

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-207-11-252-258>

Ведение пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и внекишечными кожными проявлениями*

Тарасова Л. В.^{1,2}, Бусалаева Е. И.^{1,2}, Гудошникова Н. Б.³, Карзанов В. А.³

¹ ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова». Россия, 428015 г. Чебоксары, Московский проспект, 15

² ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашии. Россия, 428032 г. Чебоксары, ул. М. Сеспеля, 27

³ БУ «Республиканская больница» Минздрава Чувашии, Адрес: 428015, г. Чебоксары, Московский проспект, д. 9.

Для цитирования: Тарасова Л. В., Бусалаева Е. И., Гудошникова Н. Б., Карзанов В. А. Ведение пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и внекишечными кожными проявлениями. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;207(11): 252–258. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-207-11-252-258

✉ Для переписки:

Тарасова

Лариса

Владимировна

tlarisagast18@mail.ru

Тарасова Лариса Владимировна, д.м.н., доцент, зав. кафедрой факультетской и госпитальной терапии; главный внештатный терапевт, гастроэнтеролог Минздрава Чувашии

Бусалаева Елена Исааковна, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской и госпитальной терапии; доцент кафедры терапии и семейной медицины

Гудошникова Наталия Борисовна, врач-гастроэнтеролог

Карзанов Василий Александрович, врач-эндоскопист; главный внештатный эндоскопист Минздрава Чувашии

Резюме

* Иллюстрации к статье – на цветной вклейке в журнал (стр. XIII–XIV).

Введение. Клинические проявления воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) ограничиваются не только симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта, но и широким спектром внекишечных проявлений, в число которых входят также поражения кожи. Кожные изменения при ВЗК встречаются в разных формах. Часть из них связана с активностью основного процесса, например, гангренозная пиодермия. Другие, например псориаз, объединены общими с ВЗК патогенетическими факторами.

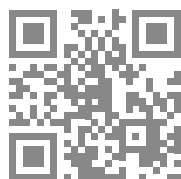
Материалы и методы. Представлены три клинических наблюдения пациентов с ВЗК и внекишечными проявлениями: гангренозной пиодермией (наблюдение 1) и псориазом (наблюдения 2, 3). Описаны этапы дифференциально-диагностического поиска и тактика лечения. Назначение ингибитора интерлейкина 12/23 устекинумаба как бионаивным пациентам (наблюдение 1,2), так и пациенту, получавшему ранее лечение генно-инженерными биологическими препаратами (наблюдение 3), у которых имелась высокая активность воспалительного процесса в кишечнике. Расширение показаний к применению устекинумаба (язвенный колит, болезнь Крона, псориаз, псориатический артрит) позволяет шире использовать его в лечении пациентов, в том числе и с внекишечными проявлениями.

Выводы. Ингибитор интерлейкина 12/23 устекинумаб имеет широкие показания, его применение позволяет достичь положительного клинического, лабораторного и эндоскопического эффекта уже на ранних этапах применения. Особый интерес представляет факт позитивного влияния ингибитора интерлейкина 12/23 на кожные проявления, редукция которых происходит параллельно с заживлением слизистой оболочки кишечника.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), внекишечные проявления, поражения кожи, гангренозная пиодермия, псориаз, устекинумаб, клинический случай

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: XDGMIY





Management of patients with inflammatory bowel diseases and extra-intestinal skin manifestations*

L. V. Tarasova^{1,2}, E. I. Busalaeva^{1,2}, N. B. Gudoshnikova³, V. A. Karzanov³

¹ I. N. Ulianov Chuvash State University; 45 Moskovsky Prospekt, Cheboksary, 428015, Russia

² Institute of Postgraduate Medical Education of the Ministry of Healthcare of the Chuvash Republic, 27 Mikhail Sespel str., Cheboksary, 428018, Russia

³ Republican Clinical Hospital8, Moskovskii Prospekt, Cheboksary, 428015, Russia

For citation: Tarasova L. V., E. I. Busalaeva E. I., N. B. Gudoshnikova N. B., Karzanov V. A. Management of patients with inflammatory bowel diseases and extra-intestinal skin manifestations. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;207(11): 252–258. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-207-11-252-258

✉ **Corresponding author:**

Larisa V. Tarasova
tlarisagast18@mail.ru

Larisa V. Tarasova, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Faculty and Hospital Therapy;

ORCID: 0000–0003–1496–0689, Scopus Author ID: 35777248600

Elena I. Busalaeva, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty and Hospital Therapy;

Associate Professor of the Department of Internal and Family Medicine; ORCID: 0000–0001–7313–0365, Scopus Author ID: 56657473200

Natalia B. Gudoshnikova, gastroenterologist

Vasilii A. Karzanov, endoscopist

Summary

* Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal (p. XIII–XIV).

Introduction. Clinical manifestations of inflammatory bowel diseases (IBD) are limited not only by the gastrointestinal tract syndromes, but also by a wide range of extra-intestinal manifestations, which include skin manifestations. Skin lesions in IBD occur in different forms. Some of them are associated with the activity of the main process, for example, gangrenous pyoderma. Others, such as psoriasis, are combined with pathogenetic factors common to IBD.

Materials and methods. Three clinical observations of patients with IBD and extra-intestinal manifestations are presented: gangrenous pyoderma (case 1) and psoriasis (cases 2, 3). The stages of differential diagnostic search and treatment are described. The interleukin 12/23 inhibitor ustekinumab is prescribed to both bionative patients (observations 1, 2), and to the patient who (observation 3) had high activity of the inflammatory process in the intestine and had received early treatment with GEBD. The extension of indications for use ustekinumab (ulcerative colitis, Crohn's disease, psoriasis, psoriatic arthritis) of allows for its wider use in the treatment of patients.

Conclusion. The interleukin 12/23 inhibitor ustekinumab has broad indications for use; its use allows to achieve a positive clinical, laboratory and endoscopic effect at the early stages of use. This effect has spread to skin manifestations, the reduction of which occurs in parallel with the healing of the intestinal mucosa.

Keywords: inflammatory bowel diseases (IBD) extra-intestinal manifestations, skin lesions, gangrenous pyoderma, psoriasis, ustekinumab, clinical case

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Группа воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), куда входят язвенный колит и болезнь Крона, заболевания неустановленной этиологии с хроническим, рецидивирующим, чаще всего прогрессирующим течением. Для ВЗК характерен широкий спектр как кишечных, так и внекишечных проявлений. Поражения кожи при ВЗК развиваются в 6–43% случаев [1]. Часть из них (узловатая эритема, гангренозная пиодермия, суппуративный гидраденит, синдром Свита) связаны с активностью воспалительного процесса, другие (псориаз) имеют общие с ВЗК патогенетические факторы [1–3].

Гангренозная пиодермия – тяжелое внекишечное проявление ВЗК, является по сути воспалительным

нейтрофильным дерматозом, при котором образуются болезненные язвенные дефекты кожи. Язвы при гнойной пиодермии полициклические с приподнятыми краями и покрыты некротическими массами [1, 4, 5].

Кишечник и кожа являются природным иммунным барьером. При ВЗК, нарушается барьерная функция кишечника, а при псориазе – барьерная функция кожи. Эти заболевания имеют сходные генетические факторы и иммунологические механизмы развития. Одним из них является генетический полиморфизм интерлейкина (ИЛ)–23R (IL-23R), определяющий сигнальный ИЛ-12/23 путь иммунопатогенеза [6, 7]. Круглова Л.С с соавт.

приводят обобщенные данные систематических обзоров литературы и метаанализа 79 исследований, согласно которым ВЗК оказались наиболее частыми «спутниками» псориаза [6].

Лечение ВЗК с внекишечным проявлением, в том числе у больных с псориазом, с гангренозной пиодермией, проводится в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [1–3, 5–7]. Оптимальным методом лечения, как болезни Крона, так и язвенного колита с внекишечными проявлениями может быть применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), причем механизм действия отдельных ГИБП влияет на профиль эффективности, безопасности и «выживаемость» терапии [7]. Пересечение терапевтического спектра псориаза и ВЗК является важным при выборе тактики ведения пациентов и определяет возможность раннего назначения ГИБП [7].

Выбор ГИБП необходимо осуществлять, учитывая наличие сопутствующих заболеваний и потенциальное их влияние на коморбидные состояния пациентов [6, 7]. В частности, для этанерцепта, секукинумаба показана эффективность в отношении псориаза и псориатического артрита (уровень доказательности 1А) и неэффективность, и даже потенциальный риск обострения, при ВЗК [7].

В настоящее время именно ингибирование регуляторных цитокинов ИЛ-12, ИЛ-23 позволяет достигать и длительно удерживать эффект у большинства пациентов, ассоциируется с менее частым дозированием препарата и минимизацией риска класс-специфических нежелательных реакций, характерных для ингибиторов ИЛ-17 (повышение риска грибковых инфекций *Candida*, риск возникновения и обострения ВЗК) и ингибиторов ФНО- α (риск возникновения серьезных инфекций, малигнизации) [6].

Ингибитор интерлейкина (ИЛ) 12/23 устекинумаб демонстрирует высокую эффективность в терапии болезни Крона с внекишечными проявлениями, в том числе и дерматологическими [6–10].

Раннее ингибирование ИЛ-23 устекинумабом способствует уменьшению субклинических воспалительных изменений в энтезисах у пациентов с псориазом в течение 12 недель терапии, при этом данный эффект сохраняется и к 52-й неделе лечения [7]. В ретроспективном многоцентровом когортном исследовании была продемонстрирована высокая частота ответа у пациентов с псориазом – 82,2%. По данным Pugliese D. et al. [11], отсутствуют значимые различия частоты достижения ремиссии у пациентов с «диким» и «парадоксальным» псориазом, а кумулятивная эффективность поддерживающей терапии у таких пациентов в течение 6 месяцев составила 97,1% для псориаза и 84,7% для ВЗК [11].

Профиль эффективности препарата при гангренозной пиодермии также представляется привлекательным. В частности, T de Risi-Pugliese et al. описали восемь случаев полной ремиссии и один случай частичного ответа (уменьшение более чем 50% очагов поражения) у 9 пациентов на фоне терапии устекинумабом [10–14].

E. Guenova et al. при гистологическом и иммунофлуоресцентном исследовании у пациента с гангренозной пиодермией показали повышение экспрессии ИЛ-23А по сравнению со здоровой кожей и наличие белка ИЛ-23 в образцах тканей пациента при отсутствии значимых различий экспрессии ИЛ-12А и ИЛ-17А. На фоне терапии устекинумабом была достигнута полная ремиссия. ИЛ-23 может играть существенную роль в патогенезе гангренозной пиодермии, что объясняет наблюдаемую высокую частоту ответа [16].

Согласно инструкции, Устекинумаб имеет следующие показания к применению: язвенный колит, болезнь Крона. Псориаз, псориатический артрит. В отечественной литературе имеются публикации о применении препарата в различных клинических ситуациях [8, 9, 17].

В качестве иллюстрации приводим собственные клинические наблюдения.

Наблюдение 1

Пациент И., 72 лет в марте 2022 года госпитализирован в региональный центр для диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника Бюджетного учреждения «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Чувашской Республики (Центр ВЗК) с жалобами на жидкий стул до 6 раз в сутки без примесей, чередующийся с запорами по 2–3 дня, схваткообразные боли в верхней части живота и правой подвздошной области, вздутие и урчание в животе независимо от приема пищи, потерю в массе тела на 15 кг за последний год, множественные сливающиеся глубокие язвы на коже груди и верхних конечностей, периодически с гнойным отделяемым, снижение аппетита, выраженную общую слабость и повышенную утомляемость.

Из анамнеза: В 2020 г. перенес оперативное вмешательство по поводу перелома правого голеностопного сустава, после чего в течение 2 месяцев принимал нестероидные противовоспалительные

препараты. Через 2 месяца стал отмечать неустойчивый стул, боли в животе, периодические подъемы температуры до 38⁰С. В тоже время стали появляться язвенные образования на коже предплечий и груди, достигавшие 1–2 см в диаметре, в последующем с тенденцией к слиянию и образованию обширных участков поражения с полигональными контурами, «подрытыми» краями, глубоким дном, с серозно-гнойным отделяемым, имеющим неприятный запах. Пациент к врачам не обращался из-за боязни «заразиться COVID-19», периодически применял кишечные адсорбенты, пробиотики, на язвенные дефекты наносил антибактериальные мази и цинковую пасту, без положительной динамики.

В феврале 2022 г. при проведении колоноскопии обнаружены множественные язвы баугиниевой заслонки и ее рубцовая деформация. Морфологически был подтвержден активный воспалительный процесс (трансмуральные лимфоидные скопления)

и разрастание грануляционной ткани в области терминального отдела подвздошной кишки.

При осмотре пациента индекс массы тела 27 кг/м², но при этом пациент отмечал прогрессивное похудание. На коже груди и плеч множественные сливные гнойно-некротические язвы от 1,5 до 15 см в диаметре полигональной формы, с «подрытыми» краями, вокруг дефектов «ободок» гиперемизированной кожи (рис. 1 на цветной вклейке в журнал). Географический глоссит с гиперкератотическим налетом и множественными отпечатками зубов. Живот при пальпации умеренно вздут, симметричен, болезненный в правой подвздошной области.

При лабораторном обследовании выявлены: нормохромная анемия средней степени тяжести (гемоглобин 94 г/л, эритроциты – $4,21 \times 10^{12}/л$), лейкоцитоз до $10,2 \times 10^9/л$, со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (палочкоядерных нейтрофилов 10%), ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 38 мм/ч по Панченкову. Повышено содержание острофазовых белков: С-реактивного белка до 24 мг/л, фибриногена до 7,4 г/л. Отмечены гипоальбуминемия (альбумин 35 г/л) и диспротеинемия. Уровень фекального кальпротектина – 1116 мкг/г, что превышает референсные значения почти в 14 раз. В ходе дифференциально-диагностического поиска причин терминального илеита последовательно были исключены туберкулез кишечника (диаскин тест, микроскопия кала на микобактерию туберкулеза, исследование образцов кала на микобактерию туберкулеза флюоресцентным методом с помощью прибора BACTEC MGIT), иерсиниоз, псевдомембранозный колит (токсины A и B *Clostridium difficile* не обнаружены), ишемический колит, системный васкулит (антитела к протеиназе 3, миелопероксидазе, базальным мембранам почек), лимфопролиферативные заболевания (стеральная пункция), лямблиоз.

Учитывая регионарный (прерывистый) характер поражения терминального отдела подвздошной кишки с формированием фиброзных изменений в области баугиниевой заслонки, характерные клинические (диарея, болевой синдром, периодическая лихорадка, потер массы тела) и лабораторные признаки (лейкоцитоз со сдвигом влево, ускорение СОЭ, повышение белков острой фазы (С-реактивный белок и фибриноген), высокие показатели фекального кальпротектина, обнаружение антинейтрофильных цитоплазматических антител (pANCA), IgG/IgA антител к *Saccharomyces cerevisiae*

(ASCA), IgG/IgA антител к бокаловидным клеткам кишечника в Центре ВЗК пациенту была верифицирована болезнь Крона в форме терминального илеита, индекс активности (CDAI) 280 баллов.

Согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению БК у взрослых (2020 г.) [1] пациенту были назначены глюкокортикоиды (преднизолон 60 мг в сутки) под прикрытием ингибиторов протонной помпы, азатиоприн 150 мг в сутки, метронидазол внутривенно капельно. На фоне проводимой терапии энтеральный синдром имел незначительную тенденцию к уменьшению. При контрольном осмотре через 3 месяца частота стула сократилась до 4 раз, но сохранялись слабость, прогрессирующее снижение массы тела и выраженные кожные проявления. Так же сохранялась и высокая лабораторная активность: С-реактивный белок 12 мг/л, фекальный кальпротектин 985 мкг/г.

Учитывая неэффективность предшествующей терапии иммуносупрессорами, высокую степень воспалительной активности заболевания мультидисциплинарным консилиумом специалистов было рекомендовано начать терапию генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП) Устекинумаб. В стационарных условиях введена индукционная доза препарата (390 мг внутривенно капельно), инфузия перенесена пациентом удовлетворительно. В дальнейшем терапия продолжена в условиях кабинета антицитокиновой терапии центра ВЗК. Контрольное обследование пациента через 4 месяца приятно удивило лечащего врача. Помимо уменьшения частоты стула до 1–2 раз в сутки, полного купирования абдоминального болевого синдрома и лихорадки, приостановки снижения массы тела наблюдалось значительное улучшение со стороны кожных покровов (рис. 2 на вклейке).

Уменьшилась глубина язвенных дефектов, исчезло гнойное отделяемое, многие язвенные дефекты находились в стадии рубцевания. Контрольные показатели эндоскопического осмотра терминального отдела тонкой кишки выявили значительное уменьшение зоны воспалительного процесса и рубцевания характерных для болезни Крона изъязвлений. Лабораторные признаки активности болезни Крона также коррелировали с клинической и эндоскопической картиной заболевания (С-реактивный белок снизился до 5 мг/л, СОЭ – до 16 мм/ч, фибриноген – до 2,8 г/л, фекальный кальпротектин – до 564 мкг/г).

Наблюдение 2

Пациент Д., 47 лет. Более 10 лет страдает экссудативным псориазом. В возрасте 45 лет появились интенсивные боли по всему животу. Самостоятельно принимал спазмолитики, анальгетики без особого эффекта. Из-за нарастания абдоминального болевого синдрома обратился за медицинской помощью, при проведении УЗИ высказано предположение о наличии межкишечного абсцесса. В условиях хирургического стационара по экстренным показаниям осуществлена лапаротомия по Волковичу-Дьяконову, ревизия и вскрытие абсцесса брыжейки

подвздошной кишки, аппенэктомия, дренирование брюшной полости. Интраоперационно заподозрена и в дальнейшем морфологически (трансмуральное воспаление интерстициального типа неравномерного характера с выраженной лимфоцитарно-плазматической инфильтрацией собственной пластинки) подтверждена болезнь Крона подвздошной кишки. После выписки из стационара стал отмечать полуоформленный стул до 5 раз в сутки, периодически с примесью слизи и крови, абдоминальный болевой синдром. В апреле 2018 г. для

подбора базисной терапии был госпитализирован в гастроэнтерологическую клинику г. Ижевск, где проводилось лечение цитостатиками (азатиоприн 150 мг в сутки) в сочетании с глюкокортикостероидами (преднизолон из расчета 1 мг/кг массы тела в сутки) и месалазином 4,0 в сутки. После достижения клинической ремиссии продолжал получать поддерживающую терапию месалазином 3,0 + азатиоприн 150 мг в сутки. Несмотря на достижение клинической ремиссии по болезни Крона, псориатические высыпания не только не имели тенденции к уменьшению по площади, но и появлялись новые бляшки на бедрах голених. С января 2021 года прием препаратов прекратил по финансовым причинам, что в течение месяца привело к выраженному обострению процесса (возобновились боли в животе, жидкий стул с примесью крови и слизи 5–7 раз в сутки). Спустя неделю усилился зуд и мокнутие кожных покровов в месте псориатических высыпаний, боли и припухлость в дистальных межфаланговых суставах кистей, в правом коленном суставе, периодически возникали болевые ощущения в области пяток, особенно утром, после пробуждения при начале двигательной активности, с последующим «расхаиванием» в течение дня (рис. 3).

При колоноскопии обнаружены признаки терминального илеита, анастомозита с множественными продольными изъязвлениями, отечной слизистой оболочкой терминального отдела подвздошной кишки.

По лабораторным данным выявлены признаки нормохромной анемии легкой степени тяжести (гемоглобин 102 г/л, эритроциты – $4,85 \times 10^{12}/л$), умеренный лейкоцитоз до $7,2 \times 10^9/л$, без сдвига лейкоцитарной формулы, повышение острофазовых белков: фибриноген – 6,4 г/л, С-реактивный белок – 18 мг/л; увеличение фекального кальпротектина до 967 мкг/г.

Наблюдение 3

Пациент П., 61 год. В течение 14 лет наблюдается у дерматолога с диагнозом: вульгарный псориаз, непрерывно-рецидивирующее течение, средней степени тяжести. Обострение 2–3 раза в год, неоднократно лечился стационарно, получал в качестве базисной терапии метотрексат, однако полной ремиссии достичь не удавалось. Боли в суставах (коленных, голеностопных, лучезапястных, плечевых) беспокоят около 3 лет, неоднократно проводилось периартикулярное введение глюкокортикостероидов, со слов пациента – «блокады плечевых суставов», с временным улучшением. Учитывая тяжесть и агрессивное течение псориаза, наличие псориатического артрита, неэффективность системной базисной терапии, в мае 2021 года назначена терапия ГИБТ Секукинумаб (Козентикс) в дозе 300 мг. На этом фоне удалось достичь стабилизации и регресса кожного процесса.

С февраля 2022 года пациент отметил появление кашицеобразного стула до 3–4 раз в день с примесью крови, вздутие живота. При колоноскопии в марте 2022 года визуализирован эрозивный

В стационарных условиях Центра ВЗК возобновлена терапия глюкокортикостероидами (преднизолон) 60 мг в сутки в комбинации с азатиоприном 150 мг/сутки на фоне которого было достигнуто кратковременное снижение активности энтерального синдрома. В дальнейшем отмечено учащение диареи до 10 раз в сутки, нарастание уровня белков острой фазы: С-реактивного белка до 23 мг/л, фибриногена до 8,1 г/л. Выраженность активности псориатических изменений на коже коррелировала с тяжестью течения заболевания в кишечнике.

Учитывая сохраняющуюся клиническую, лабораторную и эндоскопическую активность болезни Крона, прогрессирование внекишечных проявлений (псориаз, артриты и артралгии) на фоне проводимой базисной терапии, было принято решение инициировать терапию ГИБП ингибитором интерлейкина 12/23 Устекинумабом. Перед переходом на биологическую терапию пациенту исключены туберкулез кишечника (диаскин тест, микроскопия кала на микобактерию туберкулеза), иерсиниоз, псевдомембранозный колит (токсины А и В *Clostridium difficile*).

18.02.22 введено 390 мг препарата внутривенно капельно, индукционную инфузию пациент перенес удовлетворительно. В дальнейшем терапия продолжена в условиях кабинета антицикиновой терапии Центра ВЗК: препарат вводился подкожно по 90 мг через 8 недель, затем через 12 недель. При контрольном обследовании в августе 2022 года констатирована положительная динамика: стул уредился до 2–3 раз в сутки, повысился уровень гемоглобина до 119 г/л, уменьшился уровень С-реактивного белка до 3,5 мг/л и фекального кальпротектина до 312 мкг/г – в 3 раза по сравнению с исходным. Эндоскопически отмечено рубцевание изъязвлений и уменьшение отека слизистой оболочки тонкой кишки. Динамика кожных изменений представлена на рис. 4.

ректосигмоидит, гистологически – лимфоплазмочитарная инфильтрация слизистой оболочки с нарушением архитектоники крипт.

Проводимая терапия усилена месалазином 3,0 в сутки. Через месяц пациент был вынужден обратиться за помощью к гастроэнтерологу регионального центра ВЗК в связи с усилением колитического синдрома (диарея до 8 раз в сутки, урчание по всему животу, ощущение переполнения в нижних отделах живота, усиливающиеся перед актом дефекации, метеоризм, тенезмы, выделение с калом сгустков крови). При колоноскопии – усиление активности воспалительного процесса (множественные полигональные язвы от ампулы прямой до середины поперечно-ободочной кишки, выраженная контактная кровоточивость, псевдополипы прямой и сигмовидной кишки (рис. 5).

Помимо этого у пациента усилились боли и скованность в коленных, голеностопных, лучезапястных, плечевых суставах, особенно в утреннее время, увеличилось число псориатических высыпаний на коже, усилился зуд кожи в местах псориатических

бляшек. Также беспокоили общая слабость, повышенная утомляемость, плохой ночной сон.

По лабораторным данным отмечена нормохромная анемия легкой степени тяжести (гемоглобин 114 г/л, эритроциты – $5,4 \times 10^{12}/л$), лейкоцитоз до $15,2 \times 10^9/л$ со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (палочкоядерных нейтрофилов 10%), СОЭ по Панченкову 30 мм/ч. Отмечено повышенное содержание С-реактивного белка до 8,3 мг/л, гипоальбуминемия (альбумин 37 г/л), диспротеинемия, снижение уровня сывороточного железа до 3,7 мкмоль/л.

В связи с нарастанием желудочно-кишечной симптоматики, прогрессированием суставного синдрома и кожных проявлений псориаза введение Секукинумаба в виду недостаточной эффективности приостановлено в июле 2022 года. Консилиумом мультидисциплинарной бригады специалистов (дерматологи, гастроэнтерологи, ревматологи) была рекомендована смена ГИБП с заменой Секукинумаба на ингибитор интерлейкина 12/23 – Устекинумаб.

15.08.2022 произведена внутривенная индукционная инфузия 390 мг Устекинумаба. Поддерживающая терапия препаратом, как

и в предыдущих клинических наблюдениях, проводится в условиях кабинета антицитокиновой терапии Центра ВЗК, второе введение 90 мг препарата осуществлено через 8 недель, согласно инструкции. Необходимо отметить хорошую переносимость препарата и положительную клиническую и эндоскопическую динамику (рис. 6), в том числе и со стороны кожи в виде уменьшения размеров псориатических высыпаний без признаков активности процесса.

Представленные клинические наблюдения демонстрируют сложность верификации ВЗК и ассоциированных с ними внекишечных проявлений (псориаз, гангренозная пиодермия). Назначение ингибитора интерлейкина 12/23 как бионаивным пациентам (наблюдение 1, 2), так и пациенту, получавшему раннее лечение ГИБП (наблюдение 3) с высокой и умеренной активностью воспалительного процесса в кишечнике позволило достичь положительного клинического, лабораторного и эндоскопического эффекта уже на ранних этапах применения ГИБП. Этот эффект распространился и на кожные проявления, редукция которых осуществлялась параллельно с заживлением слизистой оболочкой кишечника.

Литература | References

- Alexandrov T.L., Khalif I. L., Khalif A. Yu., Khismatullina Z. R., Shapina M. V. Skin diseases and inflammatory bowel diseases. Literature review. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(5):114–119. (In Russ.) doi: 10.21518/2079–701X-2020–5–114–119.
Александров Т. Л., Халиф И. Л., Халиф А. Ю., Хисматуллина З. Р., Шапина М. В. Болезни кожи и воспалительные заболевания кишечника. Обзор литературы. *Медицинский совет*. 2020;(5):114–119. doi: 10.21518/2079–701X-2020–5–114–119.
- Crohn's disease. Clinical guidelines, 2020. Available at: <https://www.cr.minzdrav.gov.ru>. (Accessed: 29.09.2022.) (in Russ.)
Болезнь Крона. Клинические рекомендации, 2020. Режим доступа: <https://www.cr.minzdrav.gov.ru>. (Дата обращения 2.08. 2022)
- Inflammatory bowel disease. Clinical guide / edd. Deniel Dzh. Shtayn, Reza Sheyker; transl. I. L. Khalif. Moscow. GEOTAR-Media, 2021. 256 P. (in Russ.)
Воспалительные заболевания кишечника. Клиническое руководство / ред. Дэниэл Дж. Штайн, Реза Шейкер; пер. с англ. под ред. И. Л. Халифа. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 256 с.
- Kudishina M. M., Kozlova I. V. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2019; (18): 52–58. (In Russ.) doi: 10.33978/2307–3586–2019–15–18–52–58.
Кудишина М. М., Козлова И. В. Экстраинтестинальные проявления воспалительных заболеваний кишечника. *Эффективная фармакотерапия*. 2019; (18): 52–58. doi: 10.33978/2307–3586–2019–15–18–52–58.
- Adaskevich V. P. Gangrenous pyoderma: the current state of the problem. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (8): 603–608. (In Russ.) doi: 10.26442/20751753.2021.8.201054.
Адаскевич В. П. Гангренозная пиодермия: современное состояние проблемы. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (8): 603–608. doi: 10.26442/20751753.2021.8.201054.
- Kruglova L.S., Lvov A. N., Kagramanova A. V., Knyazev O. V. Psoriasis and inflammatory bowel diseases: pathogenetic pathways and the choice of biologic therapy (a literature review). *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(6):568–78. (In Russ.) doi: 10.18786/2072–0505–2019–47–062.
Круглова Л. С., Львов А. Н., Каграманова А. В., Князев О. В. Псориаз и воспалительные заболевания кишечника: пути патогенеза и вопросы выбора генно-инженерных препаратов (обзор литературы). *Альманах клинической медицины*. 2019;47(6):568–78. doi: 10.18786/2072–0505–2019–47–062
- Abdulganieva D.I., Bakulev A. L., Belousova E. A., et al. Early prescription of biological agents for immune-mediated inflammatory diseases: opportunities and prospects. An expert's opinion. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(3):7–18. (In Russ.) doi: 10.14412/1996–7012–2020–3–7–18.
Абдулганиева Д. И., Бакулев А. Л., Белоусова Е. А. и др. Раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов при иммуновоспалительных заболеваниях: возможности и перспективы. Позиция экспертов. *Современная ревматология*. 2020;14(3):7–18. doi: 10.14412/1996–7012–2020–3–7–18.
- Makarchuk P.A., Lomakina E. Yu., Belousova E. A. Ustekinumab in patients with Crohn's disease with extraintestinal manifestations (psoriasis). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(15):121–126. (In Russ.) doi: 10.21518/2079–701X-2020–15–121–126.
Макарчук П. А., Ломакина Е. Ю., Белоусова Е. А. Опыт применения устекинумаба у пациентов с болезнью Крона с внекишечными проявлениями (псориаз). *Медицинский совет*. 2020;(15):121–126. doi: 10.21518/2079–701X-2020–15–121–126.
- Shapina M. V., Belous S. S. Ustekinumab in Crohn's disease with perianal manifestations and psoriasis-like skin changes induced by anti-TNF therapy. *Effektivnaya*

- farmakoterapiya*. 2020; (15): 54–59. (In Russ.) doi: 10.33978/2307–3586–2020–16–15–54–59.
- Шапина М. В., Белоус С. С. Устекинумаб при болезни Крона с перианальными проявлениями и псориазоподобными изменениями кожи, индуцированными анти-ФНО-терапией. *Эффективная фармакотерапия*. 2020; (15): 54–59. doi: 10.33978/2307–3586–2020–16–15–54–59.
10. Guillo L., D'Amico F., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Ustekinumab for Extra-intestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Literature Review. *J Crohns Colitis*. 2021 Jul 5;15(7):1236–1243. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa260.
 11. Pugliese D., Daperno M., Fiorino G., Savarino E., Mosso E., Biancone L. et al. Real-life effectiveness of ustekinumab in inflammatory bowel disease patients with concomitant psoriasis or psoriatic arthritis: An IG-IBD study. *Dig Liver Dis*. 2019;51(7):972–977. doi: 10.1016/j.dld.2019.03.007.
 12. de Risi-Pugliese T., Seksik P., Bouaziz J. D., Chasset F., Moguelet P., Gornet J. M., Bourrier A., Amiot A., Beaugerie L., Francès C., Guégan S; Ustekinumab–Crohn's Disease–Neutrophilic Dermatoses Study Group. Ustekinumab treatment for neutrophilic dermatoses associated with Crohn's disease: A multicenter retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Mar;80(3):781–784. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.065.
 13. Fahmy M., Ramamoorthy S., Hata T., Sandborn W. J. Ustekinumab for peristomal pyoderma gangrenosum. *Am J Gastroenterol*. 2012 May;107(5):794–5. doi: 10.1038/ajg.2012.42.
 14. Nunes G., Patita M., Fernandes V. Refractory Pyoderma Gangrenosum in a Patient With Crohn's Disease: Complete Response to Ustekinumab. *J Crohns Colitis*. 2019 May 27;13(6):812–813. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy200.
 15. Phillips F. M., Verstockt B., Sebastian S., et al. Inflammatory Cutaneous Lesions in Inflammatory Bowel Disease Treated With Vedolizumab or Ustekinumab: An ECCO CONFER Multicentre Case Series. *J Crohns Colitis*. 2020 Oct 5;14(10):1488–1493. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa078.
 16. Guenova E., Teske A., Fehrenbacher B., et al. Interleukin 23 expression in pyoderma gangrenosum and targeted therapy with ustekinumab. *Arch Dermatol*. 2011 Oct;147(10):1203–5. doi: 10.1001/archdermatol.2011.168.
 17. Tarasova L. V., Busalaeva E. I. Crohn's disease with skin lesions in the form of gangrenous pyoderma (clinical case). *Lechaschi Vrach*. 2022;(7–8):57–61. (In Russ.) doi: 10.51793/OS.2022.25.8.009.
- Тарасова Л. В. Бусалаева Е. И. Болезнь Крона с поражением кожи в виде гангренозной пиодермии (клинический случай). *Лечащий врач*. 2022;(7–8):57–61. doi:10.51793/OS.2022.25.8.009.

К статье

Ведение пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и внекишечными кожными проявлениями (стр. 252–258)

To article

Management of patients with inflammatory bowel diseases and extra-intestinal skin manifestations (p. 252–258)

Рисунок 1.
Пациент И.,
до терапии
Figure 1.
Patient I.,
before therapy



Рисунок 2.
Пациент И., через
3 месяца после
начала лечения
Figure 2.
Patient I., 3 months
after the start
of treatment



Рисунок 3.
Пациент Д.,
до терапии
Figure 3.
Patient D.,
before therapy



Рисунок 4.
Пациент Д., через
3 месяца после
начала лечения
Figure 4.
Patient D., 3 months
after the start
of treatment



Рисунок 5.
Пациент П.,
эндоскопия до те-
рапии
Figure 5.
Patient P.,
endoscopy before
therapy

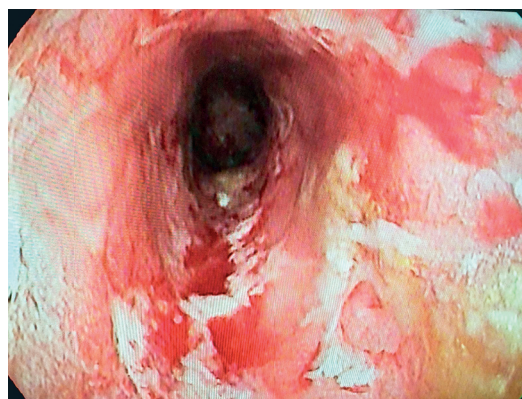
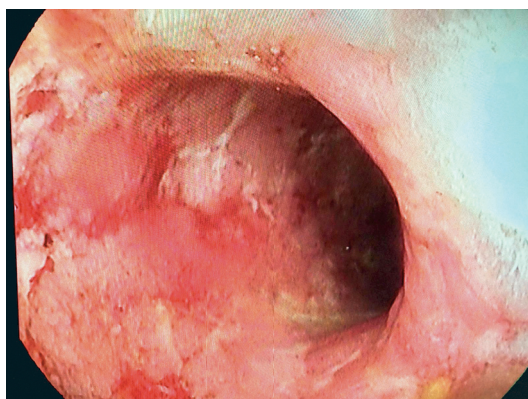


Рисунок 6.
Пациент П.,
эндоскопия
после терапии
Figure 6.
Patient P.,
endoscopy
after therapy

