DOI: 10.33667/2078-5631-2022-35-23-28

Применение устекинумаба при вульвовагинальном поражении, ассоциированном с болезнью Крона (клинический случай)

А. М. Сегаль, Н. Л. Лозовская, Е. А. Мардамшина, Е. А. Маркова, О. А. Ратникова

Городской центр диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника
СПБ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Поражение вульвы и влагалища при болезни Крона (БК) является редким и плохо диагностируется, поскольку рассматривается множество других, более вероятных воспалительных процессов в этой зоне. Поздняя диагностика и неэффективность лечения приводят к развитию осложнений, снижению качества жизни женщин. Представлен клинический случай поражения вульвовагинальной зоны у молодой пациентки, расцененного как внекишечная (метастатическая) БК. В представленном клиническом случае показана эффективность лечения препаратом устекинумаб БК, плохо поддающейся контролю, и внекишечных проявлений данного заболевания, в частности продемонстрирована эффективность лечения хронического вульвовагинита.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *сложный диагноз, устекинумаб, болезнь Крона, внекишечные проявления болезни Крона, вульвовагинит, этиология.*

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Финансирование. *Никакие спонсоры или источники финансирования не использовались для этого клинического случая.*

Use of ustekinumab in vulvovaginal lesions associated with Crohn's disease (clinical case)

A. M. Segal, N. L. Lozovskaya, E. A. Mardamshina, E. A. Markova, O. A. Ratnikova

City Centre for Diagnosis and Treatment of Inflammatory Bowel Diseases
of City Clinical Hospital No. 31, St. Petersburg, Russia

SUMMARY

Involvement of the vulva and vagina in Crohn's disease (CD) is rare and underdiagnosed because many other more likely inflammatory processes in this area are considered. Late diagnosis and ineffectiveness of treatment lead to the development of complications, a decrease in the quality of life of women. A clinical case of a lesion of the vulvovaginal zone in a young patient, regarded as extraintestinal (metastatic) CD, is presented. The presented clinical case shows the effectiveness of treatment with ustekinumab for poorly controlled CD and extraintestinal manifestations of this disease, in particular, the effectiveness of treatment of chronic vulvovaginitis has been demonstrated.

KEYWORDS: *difficult diagnosis, ustekinumab, Crohn's disease, extraintestinal manifestations of Crohn's disease, vulvovaginitis, etiology.*

CONFLICT OF INTEREST. *The authors declare no conflict of interest.*

Funding. *No sponsors or funding sources were used for this case.*

Введение

Кожные проявления болезни Крона (БК) разнообразны и включают гангренозную пиодермию, узловатую эритему, синдром Свита, энтеропатический акродерматит, приобретенный буллезный эпидермолиз и метастатическую БК (МетБК) [1, 2]. Вовлечение кожи может осложнять до 44 % случаев БК в виде смежных, метастатических или ассоциированных воспалительных поражений [3].

МетБК была впервые описана Parks *et al*. в 1965 году [4] и определяется как возникновение гранулематозных поражений, характерных для БК, на участке кожи в любом месте, удаленном от желудочно-кишечного тракта. При МетБК могут поражаться гениталии, что относят к редким кожным внекишечным проявлениям БК [5, 6]. Хотя большинство поражений гениталий может быть вызвано свищевым процессом, возможно развитие МетБК гениталий без возникновения свищей, фистул и изъязвлений на половых органах и в очень редких случаях вследствие распространения гангренозной пиодермии [6, 7]. Следует отметить, что поражение гениталий может предшествовать, совпадать или развиваться после диагностики БК [8]. По сути, МетБК с поражением гениталий представляет собой диагностическую проблему, поскольку является редким компонентом в спектре осложнений воспалительных заболеваний кишечника и многие врачи не знают о его существовании [9].

Поражение гениталий при МетБК является трудным для дифференциальной диагностики, поскольку в первую очередь рассматривается множество других, более вероятных процессов. При отсутствии лечения БК вульвы может привести к изнурительной лимфедеме, обезображивающим анатомическим изменениям, вторичным абсцессам, флегмоне и плоскоклеточному раку [3].

Мы представляем клинический случай поражения вульвовагинальной зоны у молодой пациентки, расцененного как внекишечная (метастатическая) БК. В представленном клиническом случае показана эффективность лечения

препаратом устекинумаб БК, плохо поддающейся контролю, и внекишечных проявлений данного заболевания, в частности продемонстрирована эффективность лечения хронического вульвовагинита.

Клинический случай

Пациентка *А.*, 1993 года рождения, обратилась в Санкт-Петербургский городской центр диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника (СПб ГЦ ВЗК) в апреле 2016 года с жалобами на водянистый стул до 12 раз в сутки, боли по всему животу, многократную рвоту желудочным содержимым, приносящую облегчение, повышение температуры тела до 37,4 °С.

Из анамнеза пациентки известно, что в 2012 году у нее была выявлена болезнь Крона с острым дебютом (диарея до восьми раз в сутки 6–7-го типа по Бристольской шкале [БШ], резкие боли в прямой кишке по типу прострелов, выраженный абдоминальный дискомфорт), поражением толстой кишки (восходящая ободочная кишка, сигмовидная кишка, прямая кишка), воспалительная форма. Диагноз был подтвержден гистологически. Инициирована терапия препаратом 5-аминосалициловой кислоты (месалазин) 4 г перорально и 1 г в день ректально. На фоне лечения достигнута клиническая ремиссия, самочувствие пациентки улучшилось, в декабре 2012 года прием препарата был отменен. С декабря 2012 по март 2016 года пациентка не обращалась за медицинской помощью. Повторного гистологического исследования и эндоскопического исследования не проводилось. У нее в анамнезе ранее не было явлений аллергии, травм или операций, она отрицала вредные привычки. У родственников пациентки не было воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Известно, что в тот период пациентка была гинекологически здорова, у нее не было гинекологических жалоб, нарушений менструального цикла, она регулярно наблюдалась гинекологом, заболеваний гинекологической сферы не выявляли. В 2014 году она родила здорового ребенка.

В марте 2016 года после сильного психоэмоционального стресса у пациентки появились водянистый стул до 10 раз в сутки без патологических примесей, фебрильная лихорадка. При обследовании отмечалась выраженная системная воспалительная активность: лейкоцитоз до 17,2 × 10^9/л, повышение СОЭ до 49 мм/ч, С-реактивный белок (СРБ) – 203 г/л (референсные значения СРБ: до 5 г/л). При видеоколоноскопии выявлено сегментарное поражение толстой кишки на всем протяжении, более выраженное в левых отделах, с множественными острыми эрозиями до 0,3 см в диаметре и единичными язвенными дефектами средней глубины различной формы и размеров на фоне гиперемии и отека слизистой оболочки, единичные псевдополипы. При гистологическом исследовании биоптатов толстой кишки морфологическая картина соответствовала БК: изменение крипт, снижение бокаловидных клеток, выраженная воспалительная инфильтрация (плазматические клетки, полиморфноядерные и эозинофильные лейкоциты), в одном из срезов определялись эпителиоидные гранулемы с одной гигантской многоядерной клеткой.

Перед проведением колоноскопии эндоскопистом были отмечены выраженный отек и гиперемия больших половых губ пациентки, по поводу чего ей был рекомендован осмотр гинеколога, при последующем осмотре которым впервые обнаружены выраженный отек и гиперемия больших половых губ и влагалища без дефектов целостности слизистой оболочки влагалища. Других изменений со стороны гинекологических органов выявлено не было. Диагностирован острый неверифицированный вульвовагинит. Пациентке было проведено обследование для уточнения природы заболевания, исключен инфекционный генез (вирусный, грибковый, бактериальный) выявленных изменений.

На фоне терапии системными стероидами (ГКС) (преднизолон 180 мг в сутки внутривенно с переходом на пероральный прием 60 мг в день на 5-е сутки) и назначенными антибактериальными препаратами (ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в день внутривенно и метронидазол 500 мг 2 раза в день внутривенно) получен положительный клинический ответ, в том числе нормализация лабораторных показателей и исчезновение признаков воспаления в вульвовагинальной зоне. Одновременно с терапией ГКС пациентке был назначен пероральный прием азатиоприна в дозе 50 мг в сутки, на 10-й день приема данного препарата развился лекарственный гепатит (цитолитическая форма – повышение АЛТ и АСТ до восьми верхних границ нормы). После нормализации печеночных показателей была произведена замена азатиоприна на меркаптопурин в дозе 50 мг в сутки с последующим увеличением дозы препарата до 100 мг в сутки. Пациентку наблюдали амбулаторно в СПб ГЦ ВЗК, сохранялась клинико-лабораторная ремиссия ВЗК на фоне постоянного приема меркаптопурина. В 2017 году в связи с развитием лейкопении до 2,3 × 10^9/л на фоне сохраняющейся клинической ремиссии БК доза меркаптопурина была снижена до 50 мг.

В июне 2018 года у пациентки на фоне острой респираторной вирусной инфекции развился рецидив БК. Кроме того, что рецидив сопровождался повышением температуры тела до 39 °С, жидким стулом 6–7-го типа по БШ до 15 раз в сутки, острым выраженным афтозным стоматитом, появились боли в нижних отделах живота, стал быстро прогрессировать отек больших половых губ. Состояние пациентки было тяжелым, и ее госпитализировали в городскую больницу № 31 Санкт-Петербурга, где выявлена анемия тяжелой степени (гемоглобин 42 г/л, эритроциты 1,47 × 10^{12}/л), лейкопения 1,68 × 10^9/л, тромбоцитопения 141 × 10^9/л, ускорение СОЭ до 82 мм/ч, СРБ 191,8 г/л (референсные значения: до 5 г/л). При обследовании по данным ультрасонографии органов брюшной полости определялось умеренное утолщение стенки нисходящего отдела поперечно-ободочной кишки, изменений органов малого таза при ультразвуковом исследования выявлено не было. По результатам выполненного эндоскопического исследования была подтверждена БК толстой кишки, воспалительная форма (CDAI [индекс Беста] 410, SEC CD 19). В сравнении с данными предыдущих эндоскопических обследований диагностирован прогресс заболевания. Вновь рецидивирующий вульвовагинит был расценен как хронический неспецифический процесс, вероятно,

как полагали, возникший на фоне обострения основного заболевания (БК). Повторно проведено обследование, и исключены основные причины вульвовагинита (и инфекционные, и неинфекционные, в том числе сахарный диабет, аллергические реакции).

Лечение обострения БК и поражения вульвовагинальной зоны в тот период (отмена меркаптопурина, комплексная терапия системными ГКС, антибактериальная терапия, коррекция анемии, а также местные аппликации гидрокортизона и метилурацила на зоны гениталий) способствовало улучшению клинической картины болезни, в том числе было отмечено снижение воспаления в зоне наружных половых органов. Учитывая синергизм обострений БК и вульвовагинита, результаты лечения вульвовагинита (отсутствие ответа на местную терапию ГКС), впервые сделано предположение о хроническом вульвовагините у данной пациентки как редком внекишечном проявлении БК.

В ноябре 2018 года активность БК все еще оставалась стойко высокой (CDAI 340 баллов). Поэтому, и учитывая молодой возраст пациентки и непереносимость тиопуринов, ей была инициирована генно-инженерная биологическая терапия (ГИБП) – назначен цертолизумаба пэгол в дозе 400 мг подкожно с индукционным курсом 0–2–4 недели. На фоне введения ГИБП к концу индукционного курса отмечались клиническое улучшение и положительная динамика лабораторных показателей (CDAI 290 баллов к концу индукционного курса (динамика –50 баллов). Введение цертолизумаба пэгола в дозе 400 мг подкожно каждые 4 недели было продолжено в режиме поддерживающей монотерапии. Так как у пациентки на тот момент не было гинекологических жалоб и не выявлялось изменений генитальной зоны, в апреле 2018 года в плановом порядке выполнены интравагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза, данных за гинекологическую патологию не получено.

В августе 2019 года, несмотря на проводимое лечение ГИБП, возникло ухудшение течения БК, при этом у пациентки внезапно возник и стал быстро нарастать отек больших половых губ. При осмотре гинеколога выявлены резкая гиперемия, отек и глубокие трещины половых губ. Слизистая влагалища была резко отечна, гиперемирована, выявлялись также глубокие трещины слизистой оболочки влагалищной зоны.

Диагноз: основное заболевание – болезнь Крона, колит, воспалительная форма, тяжелое течение, отсутствие ответа на терапию анти-ФНО (цертолизумаба пэгол). Непереносимость тиопуринов (лейкопения). Внекишечные проявления: метастатическая болезнь Крона, генитальное поражение (специфический вульвовагинит). Афтозный стоматит.

На этом этапе проведен анализ крови пациентки на наличие гена *HLA-B 51*, который не был у нее обнаружен. Терапия ГИБП была усилена пероральным метронидазолом 1000 мг в сутки и преднизолоном 30 мг в сутки. Но на фоне проводимой терапии усилились как кишечные, так и внекишечные проявления БК.

С учетом нарастания активности заболевания, неэффективности проводимой терапии цертолизумабом, системными стероидами и метронидазолом, в ноябре 2019 года произведено переключение ГИБП на инфликсимаб (индукционный курс с переходом на поддерживающий режим в дозе 5 мг на 1 кг массы тела внутривенно каждые 8 недель) в комбинации с метотрексатом 15 мг подкожно раз в 7 дней (метотрексат отменен в связи с развитием гепатотоксичности [цитолиз] на 4-й неделе терапии) с последующей оптимизацией интервала введения препарата до 4 недель в связи с недостаточным клиническим и эндоскопическим ответом. В сентябре 2020 года очередное плановое введение инфликсимаба осложнилось развитием инфузионной аллергической реакции (отек Квинке), препарат был отменен.

В октябре 2020 года инициирована терапия устекинумабом (индукционный курс и поддерживающая терапия в дозе 90 мг подкожно раз в 8 недель с учетом тяжелого течения заболевания). Пациентка отмечала нормализацию частоты и характера стула, купирование болевого синдрома в области промежности, уменьшение отека и болезненности в генитальной зоне. Через 6 месяцев терапии в связи с рецидивом генитальных симптомов интервал введения устекинумабом был сокращен до 4 недель, вводимая доза оставалась прежней – 90 мг подкожно. Более частое введение препарата способствовало тому, что у пациентки в последующие два месяца 2021 года отмечалось полное заживление слизистой оболочки влагалища, купирование отека генитальной зоны, снижение лабораторных маркеров системного воспаления.

Но несмотря на снижение клинической активности заболевания и отсутствие признаков обострения хронического вульвовагинита на фоне терапии препаратом устекинумабом, при контрольной эндоскопии в сентябре 2021 года у пациентки отмечались высокая эндоскопическая активность и вовлечение терминального отдела подвздошной кишки в процесс. В октябре 2021 года принято коллегиальное решение о хирургическом лечении БК и пациентке выполнена лапароскопическая колэктомия с резекцией прямой кишки и илеостомия по Бруку.

С ноября 2021 года пациентке продолжается проведение монотерапии устекинумабом (90 мг подкожно раз в 4 недели). По результатам эндоскопического исследования в сентябре 2022 года имеет место клиническая ремиссия и эндоскопическая ремиссия заболевания, нет признаков генитального воспаления. В течение 12 месяцев (сентябрь 2021 – сентябрь 2022 года) на фоне монотерапии устекинумабом обострений вульвовагинита пациентка не отмечала. Следует отметить значительное улучшение качества жизни пациентки как со стороны физического, психологического и социального компонентов здоровья, так и гармонизацию ее семейной жизни за этот период.

Обсуждение

МетБК относится к наиболее редким кожным внекишечным проявлениям ВЗК и отличается полиморфностью и политопичностью. Среди разновидностей МетБК на сегодняшний день выделяют: генитальную локализацию (язвы, трещины, отек, эритему, кондиломоподобные папулы и бляшки, изолированную лимфедему); экстрагенитальную кожную локализацию (язвы, эритематозные папулы и бляш-

ки, пустулы, лихеноидные папулы, абсцедирующие папулы или узелки) и гранулематозоподобный хейлит. Описанные в литературе отдельные случаи МетБК и серии наблюдений позволяют сделать вывод о том, что такой вариант внекишечных кожных проявлений появляется у большинства взрослых пациентов значимо позднее «кишечного» дебюта болезни Крона, в детском возрасте в половине случаев появляется одновременно с классическими проявлениями ВЗК либо предшествует симптомам со стороны ЖКТ.

Практически все литературные обзоры указывают на сложности в диагностике и дифференциальной диагностике МетБК, на необходимость исключения ряда иных заболеваний, характеризующихся формированием язв, язв – трещин, плотных узелков или бляшек с изъязвлениями на кожном покрове и (или) слизистых. В большинстве описанных случаев указано на выраженный отек вокруг элементов и резкую болезненность пораженной зоны как на возможные патогномоничные признаки внекишечного поражения, ассоциированного с БК. [10, 11].

Наиболее частыми локализациями МетБК являются конечности, крупные кожные складки и слизистые половых органов, однако описаны случаи изолированной МетБК области пупка [10, 12 13], а также диссеминированной МетБК с вовлечением всего кожного покрова и гениталий [14].

МетБК гениталий представляет собой диагностическую проблему, не только по причине низкой частоты встречаемости, но и большого круга дифференциальной диагностики. К настоящему времени опубликовано менее 300 случаев МетБК с вовлечением влагалища и вульвы Средний возраст пациенток на момент диагностирования составил 34 года, и у большинства из них МетБК диагностировано позднее дебюта кишечных симптомов, в половине клинических ситуаций отмечено сочетание вульвовагинального поражения с перианальными, в том числе перианальными и ректо-вагинальными свищами [1, 15–19].

Диагноз МетБК вульвы следует рассматривать при наличии у пациенток афтозных изъязвлений, отека вульвы и влагалища, «ножевых» язв, болезненных узлов, в том числе с изъязвлением, которые могут затрагивать половые губы, влагалище, клитор, лобок или всю аногенитальную область, включая паховые складки и ягодицы, при этом в каждом случае необходимо исключить другие воспалительные и инфекционные процессы, включая болезнь Бехчета, целлюлит, пиогенные инфекции, гнойный гидраденит, актиномикоз, туберкулез, контактный дерматит, сахарный диабет.

Один из самых объемных по количеству пациенток обзоров был представлен B. Bhoyrul *et al*. в 2018 году. Исследование, выполненное авторами, носило проспективный характер с наблюдением 31 пациентки с генитальной локализацией МетБК. Метастатическое поражение гениталий обнаруживалось у более чем 80 % пациенток с БК на фоне активного процесса в кишке и в большинстве случаев проявлялось отеком вульвы и влагалища (77 %), изъязвлениями (35 %) и трещинами (39 %). Также было отмечено, что у части пациенток генитальная МетБК сочеталась с иными локализациями и формами внекишечных кожных проявлений: у 13 % – с язвами полости рта, у 19 % – с гангренозной пиодермией [20].

В описательном обзоре серии случаев (22 пациентки с МетБК гениталий) Z. Laftahet и соавт. (2015) также сообщают о частом сочетании не только с поражением слизистых рта (36 %), но и с увеитом (23 %) и артритом (18 %). Кроме того, на основании проспективного анализа клинических случаев авторы выдвинули предложение, что изолированная МетБК гениталий имеет более агрессивный характер течения [15].

Метаанализ, выполненный S. Honap *et al.* (2022), объединил изучение 410 описанных случаев генитальной локализации МетБК, из которых 273 случая – вульвовагинальное поражение (женщины). В своем отчете исследователи указывают на сочетание генитальных поражений в 80 % случаев с предустановленным диагнозом люминальной болезни Крона, но при этом у 45–80 % больных не было симптомов со стороны ЖКТ [21].

Результаты опубликованных исследований демонстрируют отсутствие желудочно-кишечных симптомов у 20–80 % пациентов с МетБК вульвы, то есть воспалительные изменения гениталий могут быть первым симптомом БК [16, 21, 22]. Кроме того, трудности процесса диагностики усугубляются тем, что эндоскопических признаков, характерных для БК, может быть не обнаружено при дообследовании ЖКТ, а характерные для БК неказеозные гранулемы саркоидного типа, хроническое лимфоцитарное воспаление встречаются менее чем в 50 % случаев при исследовании биоптатов из очага МетБК [20].

Авторы, описывающие клинические случаи и серии наблюдений МетБК, солидарны в том, что для более точной диагностики и для дифференциации с перианальной БК необходимо проведение МРТ малого таза и аноректального эндоскопического УЗИ, позволяющих выявить ректовагинальные свищи и абсцессы. Связано это и с тем, что МетБК – это анатомически и структурно отделенные от кишечной трубки очаги иммунного воспаления, и с тем, что при обобщении результатов описанных клинических данных получены сведения о частом сочетании метастатической и перианальной БК.

Генитальные поражения при МетБК требуют исключения инфекций, передающихся половым путем, таких как сифилис, венерическая лимфогранулема, герпетическое поражение, также необходимо исключение актиномикоза, микобактериальной и стрептококковой инфекций. При морфологическом исследовании биоптата следует учесть необходимость проведения дифференциальной диагностики с саркоидозом нетипичной локализации, глубокими грибковыми инфекциями, включая актиномикоз, и гранулематозными воспалительными реакциями на инородные тела, с включением в диагностические методы специальных окрасок препаратов (Шифф-реакция, окраска на кислотоустойчивые палочки), а также поляризационную микроскопию [23].

В настоящее время согласованных подходов к ведению таких больных не существует, и систематизация терапевтических стратегий отсутствует. В связи с редкой встречаемостью МетБК с вовлечением гениталий возможно получение только отрывочных сведений об эффективности тех или иных схем лечения, примененных авторами описанных клинических случаев.

Часть авторов рекомендуют использование местных кортикостероидов (наружное применение) или такролимуса в качестве терапии первой линии, но отмечают, что достигаемый положительный эффект носит временный характер и наибольшая эффективность этих препаратов возможна только при невысокой активности воспаления (рецидивирующие эрозии, незначительный отек вульвы) [15, 18, 22]. При высокой активности (фиксированные обширные язвы, глубокие трещины, выраженный отек вульвы, свищи) большинство авторов клинических демонстраций указывают на эффективность системных ГКС, ингибиторов ФНО-α в сочетании с системными иммунодепрессантами [15]. Есть сообщения о повышении эффективности терапии при комбинации системных ГКС и метронидазола (10–20 мг/кг в сутки) с частотой ответа 87,5 % [15, 24]. Анализ возможностей циклоспорина, микофенолата мофетила, 5-АСК в лечении МетБК продемонстрировал их неэффективность [15].

В метаанализе S. Honap *et al.* (2022) отмечено, что наиболее часто применяемыми лекарственными средствами при выявлении МетБК являлись антибиотики, кортикостероиды, тиопурины и ингибиторы ФНО-α, используемые в разнообразных схемах; частота неответа на проводимое лечение, наличие клинического ответа и достижение ремиссии составила 12, 88 и 38 % соответственно при финальном наблюдении без анализа эффективности определенных схем. Сопутствующее назначение тиопуринов статистически значимо увеличивало вероятность ответа на терапию анти-ФНО-α (96 % против 74 %; $p = 0,02$). Авторы отчета также пришли к выводу, что отек является предиктором плохого ответа на местную терапию [21].

В настоящее время основные терапевтические подходы к МетБК с генитальным поражением сосредоточены на стандартном лечении БК в соответствии с согласованными алгоритмами и рекомендациями, учитывая локализацию и тяжесть заболевания [17, 20, 25]. За последние 2 года появилось несколько публикаций, демонстрирующих эффективность применения устекинумаба в терапии МетБК с вульвовагинальным поражением. F. M. Phillips *et al.* (2020) в отчете о серии клинических случаев лечения кожных проявлений БК докладывают о достижении ремиссии у двух пациенток из трех с МетБК при комбинации устекинумаба и метотрексата [26]. G. Stoleru *et al.* (2020) и Y. Lim, M. Singh (2021) в своих публикациях делятся впечатлением о скорости развития положительного эффекта и быстром исчезновении симптомов генитального поражения МетБК после начала терапии устекинумабом [6, 27].

Лечение МетБК с вульвовагинальным поражением требует междисциплинарных усилий с участием гинекологов, гастроэнтерологов, инфекционистов и дерматологов для достижения контроля заболевания и улучшения качества жизни пациентов. Отсутствие адекватной терапии МетБК с поражением гениталий, в том числе по причине поздней диагностики, приводит не только к значимому снижению качества жизни пациенток, но и формированию тяжелых осложнений. Описаны случаи развития рецидивирующих абсцессов, целлюлита с гнойным гидраденитом и без него, формирования необратимых рубцовых деформаций половых органов, а также случаи плоскоклеточной карциномы [16, 18, 21, 28].

Выводы

Представлен клинический случай поражения вульвовагинальной зоны у молодой пациентки, который расценен как внекишечная (метастатическая) болезнь Крона.

В клиническом случае показана эффективность лечения метастатической болезни Крона гениталий (хронический вульвовагинит) у молодой пациентки препаратом устекинумаб в дозе 90 мг подкожно в режиме раз в 4 недели и продемонстрирован положительный ответ на такую терапию.

Препарат устекинумаб может быть использован не только для лечения болезни Крона, но и для своевременного купирования внекишечных проявлений заболеваний, особенно трудных для диагностики и редко ассоциируемых с данным заболеванием, таких как метастатическая болезнь гениталий у женщин.

От пациента было получено письменное информированное согласие на публикацию данного клинического случая.

Список литературы / References

1. *Barret M, de Parades V, Battistella M, Sokol H, Lemarchand N, Marteau P. Crohn's disease of the vulva. J Crohns Colitis. 2014 Jul; 8 (7): 563–70. DOI: 10.1016/j.crohns.2013.10.009. Epub 2013 Nov 16. PMID: 24252167.*
2. *Pousa-Martínez M, Alfageme F, González de Domingo MA, Suárez-Masa D, Calvo M, Roustán G. Vulvar metastatic Crohn disease: Clinical, histopathological and ultrasonographic findings. Dermatol Online J. 2017 Nov 15; 23 (11): 13030/qt6rd9b8zf. PMID: 29447645*
3. *Shields BE, Richardson C, Arkin L, Kornik R. Vulvar Crohn disease: Diagnostic challenges and approach to therapy. Int J Womens Dermatol. 2020 Sep 17; 6 (5): 390–394. DOI: 10.1016/j.ijwd.2020.09.007. PMID: 33898705; PMCID: PMC8060678.*
4. *Parks AG, Morson BC, Pegum JS. Crohn's disease with cutaneous involvement. Proc R Soc Med. 1965; 58: 241–242.*
5. *Leu S, Sun PK, Collyer J, Smidt A, Stika CS, Schlosser B, Mirowski GW, Vanagunas A, Buchman AL. Clinical spectrum of vulva metastatic Crohn's disease. Dig Dis Sci. 2009 Jul; 54 (7): 1565–71. DOI: 10.1007/s10620–008–0448-y. Epub 2009 May 7. PMID: 19421856.*
6. *Lim Y, Singh M. Metastatic Vulval Crohn's Disease With Good Outcome on Ustekinumab. Cureus. 2021 Jul 8; 13 (7): e16252. DOI: 10.7759/cureus.16252. PMID: 34373813; PMCID: PMC8346268.*
7. *McCalmont CS, Leshin B, White WL, Greiss FC Jr, Jorizzo JL. Vulvar pyoderma gangrenosum. Int J Gynaecol Obstet. 1991 Jun; 35 (2): 175–8. DOI: 10.1016/0020–7292(91)90823-n. PMID: 1680093.*
8. *Van Assche G. et al. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. J Crohns Colitis. 2010 Feb; 4 (1): 63–101. DOI: 10.1016/j.crohns.2009.09.009. Epub 2009 Dec 21. PMID: 21122490.*
9. *Woody MM, Holliday AC, Gavino ACP, McReynolds A, Soldano AC. Metastatic vulvovaginal Crohn disease in the setting of well-controlled intestinal disease. Cutis. 2018 Aug; 102 (2): e16–e18. PMID: 30235375.*
10. *Letzelter M, Andrianjafy C, Marin S, Rocour S, De Ybarlucea LR, Maillard H. Maladie de Crohn métastatique ombilicale: une localisation exceptionnelle [Metastatic Crohn's disease of the umbilicus: An exceptional location]. Rev Med Interne. 2022 Jan; 43 (1): 54–56. French. DOI: 10.1016/j.revmed.2021.07.006. Epub 2021 Aug 3. PMID: 34362570.*
11. *Hagen JW, Swoger JM, Grandinetti LM. Cutaneous Manifestations of Crohn Disease. Dermatol Clin. 2015 Jul; 33 (3): 417–31. DOI: 10.1016/j.det.2015.03.007. PMID: 26143422.*
12. *Phillips R K, Glazer G. Metastatic Crohn's disease of the umbilicus. Br Med J (Clin Res Ed) 1981; 283: 887. DOI: 10.1136/bmj.283.6296.887.*
13. *McLelland J, Griffin SM. Metastatic Crohn's disease of the umbilicus. Clin Exp Dermatol. 1996 Jul; 21 (4): 318–9. DOI: 10.1111/j.1365–2230.1996.tb00108.x. PMID: 8959912.*
14. *Peltz S, Vestey JP, Ferguson A, Hunter JA, McLaren K. Disseminated metastatic cutaneous Crohn's disease. Clin Exp Dermatol. 1993 Jan; 18 (1): 55–9. DOI: 10.1111/j.1365–2230.1993.tb00969.x. PMID: 8095003.*
15. *Laftah Z, Bailey C, Zaheri S, Setterfield J, Fuller LC, Lewis F. Vulval Crohn's disease: a clinical study of 22 patients. J Crohns Colitis. 2015 Apr; 9 (4): 318–25. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv037. Epub 2015 Feb 16. PMID: 25687208.*
16. *Zhang AJ, Zhan SH, Chang H, Gao YQ, Li YQ. Crohn Disease of the Vulva without Gastrointestinal Manifestations in a 16-Year-Old Girl. J Cutan Med Surg. 2015 Jan-Feb; 19 (1): 81–3. DOI: 10.2310/7750.2014.14005. Epub 2015 Jan 1. PMID: 25775670.*
17. *Abboud ME, Frasure SE. Vulvar inflammation as a manifestation of Crohn's disease. World J Emerg Med. 2017; 8 (4): 305–307. DOI: 10.5847/wjem.j.1920–8642.2017.04.011. PMID: 29123611; PMCID: PMC5675974.*
18. *Landy J, Peake ST, Akbar A, Hart AL. Vulval Crohn's disease: a tertiary center experience of 23 patients. Inflamm Bowel Dis. 2011 Jul; 17 (7): E77. DOI: 10.1002/ibd.21755. Epub 2011 Apr 28. PMID: 21538719.*
19. *Gulseren D, Ersoy-Evans S. Metastatic Crohn Disease with Groin Localization in an Adult Patient. Dermatol Pract Concept. 2022 Apr 1; 12 (2): e2022056. DOI: 10.5826/dpc.1202a56. PMID: 35646448; PMCID: PMC9116548.*
20. *Bhoyrul B, Lyon C. Crohn's disease of the vulva: A prospective study. J Gastroenterol Hepatol. 2018 Dec; 33 (12): 1969–1974. DOI: 10.1111/jgh.14291. Epub 2018 Jun 27. PMID: 29845642.*

21. Honap S, Meade S, Spencer A, Pavlidis P, Luber RP, Calonje E, Rashidghamat E, Bunker CB, Lewis F, Irving PM. Anogenital Crohn's Disease and Granulomatosis: A Systematic Review of Epidemiology, Clinical Manifestations, and Treatment. J Crohns Colitis. 2022 Jun 24; 16 (5): 822–834. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab211. PMID: 34962991.
22. Boxhoorn L, Stoof TJ, de Meij T, Hoentjen F, Oldenburg B, Bouma G, Löwenberg M, van Bodegraven AA, de Boer NKH; Dutch Initiative on Crohn and Colitis. Clinical experience and diagnostic algorithm of vulval Crohn's disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2017 Jul; 29 (7): 838–843.
23. Kurtzman DJ, Jones T, Lian F, Peng LS. Metastatic Crohn's disease: a review and approach to therapy. J Am Acad Dermatol. 2014 Oct; 71 (4): 804–13. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.04.002. Epub 2014 Jun 2. PMID: 24888520.
24. Andreani SM, Ratnasingham K, Dang HH, Gravante G, Giordano P. Crohn's disease of the vulva. Int J Surg. 2010; 8 (1): 2–5. DOI: 10.1016/j.ijsu.2009.09.012. Epub 2009 Oct 1. PMID: 19800432.
25. Wells LE, Cohen D. Delayed diagnosis of vulvar Crohn's disease in a patient with no gastrointestinal symptoms. Case Rep Dermatol. 2018; 10 (3): 263.
26. Phillips FM, Verstockt B, Sebastian S, Ribaldone D, Vavricka S, Katsanos K, Slattery E, de Suray N, Flores C, Fries W, Vincenzi F, Capoferro E, Bachmann O, Kopylov U. 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. PMID: 32318735.
27. Stoleru G, Robbins G, Papadimitriou JC, Wong U. Rapid Resolution of Vulvar Crohn's Disease With Ustekinumab. ACG Case Rep J. 2020 Aug 17; 7 (8): e00452. DOI: 10.14309/crj.0000000000000452. PMID: 33195730; PMCID: PMC7655089.
28. Palamaras I, El-Jabbour J, Pietropaolo N, et al. Metastatic Crohn's disease: a review. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2008; 22: 1033–1043. https://doi.org/10.1111/j.1468–3083.2008. 02741.x

Статья поступила / Received 16.12.22
Получена после рецензирования / Revised 19.12.22
Принята в печать / Accepted 20.12.22

Сведения об авторах

Сегаль Анастасия Михайловна, *врач-гастроэнтеролог, зав. поликлиническим отделением для оказания медицинской помощи больным воспалительными заболеваниями кишечника. E-mail: segalam@mail.ru*

Лозовская Наталия Леонидовна, *врач-гастроэнтеролог поликлинического отделения для оказания медицинской помощи больным воспалительными заболеваниями кишечника. E-mail: shinale@mail.ru*

Мардамшина Екатерина Андреевна, *врач-гастроэнтеролог поликлинического отделения для оказания медицинской помощи больным воспалительными заболеваниями кишечника. E-mail: katerinka251986@mail.ru*

Маркова Елена Анатольевна, *врач-эндоскопист, зав. эндоскопическим отделением. E-mail: markova2408@mail.ru*

Ратникова Оксана Александровна, *врач-гастроэнтеролог поликлинического отделения для оказания медицинской помощи больным воспалительными заболеваниями кишечника. E-mail: edvard7713@mail.ru*

Городской центр диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника СПБ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», Санкт-Петербург

Автор для переписки: *Сегаль Анастасия Михайловна. E-mail: segalam@mail.ru*

About authors

Segal Anastasia M., *gastroenterologist, head of Outpatient Dept for Providing Medical Care to Patients with Inflammatory Bowel Diseases. E-mail: segalam@mail.ru*

Lozovskaya Natalia L., *gastroenterologist of Outpatient Dept for Providing Medical Care to Patients with Inflammatory Bowel Diseases. E-mail: shinale@mail.ru*

Mardamshina Ekaterina A., *gastroenterologist of Outpatient Dept for Providing Medical Care to Patients with Inflammatory Bowel Diseases. E-mail: katerinka251986@mail.ru*

Markova Elena A., *endoscopist, head of Endoscopic Dept. E-mail: markova2408@mail.ru*

Ratnikova Oksana A., *gastroenterologist of Outpatient Dept for Providing Medical Care to Patients with Inflammatory Bowel Diseases. E-mail: edvard7713@mail.ru*

City Centre for Diagnosis and Treatment of Inflammatory Bowel Diseases of City Clinical Hospital No. 31, St. Petersburg, Russia

Corresponding author: *Segal Anastasia M. E-mail: segalam@mail.ru*

Для цитирования: Сегаль А. М., Лозовская Н. Л., Мардамшина Е. А., Маркова Е. А., Ратникова О. А. Применение устекинумаба при вульвовагинальном поражении, ассоциированном с болезнью Крона (клинический случай). *Медицинский алфавит.* 2022; (35): 23–28. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-35-23-28.

For citation: Segal A. M., Lozovskaya N. L., Mardamshina E. A., Markova E. A., Ratnikova O. A. Use of ustekinumab in vulvovaginal lesions associated with Crohn's disease (clinical case). *Medical alphabet.* 2022; (35): 23–28. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-35-23-28.