишь на резкое побеление и онемение III пальца левой кисти под воздействием холода. В сентябре 2012 г. была обследована в Клинической ревматологической больнице — маркеров ревматологических заболеваний выявлено не было.

На момент поступления в клинику обращал на себя внимание выраженный отек правой голени и стопы. Видимых варикозно-расширенных вен не было. Определялась пульсация обеих бедренных и ослабленная — левой подколенной

Сведения об авторах:

Андреев Дмитрий Юрьевич (e-mail: dy.andreev@mail.ru), *Макарова Любовь Николаевна* (e-mail: makarova_liubov@mail.ru), *Ястребов Павел Анатольевич* (e-mail: Yastreb-89@yandex.ru), кафедра факультетской хирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

Михайлов Игорь Валерьевич (e-mail: iv_mihailov@mail.ru), *Шломин Владимир Владимирович* (e-mail: v_shlomin@mail.ru), *Гусинский Алексей Валерьевич* (e-mail: alexey_gusinskiy@gmail.com), *Петров Константин Валерьевич* (e-mail: konstantinpetrov@outlook.com), Северо-Западный федеральный медицинский центр им. В. А. Алмазова, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Рис. 1. Вид язвы правой голени и стопы больной М., 55 лет, с болезнью Бюргера и гангренозной пиодермией на момент поступления (объяснение в тексте).

а — вид спереди; б — вид сбоку

артерии. На правой подколенной артерии и на артериях обеих стоп пульса не было. При ультразвуковом дуплексном сканировании артерий верхних конечностей выявлена окклюзия обеих локтевых артерий в дистальной трети. Был поставлен диагноз: «Болезнь Винивартера—Бюргера. Посттромботическая болезнь правой нижней конечности. Циркулярная язва правой голени, обширные язвы правой стопы смешанного генеза». По данным анализов крови выявлены умеренные анемия (Hb 103 г/л), гипопротеинемия (общий белок 59,4 г/л) и лейкоцитоз ($11{,}2\times10^9$/л). СОЭ была повышена до 60 мм/ч. При ангиографии установлено: брюшной отдел аорты, общие, внутренние и наружные подвздошные артерии, общие бедренные артерии — без стенозов; справа: поверхностная бедренная артерия окклюзирована в дистальной трети, подколенный сегмент — окклюзия в проксимальном отделе, заполняется до средней трети, проходимый сегмент без стенозов, тибиоперонеальный ствол диффузно изменен, заполняется фрагментарно, передняя большеберцовая артерия облитерирована с отдельными фрагментами заполнения из коллатеральный сети, задняя большеберцовая и малоберцовая артерии также облитерированы. Слева: поверхностная бедренная артерия без стенозов, стеноз подколенной артерии 50% в средней трети, тибиоперонеальный ствол диффузно изменен со стенозами 50–60%, передняя, задняя большеберцовые и малоберцовая артерии окклюзированы от проксимальной трети (*рис. 2*).

Учитывая данные ангиографии и степень ишемии правой нижней конечности, было решено первым этапом лечения выполнить сосудистую реконструкцию. 26.10.2012 г. — эндартерэктомия дистального отдела правой поверхностной бедренной и правой подколенной артерии: при ревизии после продольной артериотомии выявлено, что дистальный сегмент

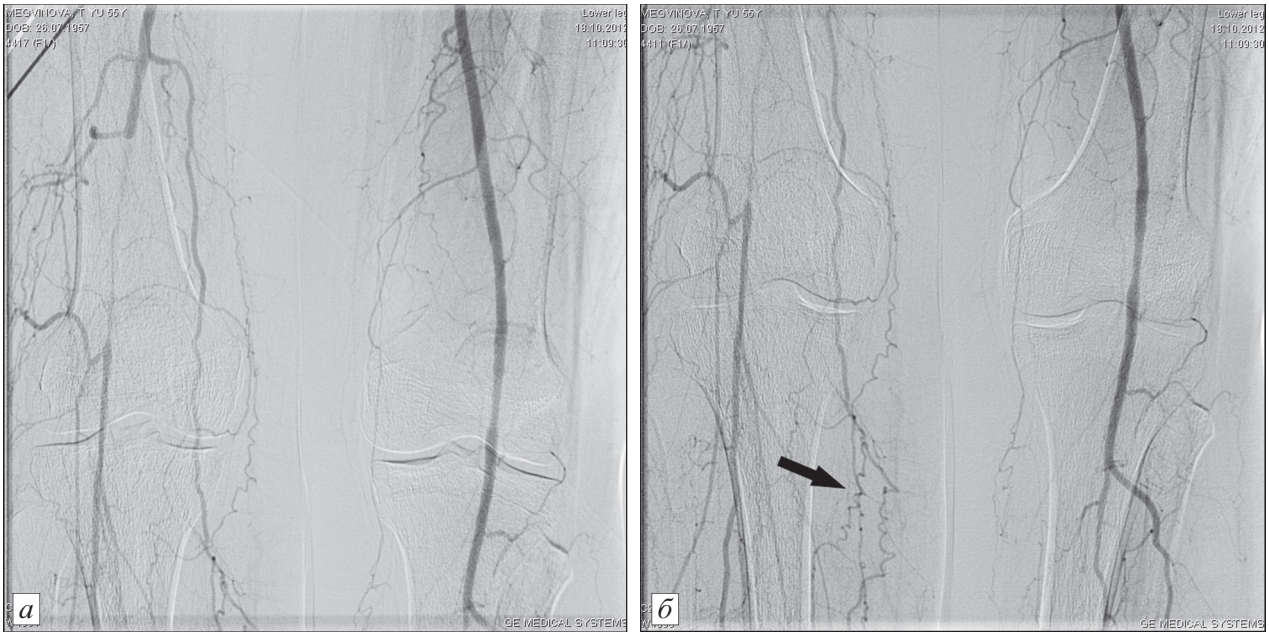

Рис. 2. Ангиограммы той же больной (объяснение в тексте).

а — отсутствие характерных для атеросклероза изменений, таких как кальцификация и изъязвление контуров; сегментарный характер поражения: интактный участок правой подколенной артерии между пораженными сегментами; б — штопоровидные коллатерали (стрелка)

правой поверхностной бедренной и подколенная артерия заполнены плотными, консистенции каучука массами. Просвет обнаружился чуть выше уровня щели коленного сустава; окклюзирующие массы удалены с помощью петли Volmar в проксимальном и дистальном направлениях, после чего получен удовлетворительный антеградный и ретроградный кровоток, целостность артерии восстановлена заплатой из участка большой подкожной вены около 8 см длиной, после восстановления кровотока получена хорошая пульсация подколенной артерии.

В послеоперационном периоде больной были назначены клопидогрел 75 мг/сут и тренировочная ходьба, которая поначалу была невозможна из-за сильных болей в язвах. После сосудистой реконструкции, несмотря на то, что голень и стопа стали теплыми, боли в области язв меньше практически не стали. Легкая эластическая компрессия бинтами короткой степени растяжимости привела к уменьшению отека и незначительному облегчению болей. Однако, несмотря на применение самых современных препаратов и раневых покрытий, уменьшения размеров язв не происходило. При ультразвуковом сканировании вен нижних конечностей значимой патологии выявлено не было. Из краев и дна язвы взята биопсия, которая не выявила специфических изменений. У пациентки была диагностирована сопутствующая гангренозная пиодермия. К системной терапии с 13.11.2012 г. был добавлен сандиммун неорал (циклоспорин А) в дозировке 5 мг/кг массы тела в сутки. На 4-е сутки приема сандиммун неорала у пациентки почти полностью исчезла боль в язвах. Еще через несколько дней были отмечены краевая эпителизация, рост грануляций и очищение язвенной поверхности от некротических тканей.

К марту 2013 г., через 3,5 мес иммуносупрессивной терапии циклоспорином А язвы заметно уменьшились в размерах, их дно было почти полностью покрыто грануляционной тканью. Это позволило 02.03.2013 г. выполнить аутодермопластику язв расщепленными перфорированными лоскутами. Эпителизация донорских зон (велись под пленочными раневыми покрытиями «Фолидерм») наступила на 17-е сутки после аутодермопластики.

К сожалению, аллергическая реакция на нанесенный на пересаженные лоскуты препарат «Олазоль» привела к некрозу примерно 50% площади аутодермотрансплантатов. Это значительно удлинило сроки заживления язв. Они, за исключением язв на I и II пальцах, где были глубокие некрозы, полностью эпителизировались лишь к началу июля 2013 г., через 4 мес после аутодермопластики. Циклоспорин А был отменен 19.11.2013 г., но был снова назначен 23.01.2014 г., так как заживление язвы I пальца — единственной оставшейся на тот момент — остановилось. Возобновление приема циклоспорина А привело к заживлению язвы в июне 2014 г. На протяжении лечения у пациентки отмечалось появление спонтанных подногтевых гематом, а в апреле 2013 г. был зафиксирован эпизод мигрирующего тромбофлебита на предплечьях и левой голени (*рис. 3*).

Пациентка прослежена на протяжении 21 мес. Постоянно принимает клопидогрел 75 мг/сут. При быстрой ходьбе на расстояние примерно 100 м отмечает появление боли в области подошвы левой стопы. Они проходят примерно через 2 мин отдыха. Болей в правой нижней конечности нет. За это время у больной трижды возникали рецидивы язв на I и II пальцах правой стопы. Их появлению предшествовало спонтанное возникновение пустулы или травма кожи (натертости). Заживить язвы удавалось лишь на фоне возобновления приема циклоспорина А.

Болезнь Бюргера (облитерирующий эндартериит, облитерирующий тромбангиит, болезнь Винивартера—Бюргера) — хроническое воспалительное заболевание сосудов курильщиков до 50-летнего возраста, первоначально поражающее артерии малого калибра дистальных отделов нижних и верхних конечностей [5].

Наиболее распространенными диагностическими критериями для болезни Бюргера (ББ) являются критерии Shionoya [14]: 1) курение; 2) начало заболевания до 50 лет; 3) окклюзии артерий ниже колена; 3) сопутствующее поражение верхней конечности или мигрирующий тромбофлебит; 4) отсутствие факторов риска атеросклероза (кроме курения).

Диагностика ББ основана на соответствии всем 5 критериям. Биопсия требуется лишь в необычных случаях, таких как поражение артерии крупного диаметра [9].

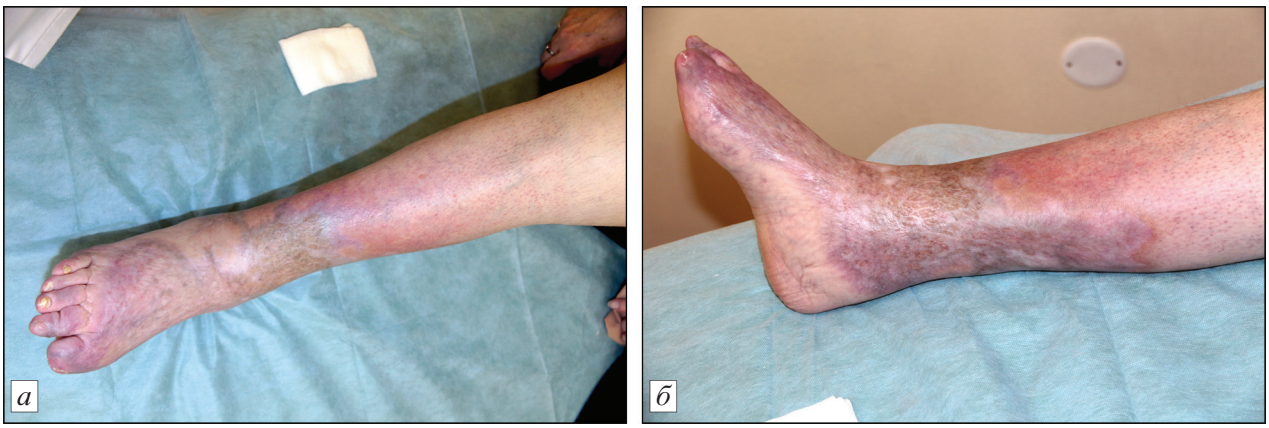

Рис. 3. Правая голень и стопа той же больной на момент выписки из клиники 14.06.2014 г.
а — вид спереди; б — вид сбоку

Таким образом, клиническая картина у нашей пациентки соответствовала всем пяти критериям Shionoya [14]. Данные ультразвукового дуплексного сканирования и синдром Рейно (побеление и онемение III пальца левой кисти под воздействием холода) свидетельствовали о поражении артерий верхней конечности. Результаты ангиографии демонстрировали практически все характерные для ББ симптомы, подтверждая диагноз. Однако обширность язвенного поражения кожи не укладывалась в диагноз ББ, при которой язвы ограничиваются, как правило, лишь самыми дистальными отделами конечностей. Поэтому они были расценены как язвы смешанной этиологии вследствие ишемии и венозной недостаточности из-за перенесенного флеботромбоза. Однако отсутствие заметной положительной динамики на эластическую компрессию позволило усомниться в диагнозе посттромботической болезни. Не подтвердилась она и при ультразвуковом дуплексном сканировании вен нижних конечностей. Отсутствие специфических изменений при гистологическом исследовании в совокупности с вышеизложенным позволило заподозрить сопутствующий диагноз — гангренозную пиодермию.

Гангренозная пиодермия (ГП) — редкое неинфекционное заболевание, которое обычно проявляется резко болезненными язвами на голенях. Название сложилось исторически и является весьма условным, так как, по современным данным, заболевание не является ни гангреной, ни пиодермией. В настоящее время наиболее вероятной представляется аутоиммунная природа заболевания. С наибольшей частотой ГП встречается в возрасте 20–50 лет, причем среди пациентов преобладают женщины [17]. Примерно у половины пациентов наблюдаются системные заболевания [12]. Описано возникновение ГП на фоне артритов, хронического язвенного колита и болезни Крона. ГП также возникала на фоне гепатита С и широкого спектра лимфопролиферативных заболеваний, включающих моноклональные гаммопатии, лейкемию, лимфому и миелодиспластический синдром [6, 13, 15, 16]. Диагноз ГП основывается, прежде всего, на клинических данных и подкрепляется гистологическим исследованием при биопсии. Причем гистологические данные при ГП неспецифичны и изменяются в зависимости от стадии раневого процесса. Таким образом, в настоящее время ГП диагностируется путем исключения других возможных заболеваний.

Описаны несколько форм ГП: язвенная, пустулезная, буллезная и вегетирующая [13]. Наиболее типичной является язвенная форма, когда одна стерильная пустула или несколько быстро превращаются в резко болезненные язвы. В зависимости от тяжести заболевания лечение занимает от недель до многих месяцев и иногда бывает безуспешным. В некоторых сериях наблюдений летальность (в том числе связанная с побочными эффектами лечения) достигает 30% [8]. Для больных с большой площадью поражения или быстро прогрессирующим течением ГП системная терапия является обязательной. Однако в настоящее время нет её общепринятых принципов. Тем не менее, основываясь на предполагаемой аутоиммунной природе заболевания, для начальной терапии широко используются кортикостероиды, например, преднизолон, 1–2 мг на 1 кг массы больного в день [6, 13, 16]. Начальная терапия высокими дозами кортикостероидов преследует цель предотвратить прогрессирование и быстро остановить воспаление.

Немецкими авторами [7] был предложен следующий алгоритм лечения ГП, базирующийся на эффективности начальной терапии. При неэффективности начальной терапии кортикостероидами к ним добавляются так называемые «препараты первой линии»: циклоспорин А или азатиоприн. При неэффективности же и этих комбинаций рекомендуется назначение так называемых препаратов «второй линии»: мофетила микофенолата [в комбинации с циклоспорином А и(или) кортикостероидами], дапсона или хлорамбуцила (они применяются как монотерапия или как часть комплексной терапии), сульфасалазина, миноциклина, циклофосфамида. Препаратами «третьей линии» (они же являются препаратами «первой линии» для прогрессирующей, высокоактивной ГП) данные авторы считают инфликсимаб, талидомид и такролимус.

По нашим данным, системная терапия циклоспорином А является более эффективной и безопасной по сравнению с системным назначением кортикостероидов, поэтому начинать надо именно с нее [1, 3].

В пользу ГП у нашей пациентки свидетельствовали: обширность язвенных поражений, которая не могла быть объяснена ни артериальной, ни венозной патологией; отсутствие специфических изменений при гистологическом исследовании; выраженные боли в язвах, на которые практически не повлияли артериальная реконструкция и самые современные препараты для местного лечения ран; выраженная положительная динамика на иммуносупрессивную терапию циклоспорином А; возникновение рецидивов язв на I и II пальцах (на протяжении периода наблюдения) на месте

спонтанно появляющихся пустул и их заживление на фоне возобновления приема циклоспорина А.

По нашим данным, это первое описание случая возникновения гангренозной пиодермии на фоне ББ и один из немногих успешных примеров заживления циркулярных язв при ГП: как правило, при такой площади поражения при ГП пациенты были обречены на ампутацию [17]. Длительное время аутодермопластика язв при ГП была категорически противопоказана. Объяснялось это характерным для ГП феноменом патергии. Патергия — запуск воспалительного процесса и появление язв при травмах кожи. Этиология патергии неясна, но может быть вызвана извращенным иммунным ответом на травму кожи [12]. Считалось, что донорская зона неизбежно превратится в новую язву, а травматизация краев язвы при подшивании к ним пересаживаемого лоскута приведет к ее прогрессированию. Лишь относительно недавно появились публикации, оправдывающие применение аутодермопластики при условии системной иммуносупрессивной терапии [4, 10, 11, 18].

Опасности применения аутодермопластики у данной категории больных преувеличены. При аутодермопластике расщепленными лоскутами не требуется подшивания лоскутов к краям язвы, а взятие расщепленного (толщина — порядка 0,2 мм), а не полнослойного лоскута позволяет сохранить придатки кожи, являющиеся источником реэпителизации по всей площади донорской зоны. Это приводит к быстрому ее заживлению. Опыт применения аутодермопластики расщепленными лоскутами у пациентов с гангренозной пиодермией свидетельствует о том, что данная технология является эффективным методом лечения обширных пиодермических язв [1–3].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Андреев Д.Ю. Аутодермопластика расщепленными лоскутами в лечении гангренозной пиодермии // Вестн. хир. 2011. № 1. С. 72–75.
2. Андреев Д.Ю. Обширные язвы голени смешанной этиологии: посттромботическая болезнь и гангренозная пиодермия // Ангиол. и сосуд. хир. 2011 № 4. С. 83–85.
3. Андреев Д.Ю., Абрамова Н.В., Блинова М.И., Пинаев Г.П. Эффективность кожной пластики и дермального эквивалента в лечении обширных язв голени смешанного генеза // Вестн. хир. 2013. № 1. С. 104–107.
4. Cliff S., Holden C.A., Thomas P.R.S. et al. Split skin grafts in the treatment of pyoderma gangrenosum // Dermatol. Surg. 1999. Vol. 25. P. 299–302.
5. Cronenwett J.L., Johnston K.W. Rutherford's Vascular Surgery, 8th edition, Elsevier Saunders, 2014. P. 1167–1186.
6. Driesch P. Pyoderma gangrenosum: a report of 44 cases with follow-up // Brit. J. Dermatol. 1997. Vol. 137. P. 1000–1005.
7. Ehling A., Karrer S., Klebl F. et al. Therapeutic management of pyoderma gangrenosum // Arthritis Rheum. 2004. Vol. 50. P. 3076–3084.
8. Hafner J., Kühne A., Trüeb R.M. Successful grafting with EpiDex in pyoderma gangrenosum // Dermatology. 2006. Vol. 212. P. 258–259.
9. Olin J.W. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) // N. Engl. J. Med. 2000. Vol. 344, № 12. P. 230–231.
10. Patel F., Fitzmaurice S., Duong C. et al. Effective Strategies for the Management of Pyoderma Gangrenosum: A Comprehensive Review // Acta Derm. Venereol. 2015. Vol. 95. P. 525–531.
11. Powell F.C., O'Kane M. Management of pyoderma gangrenosum // Dermatol. Clin. 2002. Vol. 20. P. 347–55.
12. Powell F.C., Schroeter A.L., Su W.P., Perry H.O. Pyoderma gangrenosum: a review of 86 patients // Q.J.Med. 1985. № 55. P. 173–186.
13. Powell F.C., Su W.P., Perry H.O. Pyoderma gangrenosum: Classification and management // J. Am. Acad. Dermatol. 1996. Vol. 34. P. 395–409.
14. Shionoya S. What is Buerger's disease? // World J. Surg. 1983. Vol. 7. P. 544–551.
15. Török L., Kirschner A., Gurzó M. et al. Bullous pyoderma gangrenosum as a manifestation of leukemia cutis // Eur. J. Dermatol. 2000. Vol. 10. P. 463–465.
16. Wollina U. Clinical management of pyoderma gangrenosum // Am. J. Clin. Dermatol. 2002. Vol. 3. P. 149–158.
17. Wollina U. Pyoderma gangrenosum — a review // Orphanet. J. Rare Dis. 2007. Vol. 2. P. 19.
18. Zakhireh M., Rockwell W.B., Fryer R.H. Stabilization of pyoderma gangrenosum ulcer with oral cyclosporine prior to skin grafting. // Plast. Reconstr. Surg. 2004. Vol. 113. P. 1417–1420.

Поступила в редакцию 20.09.2016 г.