

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-175-3-113-117

## Кожные проявления воспалительных заболеваний кишечника\*

Кудишина М. М.<sup>1</sup>, Козлова И. В.<sup>1</sup>, Яваева Е. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

<sup>2</sup> ООО «Медгард-Саратов», Саратов, Россия

## Skin manifestations of inflammatory bowel diseases\*

M. M. Kudishina<sup>1</sup>, I. V. Kozlova<sup>1</sup>, E. A. Yavaeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Saratov, Russia

<sup>2</sup> "Medgard-Saratov", Saratov, Russia

**Для цитирования:** Кудишина М. М., Козлова И. В., Яваева Е. А. Кожные проявления воспалительных заболеваний кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;175(3): 113–117. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-175-3-113-117

**For citation:** Kudishina M. M., Kozlova I. V., Yavaeva E. A. Skin manifestations of inflammatory bowel diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;175(3): 113–117. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-175-3-113-117

Кудишина Мария Михайловна, кафедра терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии, ассистент;

Козлова Ирина Вадимовна, кафедра терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии, профессор, д.м.н., заведующая кафедрой;

Яваева Е. А., врач-гастроэнтеролог.

Mariya M. Kudishina, Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology, Assistant of Professor

Irina V. Kozlova, Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology, Professor, MD, Head of department

E. A. Yavaeva, gastroenterologist

✉ *Corresponding author:*

**Кудишина**

**Мария Михайловна**

Mariya M. Kudishina

aleshechkina-mary@mail.ru

### Резюме

Актуальность воспалительных заболеваний кишечника с каждым годом возрастает по мере увеличения распространенности патологии в мире. В отличие от большинства заболеваний, воспалительные заболевания кишечника не всегда дебютируют классическим кишечным симптомокомплексом, нередко в дебюте патологии — экстраинтестинальные проявления.

В статье представлены описания трех клинических случаев пациентов с ВЗК и кожными проявлениями, разные исходы и различные тактики ведения пациентов.

**Ключевые слова:** язвенный колит, болезнь Крона, гангренозная пиодермия, узловатая эритема

### Summary

The urgency of inflammatory bowel diseases increases every year as the prevalence of pathology in the world increases. Unlike most diseases, inflammatory bowel diseases do not always debut classic intestinal symptoms, often in the debut of pathology — extraintestinal manifestations.

The article describes three clinical cases of patients with IBD and skin manifestations, different outcomes and management tactics.

**Keywords:** ulcerative colitis, Crohn's disease, pyoderma gangrenosum, erythema nodosum

\* Иллюстрации к статье – на цветной вклейке в журнал.

\* Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal.

### Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) продолжают оставаться одной из актуальных проблем современной гастроэнтерологии. Распространенность патологии уступает другим гастроэнтерологическим заболеваниям, но по частоте осложнений, тяжести течения и летальности ВЗК занимают одно из ведущих мест среди болезней органов пищеварения [1]. Дебют язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК) не всегда

характеризуется типичной кишечной симптоматикой: диарейным и болевым абдоминальным синдромами, примесью крови в кале, мальабсорбцией. До 50% пациентов имеют внекишечные проявления, которые затрудняют диагностику ВЗК и отсрочивают терапию [2].

К внекишечным кожным проявлениям относятся узловатая эритема, гангренозная пиодермия, синдром Свита и др. [3].

Целью настоящей работы является описание клинических случаев ВЗК с внекишечными кожными проявлениями; анализ некоторых патогене-

тических механизмов, методов диагностики и основных аспектов терапии наиболее частых кожных экстраинтестинальных проявлений ЯК и БК.

## Клинический случай 1

В хирургическое отделение клинической больницы г. Саратова обратился пациент Г., 29 лет, с диагнозом «Гангренозная пиодермия волосистой части головы, подбородочной области, грудной стенки справа, правой стопы. Язвенный колит, тотальное поражение толстого кишечника, хроническое рецидивирующее течение, III степень эндоскопической активности». Предъявлял жалобы на появление гнойных образований на спине и в волосистой части головы, повышение температуры тела до 39° С, нарастание суставного болевого синдрома, жидкий стул до 8–10 раз в сутки с примесью алой крови, нарастание общей слабости.

Болен с 2011 года, когда впервые стали беспокоить периодические боли в животе перед актом дефекации, кашицеобразный стул с прожилками крови. За медицинской помощью не обращался. В 2013 году в гастроэнтерологическом отделении диагностирован ЯК, который подтвержден эндоскопически и морфологически. При колоноскопии слизистая оболочка толстой кишки отечна, гиперемирована, с множественными эрозиями и изъязвлениями, контактно кровоточива. В просвете кишки имеется небольшое количество мутного содержимого с примесью гноя, фибрина, прожилков крови. Индекс активности Мейо – 11 баллов. Гистологически – воспалительная инфильтрация слизистой оболочки толстой кишки (СОТК) с язвами и микроабсцессами. Проводилась терапия сульфасалазином, глюкокортикостероидами (ГКС). Выписался в удовлетворительном состоянии с рекомендацией продолжить прием сульфасалазина (4г/сут), фолиевой кислоты (30мг/сут) до двух лет, снижать дозу ГКС до полной отмены в срок до 12 недель. В последующем лечился нерегулярно, принимал салофальк только при субъективном ухудшении состояния, увеличивал его дозу до 3г/сутки, эпизодически, по собственному усмотрению принимал буденофальк.

Причиной госпитализации в хирургическое отделение в октябре 2018 года явилось появление гнойных образований на волосистой части головы, подбородочной области, коже спины, а также на тыле стопы, повышение температуры до 39° С, учащение жидкого стула до 8–10 раз в сутки с примесью алой крови, появление суставного болевого синдрома, нарастание общей слабости.

## Клинический случай 2

В терапевтическое отделение клинической больницы г. Саратова поступил пациент Д., 46 лет, с диагнозом «Болезнь Крона с поражением слепой и ободочной кишки, фистулообразующая форма, хроническое рецидивирующее течение с внекишечными проявлениями. Синовит правого коленного сустава, гангренозная пиодермия левой

Объективно: состояние тяжелое. Обращали внимание раневые дефекты волосистой части головы с умеренным гнойным отделяемым (рис. 1), в подбородочной области – рана с незначительным серозно-гнойным отделяемым, фибрином; на задней поверхности грудной стенки справа в области угла лопатки – рана с умеренным гнойным отделяемым, в ране фибрин, дном являются мягкие ткани. Рана правой стопы с умеренным гнойным отделяемым, на дне виднеются сухожилия и плюснефаланговый сустав 2го пальца стопы (рис. 2). При пальпации живот мягкий, умеренно болезненный во всех отделах живота. Принимал сульфасалазин 2 г/сут без эффекта. Проводилась антибиотикотерапия со сменой антибактериальных препаратов: комбинация цефалоспоринов и фторхинолонов, затем заменена на сочетание гликопептида и карбопенема; парентерально – ГКС (120мг/сут). Доза 5-АСК повышена до 4 г/сут, ректально АСК – до 1 г/сут. Массивная инфузионная и дезинтоксикационная терапия, адекватное обезболивание. Консультирован гастроэнтерологом, рекомендованы пероральный прием преднизолона (40 мг/сут) и азатиоприн (100 мг/сут). На фоне проводимой терапии состояние пациента улучшилось, раны постепенно эпителизировались, стул стал оформленным, без патологических примесей, 1–2 раза в сутки; суставной синдром купировался, температура нормализовалась. В удовлетворительном состоянии выписан с рекомендациями продолжить прием сульфасалазина (4 г/сут), фолиевой кислоты (30мг/сут), азатиоприн (100мг/сут) длительно, снижения дозы ГКС до полной отмены. В последующем пациент строго соблюдал данные при выписке рекомендации, ухудшения состояния нет.

Описание первого клинического случая является классическим вариантом течения ВЗК, при котором заболевание дебютирует типичными кишечными симптомами, а внекишечные проявления в виде гангренозной пиодермии возникают через некоторое время. Назначение традиционной схемы лечения при высоком compliance пациента позволили добиться индукции и поддержания клинической ремиссии и контролировать течение ВЗК [4]. При этом проявления гангренозной пиодермии уменьшились на фоне базисной терапии и купирования активного процесса в кишке.

голени. Правосторонняя гемиколэктомия по поводу рецидивирующего кишечного кровотечения. Колостомия по поводу пельвиоректального парапроктита и гнилостной флегмоны промежности. Функционирующая илеостомия». Предъявлял жалобы на появление боли в правом коленном суставе и гнойного образования на коже левой

голеней, которые появились через неделю после прекращения приема ГКС.

Дебют заболевания в 2017 году с гангренозной пиодермией кожи лица: на фоне полного здоровья появились гнойничковые образования на коже щек и носа. Диагноз был установлен дерматологом, назначалась терапия местными ГКС, без выраженного эффекта. Через 2 месяца пациент был экстренно госпитализирован в хирургическое отделение по поводу массивного толстокишечного кровотечения. Выполнена правосторонняя гемиколэктомия с наложением илеостомы. Диагностированы также пельвиоректальный парапроктит слева, гнилостная флегмона промежности, по поводу чего проведены вскрытие и дренирование парапроктита и флегмон, колостомия. При гистологическом исследовании резецированной кишки – выраженная лимфоцитарная инфильтрация слизистой оболочки толстой кишки, обострение с эрозиями, абсцессами и крипт-абсцессами. Проводилась терапия сульфасалазином, ГКС и азатиоприном. Выписался в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжить прием азатиоприна (150 мг/сут), сульфасалазина (4г/сут), фолиевой кислоты (30мг/сут) длительно, снижения дозы ГКС до полной отмены, самостоятельно прекратил прием азатиоприна.

Причиной настоящей госпитализации явилось появление суставной боли и наличие гнойного образования на голени, которые возникли на фоне отмены терапии ГКС.

Объективно: состояние средней степени тяжести. Гиперстеническое телосложение, ИМТ 30,5 кг/м<sup>2</sup>.

### Клинический случай 3

В терапевтическое отделение клиники г. Саратова поступила пациентка Л., 41 года, с диагнозом «Болезнь Крона, впервые выявленная, субтотальное поражение толстого кишечника, с внекишечными проявлениями (увеит ОД, узловатая эритема, артрит левых голеностопного и коленного суставов)». Предъявляла жалобы на жидкий стул с примесью слизи и крови до 5 раз в сутки, помутнение левого глаза, периодические боли в левых коленном и голеностопном суставах, появление небольших красноватых узлов на передней поверхности обеих голеней.

Дебют заболевания в 2015 году, когда впервые на фоне полного здоровья появилось помутнение в левом глазу. При обследовании в клинике глазных болезней был верифицирован эписклерит. Через месяц присоединились боли в левом коленном суставе, возникающие при движении. Позже отметила появление болевого синдрома в левом голеностопном суставе. Периодически принимала пероральные НПВП с временным эффектом. Через полгода на передней поверхности обеих голеней отметила появление красноватых болезненных узлов, горячих на ощупь. Верифицирована узловатая эритема (рис. 3), назначено лечение топическими ГКС с незначительным эффектом. С 2018 года установлен увеит и эписклерит правого глаза. По поводу офтальмологической патологии принимает пероральные ГКС (метипред 4 мг). Летом 2018

Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Копрограмма без изменений. На передней поверхности левой голени имеется образование с умеренным гнойным отделяемым. При УЗИ правого коленного сустава выявлено утолщение синовиальной оболочки до 5 мм, умеренное количество жидкости, уменьшение толщины гиалинового хряща.

Назначенная хирургами антибиотикотерапия – без выраженного эффекта. При присоединении пероральных ГКС (30мг/сут) и азатиоприна (150 мг/сут) явления гангренозной пиодермии купировались. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями снижения дозы ГКС до поддерживающей (10мг/сут), продолжение приема азатиоприна.

Представленный случай № 2 БК с дебютом кожных симптомов требует модификации тактики ведения пациента. Рефрактерность внекишечных симптомов к проводимой терапии, проявляющаяся в обострении гангренозной пиодермии после отмены системных ГКС, может быть обусловлена несколькими причинами: рецидив БК, еще не успевший проявиться клинически, либо стероидозависимость кожных проявлений, не связанных с активностью патологического воспаления в кишке. В этом случае необходимо решать вопрос о назначении биологической терапии препаратов анти-ФНО. Инфликсимаб в многочисленных исследованиях показал высокую эффективность в лечении кожных проявлений ВЗК, и особенно, гангренозной пиодермии [5].

появились кишечные симптомы: жидкий стул до 5 раз в сутки с примесью слизи и крови, боли в анусе. До появления интестинальных симптомов пациентке несколько раз безуспешно предлагалось выполнить колоноскопию.

Объективно: состояние средней тяжести. Живот болезненный при пальпации по ходу кишечника. В общем анализе крови отмечается лейкоцитоз  $14 \times 10^9/\text{л}$ , повышение СОЭ до 55 мм/ч. Фекальный кальпротектин – 155 мг/кг. При колоноскопии визуализируются множественные афтоидные язвы слизистой оболочки слепой и восходящей ободочной кишки. На протяжении остальных отделов толстой кишки отмечаются локальные очаги гиперемии и отека слизистой, множественные изолированные афтоидные и «штампованные» язвы под фибрином; рельеф слизистой по типу «булыжной мостовой». При гистологическом исследовании – диффузная лимфоцитарная инфильтрация слизистой, в подслизистой обширная плотная лимфоцитарная воспалительная инфильтрация с микроабсцессами.

Проводилась терапия 5-АСК, пероральными ГКС. Стул нормализовался, суставной синдром купировался, кожные проявления значительно уменьшились. В удовлетворительном состоянии выписана с рекомендациями продолжить прием сульфасалазина (4 г/сут), метипреда (4 мг/сут), фолиевой кислоты (30 мг/сут) – длительно.

Последний клинический случай демонстрирует проблемы, с которыми сталкиваются врачи при постановке диагноза ВЗК: разнообразие внекишечных проявлений ВЗК, дебют экстраинтестинальных симптомов задолго до развития кишечной симптоматики. В описанном случае подозрение на ВЗК возникало не раз, однако ситуация осложнилась многочисленными немотивированными отказами пациентки от выполнения колоноскопии. После верификации диагноза БК через 3 года от начала заболевания достигнут эффект от терапии. Удалось достичь стихания клинических проявлений не только со стороны кишечника, но и всех внекишечных проявлений.

Клинические случаи отражают особенности кожных внекишечных проявлений при ВЗК – наличие или отсутствие их связи с активностью патологического процесса в кишке. Традиционно изменения кожи считают связанными с активностью ВЗК, что подтверждает первый клинический случай. К проявлениям со стороны кожи, связанным с активностью ВЗК, относят узловатую эритему; не связаны с активностью заболевания гангренозная пиодермия, псориаз [6].

Гангренозная пиодермия относится к тяжелым кожным проявлениям ВЗК, характеризуется хроническими неинфекционными некротическими очагами на коже [7]. Данное внекишечное проявление с одинаковой частотой встречается у мужчин и у женщин, преимущественно выявляют в возрасте от 24 до 55 лет; более характерно для ЯК, чем для БК [8]. Традиционно возникновение гангренозной пиодермии не связывают с активностью заболевания. Дебютирует кожный болевой синдром, к которому присоединяется образование пустул и последующим их изъязвлением. При этом гнойно-некротический центр стерил и окружен голубоватой каймой [9]. В настоящее время не существует специфических тестов, подтверждающих диагноз гангренозной пиодермии, поэтому при ВЗК это диагноз исключения. Развитие кожных проявлений при ВЗК требует исключения грибковой, вирусной или бактериальной инфекции, устанавливается отсутствие связи дерматологических сим-

птомов с применением препаратов йода или брома, исключают укусы насекомых, в связи с чем необходимы консультации специалистов. Обязательно проведение гистологического исследования биоптата из пораженной кожи [10]. При лечении гангренозной пиодермии целесообразно сочетание местной и системной терапии. Выраженный положительный эффект при легком течении оказывают топические ГКС, применение которых ограничивается при присоединении вторичной инфекции. Эффективны в отношении гангренозной пиодермии системные ГКС: препаратом выбора является преднизолон в стандартной дозировке 1–2 мг/кг массы тела [11]. Отсутствие эффекта от проводимой терапии является показанием к назначению биологических препаратов; наиболее выраженное действие оказывает инфликсимаб [6].

Узловатая эритема характеризуется множественными, двусторонними, симметричными узелками 1–5 см в диаметре красного (или синюшно-багрового) цвета, болезненными и горячими на ощупь, иногда возвышающимися над поверхностью кожи. Типично расположение на нижних конечностях (чаще на передней поверхности голеней, коже икр), но описаны случаи локализации на туловище и лице [12]. Эритема *nodosum* чаще встречается у пациентов с БК (10–15%) по сравнению с ЯК (8–10%). У женщин узловатая эритема встречается в 3–6 раз чаще, чем у мужчин [13]. Диагностика осуществляется на основании характерной клинической картины, в особых случаях требуется биопсия кожи. Появление узловатой эритемы обычно совпадает с обострением ВЗК, но не всегда коррелирует с тяжестью течения заболевания. Механизмы данного проявления не раскрыты, отдельные опубликованные данные свидетельствуют о наличии генетической детерминированности: полиморфизма генов HLA 6ой хромосомы. Некоторые исследователи относят узловатую эритему к проявлениям реакции гиперчувствительности IV типа [14]. Для купирования симптомов достаточно базисной терапии основного заболевания, в случае неэффективности последней показана генно-инженерная биологическая терапия [15].

## Литература | References

1. Князев О.В., Шкурко Т.В., Фадеева Н.А. и соавт. Эпидемиология хронических воспалительных заболеваний кишечника. Вчера, сегодня, завтра. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 3(139): 4–12.  
*Knyazev O. V., Shkurko T. V., Fadeeva N. A. et al. Epidemiology of chronic inflammatory bowel diseases. Yesterday, today, tomorrow. Experimental & clinical gastroenterology. 2017; 3(139): 4–12.*
2. Кляритская И.Л., Стилиди Е.И., Максимова Е.В. и соавт. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника. Крымский терапевтический журнал. 2017; 1(32): 47–51.  
*Kliaritskaia I. L., Stilidi E. I., Maksimova E. V. et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. Crimean Journal of Internal Diseases. 2017; 1(32): 47–51.*
3. Жилин С.А., Радченко В.Г., Добрица В.П. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2013; 5(2):111–117.  
*Zhilin S. A., Radchenko V. G., Dobritsa V. P. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. Herald of North-Western state medical university named after I. I. Mechnikov. 2013; 5(2):111–117.*
4. Harbord M., Annese V., Vavrica S. R. et al. The First evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. Journal of Crohn's and colitis. 2016; 10(3): 239–254.
5. Zippi M., Pica R., De Nitto D. et al. Biological therapy for dermatological manifestations of inflammatory bowel disease. World journal of clinical cases. 2013; 1(2): 74–78.

6. *Bernstein C.N., Blanchard J.F., Rawsthorne P. et al.* The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *American journal of gastroenterology.* 2001; 96: 1116–1122.
7. *Alavi A., French L.E., Davis M.D. et al.* Pyoderma gangrenosum: an update on pathophysiology, diagnosis and treatment. *American journal of clinical dermatology.* 2017; 18(3): 355–372.
8. *Brodell D.W., Elfar J.C., Mercurio M.G.* Pyoderma gangrenosum and inflammatory bowel disease: A cross-sectional inpatient socioeconomic study. *Journal of the American academy of Dermatology.* 2015; 73(5): 877–880.
9. *Tomioka T., Soma K., Sato Y. et al.* Pyoderma gangrenosum on the nose. *Auris, nasus, larynx.* 2018; 45(5): 1130–1134.
10. *Partridge A.C.R., Bai J.W., Rosen C.F. et al.* Effectiveness of systemic treatments for pyoderma gangrenosum: a systematic review of observational studies and clinical trials. *The British journal of dermatology.* 2018; 179(2): 290–295.
11. *Барышников Е.Н., Нейман К.П.* Гангренозная пиодермия при болезни Крона. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008; 5: 92–94.  
*Barishnikova E.N., Neiman K.P.* Pyodermia gangrenosum in Crohn's disease. *Experimental & clinical gastroenterology.* 2008; 5: 92–94.
12. *Vavricka S.R., Rogler G., Gantenbein C. et al.* Chronological Order of Appearance of Extraintestinal Manifestations Relative to the Time of IBD Diagnosis in the Swiss. *Inflammatory Bowel Disease Cohort.* *Inflammatory bowel disease.* 2015; 21(8):1794–1780.
13. *Trost L.B., McDonell J.K.* Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgraduate medical journal.* 2005; 81(859): 580–585.
14. *Timani S., Mutasim D.F.* Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Clinics in dermatology.* 2008; 26(3): 265–273.
15. *Orchard T.* Extraintestinal complications of inflammatory bowel disease. *Current gastroenterology reports.* 2003; 5(6): 512–517.